

Evaluación de la seguridad clínica y de la eficacia y efectividad comparativa de los injertos cutáneos autólogos de tipo injerto en sello en pacientes con heridas de difícil cicatrización

Informes de evaluación de tecnologías sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



Agència de Qualitat
i Avaluació Sanitàries de Catalunya



Generalitat
de Catalunya

Evaluación de la seguridad clínica y de la eficacia y efectividad comparativa de los injertos cutáneos autólogos de tipo injerto en sello en pacientes con heridas de difícil cicatrización

/ Laura Llinàs-Mallol, Iván Prieto Durán, Elena Conde Montero, María-Dolors Estrada Sabadell, Rosa María Vivanco-Hidalgo. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad. 2025. — 158 p; 24 cm. — (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Injertos de piel autólogos 2. Cicatrización de heridas

I. España. Ministerio de Sanidad II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Para citar este informe:

Llinàs-Mallol L, Prieto Durán I, Conde Montero E, Estrada Sabadell MD, Vivanco-Hidalgo RM. **Evaluación de la seguridad clínica y de la eficacia y efectividad comparativa de los injertos cutáneos autólogos de tipo injerto en sello en pacientes con heridas de difícil cicatrización**. Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2025. (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

© Ministerio de Sanidad

© Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Editan:

Ministerio de Sanidad

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Corrección:

Maquetación: Lluís Ràfols Ribas

Diseño: Ministerio de Sanidad

NIPO: 133-25-084-4

DOI: 10.62727/DSalut.AQUAS/13416

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Evaluación de la seguridad clínica y de la eficacia y efectividad comparativa de los injertos cutáneos autólogos de tipo injerto en sello en pacientes con heridas de difícil cicatrización

Informes de evaluación de tecnologías sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Información preliminar

Autoría

Laura Llinàs-Mallol: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Iván Prieto Durán: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Elena Conde Montero: Médico especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario Infanta Leonor y Virgen de la Torre, Madrid.

Maria-Dolors Estrada Sabadell: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Rosa Maria Vivanco-Hidalgo: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Otros participantes

Roland Pastells-Peiró: Documentalista. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Coordinación

Rosa Maria Vivanco-Hidalgo: Coordinación científica. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Jessica Ruiz Baena: Coordinación técnica. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Maria-Dolors Estrada Sabadell: Coordinación metodológica. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Roland Pastells-Peiró: Coordinación administrativa. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Declaración de conflicto de intereses

Las personas autoras de este informe declaran que no tienen conflictos de interés que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) agradece a las siguientes personas su colaboración y los comentarios aportados:

Antonio Lavado Castilla: Federación Española de Diabetes (FEDE).

Pedro Luis Pancorbo Hidalgo: Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Jaén, Andalucía. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP).

María Dolores Pérez del Caz: Servicio de Cirugía Plástica y Quemados, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Comunidad Valenciana. Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética (SECPRE).

La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) desea agradecer a la **Sociedad Española de Heridas (SEHER)** y al **Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP)** su colaboración en la identificación de los profesionales sanitarios que han participado en este informe de evaluación.

El equipo autor agradece a **Arnau Peñalver Piñol** (Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Universitario de la Vall d'Hebron, Barcelona) su colaboración en la definición del alcance y la formulación de las preguntas de investigación durante la fase de elaboración del protocolo de este informe.

Este documento ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 23 de junio de 2023.

Índice

LISTA DE TABLAS	13
LISTA DE FIGURAS	15
ABREVIATURAS	16
RESUMEN	17
ENGLISH ABSTRACT	25
RESUM EN CATALÀ	33
I. INTRODUCCIÓN	41
I.1 Descripción del problema de salud	41
I.1.1 Las heridas de difícil cicatrización	41
I.1.2 Consecuencias de las heridas de difícil cicatrización para la persona afectada y coste social	42
I.1.2.1 Principales consecuencias de las heridas de difícil cicatrización para la persona afectada	42
I.1.2.2 Coste social de las heridas de difícil cicatrización	43
I.1.3 Factores de riesgo para el desarrollo de heridas de difícil cicatrización	44
I.1.4 Manejo diagnóstico y terapéutico de las heridas de difícil cicatrización	46
I.1.4.1 Manejo diagnóstico de las heridas de difícil cicatrización	46

I.1.4.2 Manejo terapéutico de las heridas de difícil cicatrización	47
I.1.5 Población diana	51
I.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio	51
I.2.1 Características de los injertos cutáneos en sello	51
I.2.2 Beneficios y riesgos de los injertos cutáneos en sello	54
I.2.2.1 Beneficios de los injertos cutáneos en sello	54
I.2.2.2 Riesgos y limitaciones de los injertos cutáneos en sello	54
I.2.3 Requerimientos técnicos de los injertos cutáneos en sello	56
I.2.4 Utilización, regulación y financiación de los injertos cutáneos en sello	57
I.2.4.1 Utilización	57
I.2.4.2 Regulación	58
I.2.4.3 Financiación	58
II. JUSTIFICACIÓN	61
III. OBJETIVOS Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	63
III.1 Objetivos	63
III.1.1 Objetivo general	63
III.1.2 Objetivos específicos	63
III.2 Preguntas de investigación	64
III.3 Alcance y usuarios del informe	64
IV. METODOLOGÍA	67
IV.1 Metodología de la revisión sistemática sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad comparativa de los injertos cutáneos autólogos de tipo injerto en sello	67
IV.1.1 Fuentes de información y estrategia de búsqueda	67
IV.1.2 Criterios de selección de los estudios	68

IV.1.3 Evaluación de la calidad y el riesgo de sesgo de la evidencia	71
IV.1.4 Extracción y síntesis de los datos	73
IV.2 Participación de grupos de interés	76
IV.2.1 Participación de pacientes, familiares y representantes legales	76
IV.2.2 Participación de profesionales sanitarios	77
IV.2.3 Participación de la industria	78
V. RESULTADOS	79
V.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica	79
V.2 Descripción y calidad de las publicaciones incluidas	81
V.2.1 Descripción de las publicaciones incluidas	81
V.2.1.1 Descripción general de la evidencia científica	81
V.2.1.2 Descripción específica de la evidencia científica	85
V.2.2 Análisis del riesgo de sesgo de los estudios incluidos	92
V.2.2.1 Riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados	92
V.2.2.2 Riesgo de sesgo de los estudios cuasiexperimentales y observacionales	93
V.2.2.3 Calidad de la evidencia de los estudios observacionales descriptivos	94
V.3 Resultados de la revisión sistemática sobre la seguridad clínica de los injertos cutáneos autólogos en sello	95
V.3.1 Respecto al manejo conservador (objetivo específico 1)	95
V.3.1.1 Efectos adversos: infecciones derivadas de la intervención	95
V.3.1.2 Efectos adversos: hemorragias en la zona donante	96
V.3.1.3 Efectos adversos: complicaciones	96
V.3.2 Respecto al uso de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía mayor (objetivo específico 2)	96

V.3.3 Respecto al uso de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía menor (objetivo específico 3)	97
V.3.3.1 Efectos adversos: infecciones derivadas de la intervención	97
V.3.3.2 Efectos adversos: hemorragias en la zona donante	97
V.3.3.3 Efectos adversos: complicaciones	97
V.4 Resultados de la revisión sistemática sobre la eficacia y efectividad comparativas de los injertos cutáneos en sello	97
V.4.1 Respecto al manejo conservador (objetivo específico 1)	97
V.4.1.1 Morbilidad: tasa de cicatrización de la herida	98
V.4.1.2 Morbilidad: tiempo hasta la cicatrización de la herida	99
V.4.1.3 Morbilidad: evolución del tamaño de la herida	100
V.4.1.4 Morbilidad: estética de la cicatrización	101
V.4.1.5 Morbilidad: prendimiento del injerto y necesidad de reintervención	101
V.4.1.6 Funcionalidad: dolor y consumo de analgésicos	102
V.4.1.7 Calidad de vida de los / las pacientes	103
V.4.1.8 Satisfacción de los / las pacientes con la intervención	104
V.4.1.9 Aceptabilidad de la intervención por parte de los / las pacientes	105
V.4.2 Respecto al uso de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía mayor (objetivo específico 2)	105
V.4.3 Respecto al uso de otros tipos de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía menor (objetivo específico 3)	105
V.4.3.1 Morbilidad: tasa de cicatrización de la herida	105
V.4.3.2 Morbilidad: tiempo hasta la cicatrización de la herida	105
V.4.3.3 Morbilidad: evolución del tamaño de la herida	105
V.4.3.4 Morbilidad: estética de la cicatrización	106

V.4.3.5 Morbilidad: no prendimiento del injerto y necesidad de reintervención	106
V.4.3.6 Funcionalidad: dolor y consumo de analgésicos	106
V.4.3.7 Calidad de vida de los / las pacientes	106
V.4.3.8 Satisfacción de los / las pacientes con la intervención	106
V.4.3.9 Aceptabilidad de la intervención por parte de los / las pacientes	107
V.5 Estudios en marcha	107
VI. DISCUSIÓN	109
VI.1 Cuestiones metodológicas	109
VI.1.1 Potenciales pérdidas de información debidas al criterio de selección de los estudios	110
VI.1.2 Limitaciones del método de síntesis empleado	111
VI.1.3 Calidad y riesgo de sesgo de la evidencia científica disponible	111
VI.1.4 Limitaciones del análisis sobre la seguridad clínica	113
VI.1.5 Limitaciones del análisis sobre la eficacia y efectividad clínica comparativa	114
VI.2 Discusión sobre los resultados clínicos de los injertos cutáneos autólogos en sello	115
VI.2.1 Seguridad de los injertos cutáneos autólogos en sello	117
VI.2.1.1 Efectos adversos	117
VI.2.1.2 Consideraciones a la seguridad clínica de los injertos cutáneos en sello	119
VI.2.2 Eficacia y efectividad clínica de los injertos cutáneos autólogos en sello	120
VI.2.2.1 Morbilidad: cicatrización de la herida	120
VI.2.2.2 Morbilidad: prendimiento del injerto y necesidad de reintervención	124
VI.2.2.3 Funcionalidad	125
VI.2.2.4 Calidad de vida relacionada con la salud	127
VI.2.2.5 Consideraciones a la eficacia y efectividad clínica de los injertos cutáneos en sello	127

VI.3 Lagunas de conocimiento existentes sobre los injertos cutáneos autólogos en sello	131
VII. CONCLUSIONES	133
VIII. RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA	135
IX. REFERENCIAS	137
X. ANEXOS	145
Anexo 1. Búsqueda bibliográfica	145
Anexo 1.1 Estrategias de búsqueda bibliográfica	145
Anexo 1.2 Publicaciones excluidas tras lectura a texto completo	147
Anexo 2. Tablas de evidencia	152
Anexo 3. Definición de las escalas clínicas de valoración	154
Anexo 4. Publicaciones sobre la temática del informe excluidas por el ámbito asistencial de realización o el diseño de la publicación	156
Anexo 4.1 Publicaciones sobre los injertos cutáneos en sello excluidas de este informe debido al ámbito asistencial de realización	156
Anexo 4.2 Publicaciones sobre los injertos cutáneos en sello excluidas de este informe debido al ámbito asistencial de realización	157

Lista de tablas

Tabla 1. Principales tipos de úlceras existentes.	41
Tabla 2. Factores de riesgo en el desarrollo o la curación de una herida de difícil cicatrización.	45
Tabla 3. Estrategia TIMERS para el manejo de las heridas de difícil cicatrización.	48
Tabla 4. Principales tipos de injertos cutáneos autólogos.	49
Tabla 5. Descripción de las diferentes fases que comprende la realización de injertos cutáneos en sello en una herida de difícil cicatrización.	52
Tabla 6. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 1.	68
Tabla 7. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 2.	70
Tabla 8. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 3.	70
Tabla 9. Distribución de las publicaciones incluidas en el informe según objetivo específico y las tipologías de heridas de difícil cicatrización evaluadas.	82
Tabla 10. Distribución de las publicaciones incluidas en el informe según el objetivo específico, la intervención y el comparador evaluados, y el diseño del estudio.	83
Tabla 11. Distribución de las publicaciones incluidas en el informe según las dimensiones y los desenlaces para los cuales han proporcionado evidencia científica.	84
Tabla 12. Resultados de la literatura sobre la tasa de cicatrización de la herida mediante tratamiento con injertos cutáneos en sello y mediante el manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización, estratificado por tipo de herida.	98
Tabla 13. Resultados de la literatura sobre el tiempo transcurrido hasta la cicatrización completa de la herida en heridas tratadas con injertos cutáneos en sello o mediante el manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización, estratificado por tipo de herida.	100

Tabla A1. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión sistemática sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad comparativa de los injertos cutáneos en sello.	145
Tabla A2. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión sistemática sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad clínica de los injertos cutáneos en sello tras su lectura a texto completo, junto con el motivo de exclusión.	147
Tabla A3. Características de las ocho publicaciones incluidas en la síntesis de la evidencia científica sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad clínica de los injertos cutáneos en sello en pacientes adultos con heridas de difícil cicatrización.	152
Tabla A4. Publicaciones sobre la técnica de los injertos cutáneos en sello identificadas en la literatura científica en las cuales la intervención se realiza en el ámbito hospitalario.	156
Tabla A5. Publicaciones sobre la técnica de los injertos cutáneos en sello identificadas en la literatura científica y con diseño de serie de casos.	157

Lista de figuras

Figura 1. Imágenes representativas de la realización de un injerto cutáneo en sello.	54
Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA de selección de estudios sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad clínica comparativa de los injertos cutáneos en sello.	80
Figura 3. Gráficos del análisis del riesgo de sesgo de los estudios evaluados mediante la herramienta Cochrane RoB 2.0.	93
Figura 4. Gráficos del análisis del riesgo de sesgo de los estudios de diseño cuasiexperimental u observacional de cohortes con comparación entre grupos, evaluados mediante la herramienta Cochrane ROBINS-I.	94

Lista de abreviaturas

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
C. A.	Comunidad autónoma
CC. AA.	Comunidades autónomas
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CPAF	Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación del Sistema Nacional de Salud
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EE. UU.	Estados Unidos de América
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
EUnethTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
EWMA	<i>European Wound Management Association</i>
FLC	Fichas de Lectura Crítica
GNEAUPP	Grupo nacional para el estudio y asesoramiento en úlceras por presión y heridas crónicas
GPC	Guía de práctica clínica
INE	Instituto Nacional de Estadística
ND	No disponible
PICO-D	Población, intervención, comparador, outcomes o desenlaces y diseño de estudio [pregunta de investigación]
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RS	Revisión sistemática [de la literatura científica]
SBSES	<i>Stony Brook Scar Evaluation Scale</i>
SNS	Sistema Nacional de Salud de España
TLC-NOSF	Tecnología lípido-coloidal que incluye octosulfato de sacarosa
UE	Unión Europea
USD	Dólar estadounidense
VBSAS	<i>Vancouver Burn Scar Assessment Scale</i>

Resumen

Introducción

Las heridas en la piel son tipologías de daño que provocan la ruptura y la pérdida de continuidad en el tejido cutáneo. En función de su profundidad, las heridas se pueden clasificar en erosiones, si solo afectan a la dermis papilar, o úlceras, si son más profundas. Las úlceras más frecuentes en la población general son las úlceras venosas de las extremidades inferiores, las úlceras por presión y las úlceras de pie diabético. Las úlceras deberían cicatrizar en un período de tiempo limitado, y si no lo hacen transcurrido un período de tiempo suficiente, pueden ser definidas como heridas de difícil cicatrización. Numerosos estudios han estimado que entre el 1 % y el 2 % de la población adulta en países de rentas altas presenta una o más heridas de difícil cicatrización, siendo este tipo de heridas más prevalentes en las personas mayores de 80 años de edad. Las heridas de difícil cicatrización tienen un impacto muy relevante en la vida de las personas afectadas en términos de morbilidad, funcionalidad y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Este tipo de heridas suelen presentar inflamación y hemorragias; asimismo, la persona afectada frecuentemente sufre dolor crónico y presenta una movilidad muy limitada, lo que afecta a su estado de ánimo. Desde una perspectiva de coste social, estas afecciones no solo aumentan la carga de morbilidad y reducen la CVRS de los pacientes, sino que también implican un elevado impacto económico para los sistemas de salud debido a la necesidad de un manejo diagnóstico y terapéutico complejo y prolongado en el tiempo. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de heridas de difícil cicatrización son extrínsecos, como la inmovilidad, la presión o la fricción constante; e intrínsecos, como la diabetes mellitus, la obesidad, la edad avanzada o las patologías vasculares. Es frecuente que varios factores de riesgo se presenten conjuntamente en la misma persona afectada, incrementando la complejidad del manejo de este tipo de heridas.

Actualmente, no hay un consenso uniforme sobre la definición y el diagnóstico de las heridas de difícil cicatrización, lo que genera variabilidad en su clasificación y manejo clínico. Sin embargo, se suele aceptar que una herida puede ser considerada de difícil cicatrización cuando, tras más de 12 meses de tratamiento, no ha logrado cerrarse por completo. El equipo asistencial suele basar el diagnóstico en la observación de diversos signos y síntomas sugestivos de inflamación crónica, infecciones o hemorragias en el lecho de la herida, así como un incremento de las proteasas o las especies

reactivas del oxígeno. Este último fenómeno suele ir acompañado de una reducción en los factores de crecimiento o en la matriz extracelular. Además, se valora la presencia de dolor crónico y la afectación de la movilidad de la persona afectada. El diagnóstico y tratamiento de estos pacientes suele involucrar a un equipo multidisciplinar de profesionales, incluyendo especialistas de atención primaria y comunitaria, dermatología, cirugía general, cirugía plástica, cirugía vascular y enfermería. El manejo de estas heridas se realiza comúnmente mediante un enfoque conservador, basado en el cuidado externo y la aplicación de apósitos. Sin embargo, desde 2003, la *European Wound Management Association* (EWMA) ha recomendado ampliar la perspectiva en su abordaje. En este sentido, la estrategia TIMERS de la EWMA establece los factores clave para diseñar un tratamiento adecuado, considerando la valoración del tejido cutáneo, la presencia de inflamación o infección, el control de la humedad, los márgenes de la herida, las opciones de cierre de la herida y cicatrización cutánea, así como los factores sociales de la persona afectada. Entre las estrategias de epitelización cutánea, destaca el uso de injertos cutáneos autólogos o autoinjertos, que consisten en la extracción de piel de una zona del cuerpo del propio paciente (zona donante) para trasplantarla en la herida del mismo paciente (zona receptora). Existen tres tipos principales: los injertos cutáneos de grosor total, que incluyen epidermis y toda la dermis; los injertos cutáneos de grosor parcial, que contienen epidermis y una parte de la dermis, y los injertos epidérmicos, que solo incluyen epidermis.

Los injertos cutáneos en sello o *punch grafting* son un tipo de injerto cutáneo autólogo de grosor parcial, ya que incluyen la epidermis y dermis superficial. La zona donante del injerto corresponde a una zona del cuerpo de la propia persona a tratar. Esta técnica es una de las formas más antiguas de trasplante cutáneo, descrita por primera vez en 1869. El principal objetivo de los injertos cutáneos en sello es acelerar la cicatrización de heridas crónicas, estimulando la epitelización y reduciendo el dolor mediante la liberación de factores de crecimiento en el lecho de la herida. Se trata de una técnica sencilla que consiste en la extracción de los injertos desde la zona donante, utilizando un punch, una cureta o una hoja de bisturí tras aplicar anestesia local. Una vez obtenidos los injertos, si es necesario, se procede a la preparación del lecho de la herida antes de aplicar los injertos directamente sobre ella. Posteriormente, la zona tratada se cubre con apósitos y se prescribe reposo funcional durante los primeros días para favorecer el prendimiento del injerto. Pasados entre tres y siete días, se realiza una primera cura local y tópica, iniciando, así, el seguimiento del proceso de cicatrización. Entre los principales beneficios de esta técnica destaca su simplicidad y viabilidad como cirugía menor, ya que no requiere un quirófano ni equipamiento especializado. Otro aspecto relevante es su efecto analgésico en la herida, que contribuye al alivio del dolor en la herida. Asimismo, la zona donante suele presentar únicamente un sangrado leve y puntiforme, cicatrizando de

manera espontánea sin necesidad de sutura. Por otro lado, los principales riesgos asociados a esta técnica incluyen complicaciones y efectos adversos como reacciones a la anestesia local, hemorragias en la zona donante y alteraciones en la sensibilidad cutánea, que pueden manifestarse como pérdida o aumento de la percepción sensorial en la piel injertada.

Para llevar a cabo un injerto cutáneo en sello, es fundamental contar con una consulta asistencial apta para la realización de cirugía menor dermatológica equipada con el material fungible habitual, así como con anestesia local tumescente, un sistema de terapia compresiva y, si fuese necesario, material para la terapia de presión negativa. Actualmente, esta técnica está indicada en heridas de evolución clínica compleja o de difícil cicatrización y su aplicación ha sido documentada en diversos países, entre ellos Brasil, Camerún, Corea del Sur, Estados Unidos de América, España, Indonesia, Italia, México, Países Bajos, Reino Unido y Suecia. En España, la realización de injertos cutáneos autólogos en pacientes con heridas de difícil cicatrización está incluida de forma genérica como prestación en la Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud, lo que garantiza su acceso a través del sistema público. Se estima que el coste total de un procedimiento de injerto cutáneo en sello en España asciende a 1.300,85 €, incluyendo visitas quirúrgicas, consultas ambulatorias y costes de material.

Objetivos

El objetivo general de este informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) es evaluar la evidencia disponible sobre la seguridad clínica, así como la eficacia y efectividad comparativa de los injertos cutáneos autólogos tipo injerto en sello en pacientes adultos con heridas de difícil cicatrización. Para ello, se ha comparado esta técnica con el manejo conservador y con otras tipologías de injertos cutáneos autólogos, evaluando, además, su aplicación como un procedimiento de cirugía menor. Para dar respuesta a este objetivo general, se han definido tres objetivos específicos, cada uno enfocado a la evaluación de la seguridad clínica y la eficacia y efectividad clínica y comparativa de los injertos cutáneos autólogos en sello respecto a un comparador diferente: (i) el manejo conservador, (ii) los injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía mayor y (iii) otros injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía menor, distintos del injerto cutáneo en sello.

Material y métodos

El presente informe de ETS se ha desarrollado de acuerdo a las directrices de la *European Network for Health Technology Assessment* y de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y

Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS). Para dar respuesta a los objetivos planteados, se ha realizado una revisión sistemática de la literatura, de acuerdo con la metodología y directrices de la colaboración Cochrane y la declaración PRISMA, garantizando, así, un enfoque riguroso y transparente en la recopilación y análisis de la evidencia disponible.

La revisión sistemática de la literatura ha analizado la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad de los injertos cutáneos en sello en comparación con diversas alternativas terapéuticas disponibles. La búsqueda bibliográfica ha sido ejecutada entre los días 18 y 20 de junio de 2024 en las bases de datos Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Epistemonikos, International HTA Database y BRISA. Para la gestión de los resultados y la eliminación de duplicados, se utilizó el programa EndNote. Además de la búsqueda en bases de datos, se han revisado manualmente las referencias de todas las publicaciones incluidas, complementada con una búsqueda adicional sobre estudios en curso, ejecutada en octubre de 2024. Se han diseñado tres preguntas de investigación, todas ellas con los mismos criterios de selección, diferenciándose únicamente en el comparador de estudio. Los criterios de selección han sido formulados mediante el formato de pregunta de investigación PICO-D (población, intervención, comparador, *outcomes* o desenlaces y diseño). La población de estudio ha estado constituida por pacientes adultos con una o más heridas de difícil cicatrización, independientemente de su etiología. Se han excluido menores de edad, así como adultos con otras patologías, tales como quemaduras, vitíligo o cicatrices. La intervención evaluada ha sido el uso de injertos cutáneos autólogos en sello, definidos como injertos cutáneos de grosor parcial, de tipo autólogo y realizados como cirugía menor. Para la comparación, se establecieron tres grupos, uno por cada pregunta de investigación: (i) el manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización, (ii) el uso de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía mayor y (iii) el uso de otros injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía menor, excluyendo los injertos en sello. El proceso de selección de los desenlaces incluyó una búsqueda exploratoria, seguida de un proceso de selección y agrupación por dimensión alineado con las preguntas del informe. Dado el número limitado de desenlaces identificados, se descartó realizar un ejercicio de priorización por parte de profesionales y pacientes. Se incluyeron desenlaces de seguridad clínica (infecciones, hemorragias y otras complicaciones no especificadas) y de eficacia/efectividad clínica (morbilidad, funcionalidad, CVRS, satisfacción y aceptabilidad de la intervención por parte de los/las pacientes), sin superar el número máximo de desenlaces recomendado por la metodología GRADE. Para la selección de estudios, se consideraron informes de ETS, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasiexperimentales con diseño pre-post o con diseño caso-control, estudios observacionales de cohortes prospectivas con comparador o con diseño caso-control y estudios descriptivos. No se incluyeron revisiones narrativas, reportes de un caso

o series de casos. Los estudios analizados debían haber sido publicados en inglés, español o catalán y publicados en los últimos diez años (2013-2024). Tanto el cribado y elegibilidad de publicaciones como la extracción de datos se han realizado mediante la plataforma Covidence. Para la evaluación del riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia de cada publicación científica, se han utilizado las herramientas de Cochrane RoB 2.0 para ensayos clínicos aleatorizados, ROBINS-I para estudios no aleatorizados y Fichas de Lectura Crítica para estudios observacionales descriptivos. Finalmente, la síntesis de la evidencia ha sido realizada mediante un análisis descriptivo, que incluyó una síntesis narrativa y tabulada de las características de los estudios, los métodos empleados y los resultados obtenidos según el desenlace de interés.

En la elaboración de este informe de ETS han participado profesionales asistenciales expertos en la temática, tanto en la asesoría clínica como en la revisión externa del informe final. Además, se ha contado con la participación de pacientes, familiares y/o representantes legales en la revisión externa del informe, asegurando la incorporación de su perspectiva. Debido a la naturaleza de la intervención evaluada, no se consideró pertinente incluir la participación de representantes de la industria en el proceso.

Resultados

La revisión sistemática sobre la seguridad clínica y la eficacia y efectividad comparativas del tratamiento con injertos cutáneos autólogos en sello recuperó un total de 111 referencias bibliográficas únicas. Después del proceso de cribado, un total de ocho referencias bibliográficas fueron incluidas en la síntesis de la evidencia. Siete publicaciones aportaron resultados para la primera pregunta de investigación y una publicación dio respuesta a la tercera pregunta de investigación. No se identificó evidencia científica para la segunda pregunta de investigación. Para la primera pregunta de investigación (manejo conservador), cuatro publicaciones analizaron la seguridad clínica y la eficacia y la efectividad comparativas de los injertos cutáneos en sello, mientras que las tres publicaciones restantes solo aportaron información sobre la eficacia y la efectividad clínica y comparativa de los injertos cutáneos en sello. Para la tercera pregunta de investigación, la única publicación que ha dado respuesta ha ofrecido resultados sobre seguridad clínica y eficacia y efectividad comparativas. La evidencia científica obtenida ha proveni-do de Europa, Asia y América. Cinco de las ocho publicaciones incluidas en este informe han sido realizadas en España. Las publicaciones han analizado pacientes con úlceras venosas de extremidades inferiores, úlceras arteriales, úlceras de pie diabético, úlceras mixtas, úlceras postquirúrgicas y otras tipolo-gías de heridas de difícil cicatrización. No se ha obtenido evidencia sobre pacientes con úlceras de presión. Dos estudios han presentado un diseño de ensayo clínico aleatorizado, tres publicaciones de estudio de cohortes con

comparación intragrupos, y tres publicaciones de estudio observacional descriptivo. El riesgo de sesgo de la evidencia obtenida ha sido generalmente crítico, principalmente debido a la falta de enmascaramiento de los participantes y el personal asistencial a causa de la naturaleza de la intervención analizada y los métodos utilizados para evaluar los desenlaces. La calidad de la evidencia ha sido media, siendo las principales inquietudes la selección de la población a estudio, el análisis de los resultados obtenidos y el conflicto de interés de las publicaciones.

La evaluación de la seguridad clínica de los injertos cutáneos en sello en comparación con el manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización ha contado con los datos reportados por cuatro publicaciones. Entre un 6,7% y un 25,8 % de los pacientes tratados presentaron una infección en la herida. Una publicación observó, también, una tasa de infecciones en la zona donante de los injertos cutáneos en sello en el 1,4 % de la población de estudio. Ninguna publicación reportó la existencia de hemorragias en la zona donante de los injertos cutáneos en sello. La tasa de complicaciones no especificadas detectadas ha sido variable entre las publicaciones analizadas, oscilando entre el 0 % y el 27,7 %. La evaluación de la seguridad clínica de los injertos cutáneos en sello respecto a otras tipologías de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía menor se ha basado en la información de una publicación, que no determinó la existencia de complicaciones, pero sí infecciones de la herida en el 18,2 % de los pacientes.

El análisis de la eficacia y la efectividad comparativas de los injertos cutáneos en sello respecto al manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización ha contado con los datos de siete publicaciones. En términos de cicatrización de la herida, las publicaciones identificadas reportaron que entre el 66,6 % y el 100 % de los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello alcanzaban la cicatrización total de la herida, mientras que entre los pacientes tratados según el manejo conservador la cicatrización total se observaba entre un 50 % y un 100 % de las heridas tratadas. Ninguna publicación objetivó diferencias estadísticamente significativas en la tasa de cicatrización de las heridas, según los grupos de estudio. Respecto al tiempo hasta la cicatrización de la herida, con los resultados de cuatro publicaciones, el tiempo medio hasta la cicatrización en los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello osciló entre los 43,5 días y los 84 días, mientras que en los pacientes tratados según el manejo conservador fue de entre 62,5 días y 102,7 días. Dos publicaciones objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo medio de cicatrización a favor de los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello. En lo que concierne a la evolución en el tamaño de la herida, con datos de un solo estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tamaño final de la herida entre pacientes tratados con injertos cutáneos en sello y pacientes tratados según el manejo convencional. En cuanto a la estética de la cicatrización tras el tratamiento, se observó que las heridas tratadas con injertos cutáneos en sello mostraban

mayor pigmentación en comparación con las heridas tratadas con manejo conservador, pero los otros parámetros (vasculatura, flexibilidad y altura/hundimiento de la cicatriz) fueron mejores o similares a los obtenidos tras la cicatrización con el manejo conservador. Finalmente, en términos de morbilidad también se observó que la proporción de prendimiento de los injertos cutáneos en sello fue variable y no mostró ninguna relación con la sensación de dolor; y se determinó que entre el 20 % y el 38 % de los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello necesitaron dos o más intervenciones para alcanzar los objetivos terapéuticos fijados. En términos de funcionalidad, una publicación observó una menor sensación de dolor tras el tratamiento con injertos cutáneos en sello respecto a los pacientes tratados según el manejo conservador, mientras que otra no observó diferencias estadísticamente significativas en la sensación de dolor entre los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello y los pacientes tratados mediante el manejo convencional. Finalmente, no se observó beneficio significativo del tratamiento con injertos cutáneos en sello en términos de CVRS en comparación con el tratamiento mediante el manejo convencional, si bien la evidencia científica fue muy limitada.

El análisis de la eficacia y la efectividad comparativas de los injertos cutáneos en sello respecto a otras tipologías de injertos cutáneos realizados como cirugía menor contó con datos de una sola publicación, y no se obtuvieron datos de todos los desenlaces. En el análisis comparativo entre los injertos cutáneos en sello y otras tipologías de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía menor, se observó una reducción superior en el tamaño de la herida en las medias úlceras tratadas con injertos cutáneos autólogos diferentes del injerto en sello. Los pacientes tratados presentaron menor dolor tras el uso de las dos tipologías de injertos cutáneos autólogos.

Conclusiones

Tras la revisión de la evidencia científica disponible, es posible concluir que la técnica de los injertos cutáneos en sello para el tratamiento de heridas de difícil cicatrización parece ser una técnica sencilla, segura y que puede ser realizada con resultados satisfactorios en términos de beneficio clínico como un procedimiento de cirugía menor, sin necesidad de ingreso hospitalario. Asimismo, se considera que la técnica de los injertos cutáneos autólogos en sello puede representar una alternativa adecuada para el manejo terapéutico de los pacientes con heridas de difícil cicatrización, especialmente en el Sistema Nacional de Salud de España, donde se encuentra ya implantada. Sin embargo, la certeza de la evidencia existente es baja o muy baja, por lo que se recomienda que el proceso de toma de decisiones tenga en cuenta esta limitación.

El análisis de la evidencia científica disponible ha mostrado que la técnica de los injertos cutáneos en sello para el tratamiento de las heridas de difícil cicatrización es una técnica segura y que, aunque no parece aumentar la proporción de heridas de este tipo que acaban cicatrizando, sí parece reducir el tiempo necesario hasta alcanzar la cicatrización total, así como el dolor de las personas afectadas, en comparación con el manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización. No ha sido posible determinar el impacto del tratamiento con injertos cutáneos en sello en la calidad de vida relacionada con la salud, ni en términos de satisfacción y aceptabilidad por parte de los y las pacientes debido a la escasa evidencia obtenida. En el análisis comparativo del tratamiento con injertos cutáneos autólogos en sello y el uso de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía mayor u otras tipologías de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía menor, ha podido concluirse que no existe suficiente evidencia científica para determinar si los injertos cutáneos autólogos en sello son una alternativa más segura, eficaz y/o efectiva que las alternativas terapéuticas evaluadas.

Recomendaciones de investigación futura

Se recomienda la realización de un estudio clínico observacional, prospectivo y multicéntrico en el marco del SNS de España, que compare la seguridad clínica y la eficacia/efectividad comparativa del tratamiento con injertos cutáneos autólogos en sello en una población de personas adultas con heridas de difícil cicatrización, en comparación con el manejo conservador de las heridas crónicas, incorporando un análisis de subgrupos para determinar si ciertos grupos poblacionales podrían beneficiarse en mayor grado de la tecnología sanitaria evaluada. En este estudio se sugiere considerar, especialmente, los pacientes con úlceras de pie diabético o con úlceras de presión. También se recomienda evaluar la percepción de los y las pacientes respecto a la técnica de los injertos cutáneos en sello. Asimismo, se recomienda valorar la factibilidad de realizar un ensayo clínico prospectivo, con grupo de comparación, para analizar la seguridad clínica y la eficacia/efectividad del tratamiento con injertos cutáneos autólogos en sello.

English abstract

Introduction

Skin wounds are types of damage that cause rupture and loss of continuity in skin tissue. Depending on their depth, wounds can be classified as erosions, if they only affect the papillary dermis, or ulcers, if they are deeper. The most common ulcers in the general population are venous ulcers of the lower extremities, pressure ulcers, and diabetic foot ulcers. Ulcers should heal within a limited period of time, and if they do not heal after a sufficient period of time, they can be defined as difficult-to-heal wounds. Numerous studies have estimated that between 1% and 2% of the adult population in high-income countries has one or more hard-to-heal wounds, with this type of wound being more prevalent in people over 80 years of age. Difficult-to-heal wounds have a significant impact on the lives of those affected in terms of morbidity, functionality and health-related quality of life (HRQoL). These types of wounds often present with inflammation and bleeding; likewise, the affected person frequently suffers from chronic pain and has very limited mobility, which affects their mood. From a social cost perspective, these conditions not only increase the burden of morbidity and reduce patients' HRQoL, but also have a high economic impact on health systems due to the need for complex and prolonged diagnostic and therapeutic management. The main risk factors for the development of difficult-to-heal wounds are extrinsic, such as immobility, pressure or constant friction; and intrinsic, such as diabetes mellitus, obesity, advanced age or vascular pathologies. It is common for several risk factors to occur together in the same affected person, increasing the complexity of managing this type of wound.

Currently, there is no uniform consensus on the definition and diagnosis of difficult-to-heal wounds, which leads to variability in their classification and clinical management. However, it is generally accepted that a wound can be considered difficult to heal when, after more than 12 months of treatment, it has not completely closed. The healthcare team usually bases the diagnosis on the observation of various signs and symptoms suggestive of chronic inflammation, infection or bleeding in the wound bed, as well as an increase in proteases or reactive oxygen species. The latter phenomenon is usually accompanied by a reduction in growth factors or the extracellular matrix. In addition, the presence of chronic pain and the impact on the mobility of the affected person are assessed. The diagnosis and treatment of these patients usually involves a multidisciplinary team of professionals, including specialists in primary and community care, dermatology, general

surgery, plastic surgery, vascular surgery and nursing. These wounds are commonly managed using a conservative approach, based on external care and the application of dressings. However, since 2003, the European Wound Management Association (EWMA) has recommended broadening the perspective in its approach. In this regard, the EWMA's TIMERS strategy establishes the key factors for designing an appropriate treatment, considering the assessment of skin tissue, the presence of inflammation or infection, moisture control, wound margins, wound closure options and skin healing, as well as the social factors of the affected person. Among the skin epithelialisation strategies, the use of autologous skin grafts or autografts stands out, which consist of removing skin from one area of the patient's body (donor site) to transplant it to the patient's wound (recipient site). There are three main types: full-thickness skin grafts, which include the epidermis and the entire dermis; partial-thickness skin grafts, which contain the epidermis and part of the dermis; and epidermal grafts, which only include the epidermis.

Punch grafts are a type of partial-thickness autologous skin graft, as they include the epidermis and superficial dermis. The donor site for the graft is an area of the body belonging to the person being treated. This technique is one of the oldest forms of skin transplantation, first described in 1869. The main objective of skin grafts is to accelerate the healing of chronic wounds by stimulating epithelialisation and reducing pain through the release of growth factors in the wound bed. It is a simple technique that involves removing the grafts from the donor site using a punch, curette or scalpel blade after applying local anaesthesia. Once the grafts have been obtained, if necessary, the wound bed is prepared before applying the grafts directly to it. The treated area is then covered with dressings and functional rest is prescribed for the first few days to promote graft take. After three to seven days, the first local and topical dressing is applied, thus beginning the monitoring of the healing process. Among the main benefits of this technique are its simplicity and feasibility as minor surgery, as it does not require an operating theatre or specialised equipment. Another relevant aspect is its analgesic effect on the wound, which contributes to pain relief. Likewise, the donor area usually presents only slight, pinpoint bleeding, healing spontaneously without the need for sutures. On the other hand, the main risks associated with this technique include complications and adverse effects such as reactions to local anaesthesia, bleeding in the donor area and alterations in skin sensitivity, which may manifest as loss or increase in sensory perception in the grafted skin.

To perform a skin graft, it is essential to have a healthcare facility suitable for minor dermatological surgery equipped with the usual consumables, as well as local tumescent anaesthesia, a compression therapy system and, if necessary, negative pressure therapy equipment. This technique is currently indicated for wounds with complex clinical evolution or difficult healing, and its application has been documented in several countries, including Brazil,

Cameroon, South Korea, the United States of America, Spain, Indonesia, Italy, Mexico, the Netherlands, the United Kingdom and Sweden. In Spain, autologous skin grafts in patients with difficult-to-heal wounds are included as a generic service in the Common Portfolio of Services of the National Health System, which guarantees access through the public system. The total cost of a skin graft procedure in Spain is estimated at €1,300.85, including surgical visits, outpatient consultations and material costs.

Objectives

The overall objective of this health technology assessment (HTA) report is to evaluate the available evidence on the clinical safety and comparative efficacy and effectiveness of autologous skin grafts in adult patients with difficult-to-heal wounds. To this end, this technique has been compared with conservative management and with other types of autologous skin grafts, also evaluating its application as a minor surgical procedure. In response to this general objective, three specific objectives have been defined, each focused on the evaluation of the clinical safety and the clinical and comparative efficacy and effectiveness of autologous skin grafts in seal with respect to a different comparator: (i) conservative management, (ii) autologous skin grafts performed as major surgery and (iii) other autologous skin grafts performed as minor surgery, other than the skin graft in seal.

Material and methods

This HTA report was developed in accordance with the guidelines of the European Network for Health Technology Assessment and the Spanish Network of Health Technology Assessment Agencies of the National Health System (Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, RedETS). In order to respond to the objectives set out, a systematic review of the literature has been carried out, in accordance with the methodology and guidelines of the Cochrane Collaboration and the PRISMA statement, thus ensuring a rigorous and transparent approach in the collection and analysis of the available evidence.

The systematic literature review analysed the clinical safety, efficacy and effectiveness of skin grafts in seal compared to various available therapeutic alternatives. The literature search was conducted between 18 and 20 June 2024 in the Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Epistemonikos, International HTA Database and BRISA databases. EndNote software was used to manage the results and eliminate duplicates. In addition to the database search, the references of all included publications

have been manually reviewed, complemented by an additional search on ongoing studies, executed in October 2024. Three research questions have been designed, all with the same selection criteria, differing only in the study comparator. The selection criteria have been formulated using the PICO-D research question format (population, intervention, comparator, outcomes and design).

The study population consisted of adult patients with one or more difficult-to-heal wounds, regardless of their aetiology. Minors were excluded, as well as adults with other pathologies such as burns, vitiligo or scars. The intervention evaluated was the use of autologous skin grafts in a seal, defined as autologous partial-thickness skin grafts performed as minor surgery. For comparison, three groups were established, one for each research question: (i) conservative management of difficult-to-heal wounds, (ii) the use of autologous skin grafts performed as major surgery, and (iii) the use of other autologous skin grafts performed as minor surgery, excluding seal grafts. The outcome selection process included an exploratory search, followed by a selection and grouping process by dimension aligned with the report questions. Given the limited number of outcomes identified, a prioritisation exercise by professionals and patients was ruled out.

Clinical safety outcomes (infections, bleeding and other unspecified complications) and clinical efficacy/effectiveness outcomes (morbidity, functionality, HRQoL, patient satisfaction and acceptability of the intervention) were included, without exceeding the maximum number of outcomes recommended by the GRADE methodology. For the selection of studies, we considered STD reports, systematic reviews with or without meta-analysis, randomised clinical trials, quasi-experimental studies with pre-post or case-control design, prospective observational cohort studies with comparator or case-control design, and descriptive studies. Narrative reviews, single case reports or case series were not included. The studies analysed had to have been published in English, Spanish or Catalan and published in the last ten years (2013-2024). Both the screening and eligibility of publications and data extraction were performed using the Covidence platform. To assess the risk of bias and the quality of evidence in the field of scientific publication, the Cochrane RoB 2.0 tools were used for randomised clinical trials, ROBINS-I for non-randomised studies and Critical Reading Cards for descriptive observational studies.

Finally, the synthesis of the evidence has been carried out by means of a descriptive analysis, which included a narrative and tabulated synthesis of the characteristics of the studies, the methods used and the results obtained according to the outcome of interest.

The preparation of this Health Technology Assessment report involved the participation of healthcare professionals with expertise in the field, both in the clinical consultancy and in the external review of the final report. In addition, patients, relatives and/or legal representatives have been involved

in the external review of the report, ensuring the incorporation of their perspective. Due to the nature of the intervention evaluated, it was not considered relevant to include the participation of industry representatives in the process.

Results

The systematic review on the clinical safety and comparative efficacy and effectiveness of autologous skin graft therapy in seal retrieved a total of 111 unique literature references. After the screening process, a total of eight references were included in the evidence synthesis. Seven publications provided results for the first research question and one publication answered the third research question. No scientific evidence was identified for the second research question. For the first research question (conservative management), four publications analysed the clinical safety and comparative efficacy and effectiveness of skin graft seal grafts, while the remaining three publications only provided information on the clinical and comparative efficacy and effectiveness of skin graft seal grafts. For the third research question, the only publication that has provided an answer has offered results on clinical safety and comparative efficacy and effectiveness. The scientific evidence obtained has come from Europe, Asia and the Americas. Five of the eight publications included in this report were from Spain. The publications have analysed patients with venous ulcers of the lower extremities, arterial ulcers, diabetic foot ulcers, mixed ulcers, post-surgical ulcers and other types of difficult-to-heal wounds. No evidence has been obtained on patients with pressure ulcers. Two studies have presented a randomised clinical trial design, three publications of cohort study with intra-group comparison, and three publications of descriptive observational study. The risk of bias in the evidence obtained was generally critical, mainly due to the lack of blinding of participants and caregivers due to the nature of the intervention analysed and the methods used to assess outcomes. The quality of the evidence has been average, the main concerns have been the selection of the study population, the analysis of the results obtained and the conflict of interest of the publications.

Evaluation of the clinical safety of skin grafts in seal compared to conservative management of difficult-to-heal wounds has been supported by data reported by four publications. Between 6.7% and 25.8% of treated patients developed a wound infection. One publication also noted a rate of donor site infections in seal skin grafts in 1.4 % of the study population. No publications reported bleeding at the donor site of skin graft seal grafts. The rate of unspecified complications detected varied among the publications reviewed, ranging from 0 % to 27.7 %. The evaluation of the clinical safety of skin grafts in seal compared to other types of autologous skin grafts

performed as minor surgery has been based on information from one publication, which found no complications, but wound infections in 18.2% of patients.

Analysis of the comparative efficacy and effectiveness of skin seal grafts in relation to the conservative management of difficult-to-heal wounds has been supported by data from seven publications. In terms of wound healing, the identified publications reported that between 66.6% and 100 % of patients treated with skin seal grafts achieved complete wound healing, while among patients treated conservatively, complete healing was observed in 50 % to 100 % of the treated wounds. No publication found statistically significant differences in wound healing rate between study groups. Regarding time to wound healing, based on the results of four publications, the mean time to healing in patients treated with skin graft seal ranged from 43.5 days to 84 days, while in patients treated conservatively it ranged from 62.5 days to 102.7 days. Two publications reported statistically significant differences in the mean healing time in favour of patients treated with skin graft seal. Regarding the evolution in wound size, with data from only one study, no statistically significant differences in final wound size were observed between patients treated with skin graft seal and patients treated according to conventional management. Regarding the aesthetics of healing after treatment, it was observed that the wounds treated with skin grafts in seal showed more pigmentation compared to the wounds treated with conservative management, but the other parameters (vasculature, flexibility and height/scar depth) were better or similar to those obtained after healing with conservative management. Finally, in terms of morbidity, it was also observed that the attachment rate of the skin graft seal was variable and showed no relationship with pain sensation; and it was determined that between 20 and 38% of patients treated with skin graft seal required two or more interventions to achieve the therapeutic goals set. In terms of functionality, one publication observed a lower pain sensation after treatment with skin graft seal compared to patients treated with conservative management, while another observed no statistically significant difference in pain sensation between patients treated with skin graft seal and patients treated with conventional management. Finally, no significant benefit of treatment with skin seal grafts in terms of HRQoL compared to treatment with conventional management was observed, although the scientific evidence was very limited.

The analysis of the comparative efficacy and effectiveness of skin grafting with respect to other types of skin grafting performed as minor surgery was based on data from only one publication, and data on all outcomes were not available. In the comparative analysis between seal skin grafting and other types of autologous skin grafting performed as minor surgery, a superior reduction in wound size was observed in half ulcers treated with autologous skin grafts other than seal grafting. Treated patients had less pain after the use of both types of autologous skin grafts.

Conclusions

After reviewing the available scientific evidence, it is possible to conclude that the technique of skin grafts in seal for the treatment of difficult-to-heal wounds appears to be a simple, safe technique that can be performed with satisfactory results in terms of clinical benefit as a minor surgical procedure, without the need for hospital admission. It is also considered that the technique of autologous skin grafts in seal may represent a suitable alternative for the therapeutic management of patients with difficult-to-heal wounds, especially in the Spanish National Health System, where it is already implemented. However, the certainty of the existing evidence is low or very low, so it is recommended that the decision-making process takes this limitation into account.

Analysis of the available scientific evidence has shown that the skin graft seal technique for the treatment of hard-to-heal wounds is a safe technique and that, although it does not appear to increase the proportion of such wounds that eventually heal, it does appear to reduce the time to full healing and the pain of the affected persons compared to conservative management of hard-to-heal wounds. It has not been possible to determine the impact of seal skin graft therapy on health-related quality of life and patient satisfaction and acceptability due to the limited evidence available. In the comparative analysis of treatment with autologous skin grafts in seal and the use of autologous skin grafts performed as major surgery or other types of autologous skin grafts performed as minor surgery, it was concluded that there is insufficient scientific evidence to determine whether autologous skin grafts in seal are a safer, more efficient and/or more effective alternative than the therapeutic alternatives evaluated.

Recommendations for future research

It is recommended that an observational, prospective, multicentre clinical study be conducted in the Spanish NHS to compare the clinical safety and comparative efficacy/effectiveness of autologous skin graft therapy in a population of adults with difficult-to-heal wounds compared to conservative management of chronic wounds, incorporating a subgroup analysis to determine whether certain population groups might benefit more from the health technology evaluated. In this study, it is suggested that patients with diabetic foot ulcers or pressure ulcers in particular should be considered. It is also recommended that patients' perceptions of the skin grafting technique be assessed. It is also recommended to assess the feasibility of conducting a prospective clinical trial with a comparison group to analyse the clinical safety and efficacy/effectiveness of autologous skin graft treatment.

Resum en català

Introducció

Les ferides a la pell són tipologies de dany que provoquen la ruptura i la pèrdua de continuïtat en el teixit cutani. En funció de la seva profunditat, les ferides es poden classificar en erosions, si només afecten la dermis papil·lar, o úlceres, si són més profundes. Les úlceres més freqüents a la població general són les úlceres venoses de les extremitats inferiors, les úlceres per pressió i les úlceres de peu diabètic. Les úlceres haurien de cicatritzar en un període de temps limitat, i si no ho fan transcorregut un període de temps suficient, poden ser definides com a ferides de difícil cicatrització. Nombrosos estudis han estimat que entre l'1% i el 2% de la població adulta en països de rendes altes presenta una o més ferides de difícil cicatrització, i aquest tipus de ferides són més prevalents en les persones més grans de 80 anys. Les ferides de difícil cicatrització tenen un impacte molt rellevant a la vida de les persones afectades en termes de morbiditat, funcionalitat i qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS). Aquest tipus de ferides solen presentar inflamació i hemorràgies; així mateix, la persona afectada sovint pateix dolor crònic i presenta una mobilitat molt limitada, cosa que afecta el seu estat d'ànim. Des d'una perspectiva de cost social, aquestes afeccions no només augmenten la càrrega de morbiditat i redueixen la QVRS dels pacients, sinó que també impliquen un impacte econòmic elevat per als sistemes de salut a causa de la necessitat d'un maneig diagnòstic i terapèutic complex i prolongat en el temps. Els principals factors de risc per al desenvolupament de ferides de difícil cicatrització són extrínsecs, com ara la immobilitat, la pressió o la fricció constant; i intrínsecs, com ara la diabetis mellitus, l'obesitat, l'edat avançada o les patologies vasculars. És freqüent que diversos factors de risc es presentin conjuntament a la mateixa persona afectada, incrementant la complexitat del maneig d'aquest tipus de ferides.

Actualment, no hi ha un consens uniforme sobre la definició i el diagnòstic de les ferides de difícil cicatrització, cosa que genera variabilitat en la seva classificació i maneig clínic. Tot i això, se sol acceptar que una ferida pot ser considerada de difícil cicatrització quan, després de més de 12 mesos de tractament, no ha aconseguit tancar-se per complet. L'equip assistencial sol basar el diagnòstic en l'observació de diversos signes i símptomes suggestius d'inflamació crònica, infeccions o hemorràgies al llit de la ferida, així com un increment de les proteases o espècies reactives de l'oxigen. Aquest darrer fenomen sol anar acompanyat d'una reducció

en els factors de creixement o en la matriu extracel·lular. A més a més, es valora la presència de dolor crònic i l'afectació de la mobilitat de la persona afectada. El diagnòstic i el tractament d'aquests pacients sol involucrar un equip multidisciplinari de professionals, incloent-hi especialistes d'atenció primària i comunitària, dermatologia, cirurgia general, cirurgia plàstica, cirurgia vascular i infermeria. El maneig d'aquestes ferides es fa normalment mitjançant un enfocament conservador, basat en la cura externa i l'aplicació d'apòsits. Tanmateix, des del 2003, l'*European Wound Management Association* (EWMA) ha recomanat ampliar la perspectiva en el seu abordatge. En aquest sentit, l'estratègia TIMERS de l'EWMA estableix els factors clau per dissenyar un tractament adequat, considerant la valoració del teixit cutani, la presència d'inflamació o infecció, el control de la humitat, els marges de la ferida, les opcions de tancament de la ferida i cicatrització cutània, així com els factors socials de la persona. Entre les estratègies d'epitelització cutània, destaca l'ús d'empelts cutanis autòlegs o autoempelts, que consisteixen en l'extracció de pell d'una zona del cos del mateix pacient (zona donant) per trasplantar-la a la ferida del mateix pacient (zona receptora). Hi ha tres tipus principals: els empelts cutanis de gruix total, que inclouen epidermis i tota la dermis; els empelts cutanis de gruix parcial, que contenen epidermis i una part de la dermis, i els empelts epidèrmics, que només inclouen epidermis.

Els empelts cutanis en segell o *punch grafting* són un tipus d'empelt cutani autòleg de gruix parcial, ja que inclouen epidermis i dermis superficial. La zona donant de l'empelt correspon a una zona del cos de la persona a tractar. Aquesta tècnica és una de les formes més antigues de trasplantament cutani, descrita per primera vegada el 1869. El principal objectiu dels empelts cutanis en segell és accelerar la cicatrització de ferides cròniques, estimulants l'epitelització i reduint el dolor mitjançant l'alliberament de factors de creixement al llit de la ferida. Es tracta d'una tècnica senzilla que consisteix en l'extracció dels empelts des de la zona donant, utilitzant un punch, una cureta o un full de bisturí després d'aplicar anestèsia local. Un cop obtinguts els empelts, si cal, es procedeix a la preparació del llit de la ferida abans d'aplicar els empelts directament sobre ella. Posteriorment, la zona tractada es cobreix amb apòsits i es prescriu repòs funcional durant els primers dies per tal d'afavorir la presa de l'empelt. Passats entre tres i set dies, es fa una primera cura local i tòpica, iniciant, així, el seguiment del procés de cicatrització. Entre els principals beneficis d'aquesta tècnica destaca la simplicitat i la viabilitat com a cirurgia menor, ja que no requereix un quiròfan ni equipament especialitzat. Un altre aspecte rellevant és el seu efecte analgèsic a la ferida, que contribueix a l'alleujament del dolor a la ferida. Així mateix, la zona donant sol presentar únicament un sagnat lleu i puntiforme, cicatritzant de manera espontània sense necessitat de sutura. D'altra banda, els principals riscos associats a aquesta tècnica inclouen complicacions i efectes adversos com ara reaccions a l'anestèsia

local, hemorràgies a la zona donant i alteracions en la sensibilitat cutània, que poden manifestar-se com a pèrdua o augment de la percepció sensorial a la pell empeltada.

Per dur a terme un empelt cutani en segell, és fonamental comptar amb una consulta assistencial apta per a la realització de cirurgia menor dermatològica equipada amb el material fungible habitual, així com amb anestèsia local tumescent, un sistema de teràpia compressiva i, si cal, material per a la teràpia de pressió negativa. Actualment, aquesta tècnica està indicada en ferides d'evolució clínica complexa o de difícil cicatrització i la seva aplicació ha estat documentada a diversos països, com ara Brasil, Camerun, Corea del Sud, Estats Units d'Amèrica, Espanya, Indonèsia, Itàlia, Mèxic, Països Baixos, Regne Unit i Suècia. A Espanya, la realització d'empelts cutanis autòlegs en pacients amb ferides de difícil cicatrització està inclosa de forma genèrica com a prestació a la Cartera Comuna de Serveis del Sistema Nacional de Salut, cosa que en garanteix l'accés a través del sistema públic. S'estima que el cost total d'un procediment d'empelt cutani en segell a Espanya és de 1.300,85 €, incloent-hi visites quirúrgiques, consultes ambulatòries i costos de material.

Objectius

L'objectiu general d'aquest informe d'avaluació de tecnologies sanitàries (ATS) és avaluar l'evidència disponible sobre la seguretat clínica, així com l'eficàcia i l'efectivitat comparativa dels empelts cutanis autòlegs tipus empelt en segell en pacients adults amb ferides de difícil cicatrització. Per això, s'ha comparat aquesta tècnica amb el maneig conservador i amb altres tipologies d'empelts cutanis autòlegs, avaluant-ne, a més, la seva aplicació com un procediment de cirurgia menor. Per donar resposta a aquest objectiu general, s'han definit tres objectius específics, cadascun enfocat a l'avaluació de la seguretat clínica i l'eficàcia i efectivitat clínica i comparativa dels empelts cutanis autòlegs en segell respecte d'un comparador diferent: (i) el maneig conservador, (ii) els empelts cutanis autòlegs realitzats com a cirurgia major i (iii) altres empelts cutanis autòlegs realitzats com a cirurgia menor, diferents de l'empelt cutani en segell.

Material i mètodes

Aquest informe d'ATS s'ha desenvolupat d'acord amb les directrius de l'*European Network for Health Technology Assessment* i de la Xarxa Espanyola d'Agències d'Avaluació de Tecnologies Sanitàries i Prestacions del Sistema Nacional de Salut (RedETS). Per donar resposta als objectius plantejats, s'ha realitzat una revisió sistemàtica de la literatura, d'acord amb la metodologia

i les directrius de la col·laboració Cochrane i la declaració PRISMA, garantint, així, un enfocament rigorós i transparent en la recopiació i l'anàlisi de l'evidència disponible.

La revisió sistemàtica de la literatura ha analitzat la seguretat clínica, l'eficàcia i l'efectivitat dels empelts cutanis en segell en comparació de diverses alternatives terapèutiques disponibles. La cerca bibliogràfica ha estat executada entre els dies 18 i 20 de juny de 2024 a les bases de dades Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Epistemonikos, International HTA Database i BRISA. Per a la gestió dels resultats i l'eliminació de duplicats, es va utilitzar el programa EndNote. A més de la cerca en bases de dades, s'han revisat manualment les referències de totes les publicacions incloses, complementada amb una cerca addicional sobre estudis en curs, executada l'octubre de 2024. S'han dissenyat tres preguntes de recerca, totes amb els mateixos criteris de selecció, diferenciant-se únicament en el comparador d'estudi. Els criteris de selecció han estat formulats mitjançant el format de pregunta de recerca PICO-D (població, intervenció, comparador, *outcomes* o desenllaços i disseny). La població d'estudi ha estat constituïda per pacients adults amb una o més ferides de difícil cicatrització, independentment de la seva etiologia. S'han exclòs menors d'edat, així com adults amb altres patologies, com ara cremades, vitiligen o cicatrius. La intervenció avaluada ha estat l'ús d'empelts cutanis autòlegs en segell, definits com a empelts cutanis de gruix parcial, de tipus autòleg i realitzats com a cirurgia menor. Per a la comparació, es van establir tres grups, un per cada pregunta de recerca: (i) el maneig conservador de les ferides de difícil cicatrització, (ii) l'ús d'empelts cutanis autòlegs realitzats com a cirurgia major i (iii) l'ús d'altres empelts cutanis autòlegs realitzats com a cirurgia menor, excloent-ne els empelts en segell. El procés de selecció dels desenllaços va incloure una cerca exploratòria, seguida d'un procés de selecció i agrupació per dimensió alineat amb les preguntes de l'informe. Atès el nombre limitat de desenllaços identificats, es va descartar fer un exercici de prioritització per part de professionals i pacients. S'hi van incloure desenllaços de seguretat clínica (infeccions, hemorràgies i altres complicacions no especificades) i d'eficàcia/efectivitat clínica (morbidity, funcionalitat, QVRS, satisfacció i acceptabilitat de la intervenció per part dels pacients), sense superar el nombre màxim de desenllaços recomanat per la metodologia GRADE. Per a la selecció d'estudis, es van considerar informes d'ATS, revisions sistemàtiques amb metaanàlisi o sense, assaigs clínics aleatoritzats, estudis quasi experimentals amb disseny pre-post o amb disseny cas-control, estudis observacionals de cohorts prospectives amb comparador o amb disseny cas-control i estudis descriptius. No s'hi van incloure revisions narratives, reports d'un cas o sèries de casos. Els estudis analitzats havien d'haver estat publicats en anglès, espanyol o català i publicats en els darrers deu anys (2013-2024). Tant el cribratge i l'elegibilitat de publicacions com l'extracció de dades s'han realitzat mitjançant la plataforma Covidence. Per a l'avaluació del risc de biaix i la

qualitat de l'evidència a l'àmbit de publicació científica, s'han utilitzat les eines de Cochrane RoB 2.0 per a assaigs clínics aleatoritzats, ROBINS-I per a estudis no aleatoritzats i Fitxes de Lectura Crítica per a estudis observacionals descriptius. Finalment, la síntesi de l'evidència ha estat realitzada mitjançant una anàlisi descriptiva, que va incloure una síntesi narrativa i taulada de les característiques dels estudis, els mètodes emprats i els resultats obtinguts segons el desenllaç d'interès.

En l'elaboració d'aquest informe d'ATS hi han participat professionals assistencials experts en la temàtica, tant a l'assessoria clínica com a la revisió externa de l'informe final. A més, s'ha comptat amb la participació de pacients, familiars i/o representants legals a la revisió externa de l'informe, assegurant la incorporació de la seva perspectiva. A causa de la naturalesa de la intervenció avaluada, no es va considerar pertinent incloure la participació de representants de la indústria al procés.

Resultats

La revisió sistemàtica sobre la seguretat clínica i l'eficàcia i efectivitat comparatives del tractament amb empelts cutanis autòlegs en segell va recuperar un total de 111 referències bibliogràfiques úniques. Després del procés de cribratge, un total de vuit referències bibliogràfiques van ser incloses en la síntesi de l'evidència. Set publicacions van aportar resultats per a la primera pregunta de recerca i una publicació va donar resposta a la tercera pregunta de recerca. No es va identificar evidència científica per a la segona pregunta de recerca. Per a la primera pregunta de recerca (maneig conservador), quatre publicacions van analitzar la seguretat clínica i l'eficàcia i l'efectivitat comparatives dels empelts cutanis en segell, mentre que les tres publicacions restants només van aportar informació sobre l'eficàcia i l'efectivitat clínica i comparativa dels empelts cutanis en segell. Per a la tercera pregunta de recerca, l'única publicació que ha donat resposta ha donat resultats sobre seguretat clínica i eficàcia i efectivitat comparatives. L'evidència científica obtinguda ha vingut d'Europa, Àsia i Amèrica. Cinc de les vuit publicacions incloses en aquest informe han estat realitzades a Espanya. Les publicacions han analitzat pacients amb úlceres venoses d'extremitats inferiors, úlceres arterials, úlceres de peu diabètic, úlceres mixtes, úlceres postquirúrgiques i altres tipologies de ferides de difícil cicatrització. No s'ha obtingut cap evidència sobre pacients amb úlceres de pressió. Dos estudis han presentat un disseny d'assaig clínic aleatoritzat, tres publicacions d'estudi de cohorts amb comparació intragrupos i tres publicacions d'estudi observacional descriptiu. El risc de biaix de l'evidència obtinguda ha estat generalment crític, principalment a causa de la manca d'emascament dels participants i del personal assistencial a causa de la naturalesa de la intervenció analitzada i els mètodes utilitzats per avaluar els desenllaços. La qualitat de

l'evidència ha estat mitjana, i les principals inquietuds són la selecció de la població a estudi, l'anàlisi dels resultats obtinguts i el conflicte d'interès de les publicacions.

L'avaluació de la seguretat clínica dels empelts cutanis en segell en comparació del maneig conservador de les ferides de difícil cicatrització ha comptat amb les dades reportades per quatre publicacions. Entre un 6,7% i un 25,8% dels pacients tractats van presentar una infecció a la ferida. Una publicació va observar també una taxa d'infeccions a la zona donant dels empelts cutanis en segell a l'1,4 % de la població d'estudi. Cap publicació no va reportar l'existència d'hemorràgies a la zona donant dels empelts cutanis en segell. La taxa de complicacions no especificades detectades ha estat variable entre les publicacions analitzades, oscil·lant entre el 0% i el 27,7%. L'avaluació de la seguretat clínica dels empelts cutanis en segell respecte d'altres tipologies d'empelts cutanis autòlegs realitzats com a cirurgia menor s'ha basat en la informació d'una publicació, que no va determinar l'existència de complicacions, però sí infeccions de la ferida al 18,2% dels pacients.

L'anàlisi de l'eficàcia i l'efectivitat comparatives dels empelts cutanis en segell respecte al maneig conservador de les ferides de difícil cicatrització ha comptat amb les dades de set publicacions. En termes de cicatrització de la ferida, les publicacions identificades van reportar que entre el 66,6% i el 100% dels pacients tractats amb empelts cutanis en segell arribaven a la cicatrització total de la ferida, mentre que entre els pacients tractats segons el maneig conservador la cicatrització total s'observava entre un 50% i un 100% de les ferides tractades. Cap publicació va objectivar diferències estadísticament significatives en la taxa de cicatrització de les ferides, segons els grups d'estudi. Pel que fa al temps fins a la cicatrització de la ferida, amb els resultats de quatre publicacions, el temps mitjà fins a la cicatrització en els pacients tractats amb empelts cutanis en segell va oscil·lar entre els 43,5 dies i els 84 dies, mentre que en els pacients tractats segons el maneig conservador va ser d'entre 62,5 dies i 102,7 dies. Dues publicacions van objectivar diferències estadísticament significatives en el temps mitjà de cicatrització a favor dels pacients tractats amb empelts cutanis en segell.

Pel que fa a l'evolució en la mida de la ferida, amb dades d'un sol estudi, no es van observar diferències estadísticament significatives en la mida final de la ferida entre pacients tractats amb empelts cutanis en segell i pacients tractats segons el maneig convencional. Pel que fa a l'estètica de la cicatrització després del tractament, es va observar que les ferides tractades amb empelts cutanis en segell mostraven major pigmentació en comparació amb les ferides tractades amb maneig conservador, però els altres paràmetres (vasculatura, flexibilitat i altura/enfonsament de la cicatriu) van ser millors o similars als obtinguts després de la cicatrització amb el maneig conservador. Finalment, en termes de morbiditat també es va observar que la proporció de prendiment dels empelts cutanis en segell va ser variable i no va mostrar

cap relació amb la sensació de dolor; i es va determinar que entre el 20% i el 38% dels pacients tractats amb empelts cutanis en segell van necessitar dues o més intervencions per assolir els objectius terapèutics fixats.

En termes de funcionalitat, una publicació va observar una menor sensació de dolor després del tractament amb empelts cutanis en segell respecte als pacients tractats segons el maneig conservador, mentre que una altra no va observar diferències estadísticament significatives en la sensació de dolor entre els pacients tractats amb empelts cutanis en segell i els pacients tractats mitjançant el maneig. Finalment, no es va observar benefici significatiu del tractament amb empelts cutanis en segell en termes de QVRS en comparació del tractament mitjançant el maneig convencional, si bé l'evidència científica va ser molt limitada.

L'anàlisi de l'eficàcia i l'efectivitat comparatives dels empelts cutanis en segell respecte a altres tipologies d'empelts cutanis realitzats com a cirurgia menor va comptar amb dades d'una sola publicació, i no es van obtenir dades de tots els desenllaços. En l'anàlisi comparativa entre els empelts cutanis en segell i altres tipologies d'empelts cutanis autòlegs realitzats com a cirurgia menor, es va observar una reducció superior en la mida de la ferida a les mitjanes úlceres tractades amb empelts cutanis autòlegs diferents de l'empelt en segell. Els pacients tractats van presentar un dolor menor després de l'ús de les dues tipologies d'empelts cutanis autòlegs.

Conclusions

Després de la revisió de l'evidència científica disponible, és possible concloure que la tècnica dels empelts cutanis en segell per al tractament de ferides de difícil cicatrització sembla ser una tècnica senzilla, segura i que pot ser realitzada amb resultats satisfactoris en termes de benefici clínic com un procediment de cirurgia menor, sense necessitat d'ingrés hospitalari. Així mateix, es considera que la tècnica dels empelts cutanis autòlegs en segell pot representar una alternativa adequada per al maneig terapèutic dels pacients amb ferides de difícil cicatrització, especialment al Sistema Nacional de Salut d'Espanya, on es troba ja implantada.

L'anàlisi de l'evidència científica disponible ha mostrat que la tècnica dels empelts cutanis en segell per al tractament de les ferides de difícil cicatrització és una tècnica segura i que, encara que no sembla augmentar la proporció de ferides d'aquest tipus que acaben cicatritzant, sí que sembla reduir el temps necessari fins a assolir la cicatrització total, així com el dolor de les persones afectades cicatrització. No ha estat possible determinar l'impacte del tractament amb empelts cutanis en segell en la qualitat de vida relacionada amb la salut, ni en termes de satisfacció i acceptabilitat per part dels i les pacients a causa de l'escassa evidència obtinguda. A l'anàlisi comparativa del tractament amb empelts cutanis autòlegs en segell i l'ús d'empelts

cutanis autòlegs realitzats com a cirurgia major o altres tipologies d'empelts cutanis autòlegs realitzats com a cirurgia menor, s'ha pogut concloure que no hi ha prou evidència científica per determinar si els empelts cutanis autòlegs en segell són una alternativa més segura, eficaç i/o efectiva que les alternatives terapèutiques avaluades.

Recomanacions de recerca futura

Es recomana fer un estudi clínic observacional, prospectiu i multicèntric en el marc de l'SNS d'Espanya, que compari la seguretat clínica i l'eficàcia/efectivitat comparativa del tractament amb empelts cutanis autòlegs en segell en una població de persones adultes amb ferides de difícil cicatrització, en comparació amb el maneig conservador de les ferides cròniques, incorporant una anàlisi de subgrups per determinar si certs grups poblacionals podrien beneficiar-se en més grau de la tecnologia sanitària avaluada. En aquest estudi se suggereix considerar, especialment, els pacients amb úlceres de peu diabètic o amb úlceres de pressió. També es recomana avaluar la percepció dels i les pacients respecte a la tècnica dels empelts cutanis en segell. Així mateix, es recomana valorar la factibilitat de fer un assaig clínic prospectiu, amb grup de comparació, per analitzar la seguretat clínica i l'eficàcia/efectivitat del tractament amb empelts cutanis autòlegs en segell.

I. Introducción

I.1 Descripción del problema de salud

I.1.1 Las heridas de difícil cicatrización

Una herida, traumatismo o lesión es una tipología de daño que provoca la ruptura y la pérdida de continuidad del tejido cutáneo. Existen numerosas causas que pueden desencadenar el desarrollo de una herida en una persona, entre las cuales es posible citar las siguientes: insuficiencia venosa, arteriopatía periférica, diabetes, tumores, arterioesclerosis, procesos inflamatorios –por ejemplo, en los vasos sanguíneos (vasculitis)-, infecciones o patologías autoinmunes (1-8). En función de su profundidad, las heridas se pueden clasificar en erosiones, si solo afectan a la dermis papilar, o úlceras, si son más profundas. En la población general, las heridas más frecuentes son las úlceras venosas de las extremidades inferiores, las úlceras por presión y las úlceras de pie diabético (9) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Principales tipos de úlceras existentes.

	Úlceras venosas de las extremidades inferiores	Úlceras por presión	Úlceras de pie diabético
Causa	Se originan en personas afectadas por insuficiencia venosa crónica. La insuficiencia venosa crónica comporta una acumulación de sangre en la zona inferior de las piernas y los tobillos, generando la dilatación de la pared de los vasos sanguíneos y acaba provocando una lesión cutánea o herida. Tienen una evolución tórpida, caracterizada por periodos cíclicos de cicatrización y reaparición (10).	Causada por la existencia de una presión continua y duradera sobre la piel, que reduce el flujo sanguíneo en la zona afectada (11). Suelen desarrollarse con más frecuencia en las zonas donde el hueso y la piel son más cercanos, como talones o caderas, en zonas en contacto con elementos externos como sillas o camas (12), o a consecuencia de la presión constante de un dispositivo sanitario contra la piel, como una mascarilla o una cánula de traqueotomía (12).	Representan la complicación más frecuente en pacientes con diabetes mellitus. Aparecen frecuentemente en las plantas de los pies, especialmente en puntos de presión como el metatarso y el talón (13).
Evolución clínica	Entre un 40 % y un 50 % recidiva tras su cicatrización, la mayoría en los primeros 12 meses (14, 15). Solo un 68 % cicatrizan durante los seis primeros meses (9, 10) y tras 12 meses de evolución, entre un 12 % y un 47 % permanecen abiertas (9, 16).	Son frecuentes en personas con poca movilidad física. Se estima que solo un 50 % cicatrizan en los primeros 12 meses tras su aparición (9)	Hasta un 20 % de las personas afectadas puede requerir una amputación parcial o total en la zona del pie (17). El tiempo necesario para alcanzar la curación puede ser de hasta 12 o 13 meses (9, 13).

Tabla 1. Principales tipos de úlceras existentes.

	Úlceras venosas de las extremidades inferiores	Úlceras por presión	Úlceras de pie diabético
Prevalencia	Afectan el 1 % de la población y hasta el 3 % de las personas mayores de 80 años de edad en países occidentales (18). Más frecuentes en mujeres que en hombres [(de 1,5 a 10 casos en mujeres: 1 caso en hombres) (19)].	Según el 6º estudio del GNEAUPP afectan al 6,1 % de las personas en centros residenciales para mayores y centros sociosanitarios de España (20) y entre el 0,04 % (población general) y el 0,2 % (mayores de 65 años) de la población atendida en atención primaria (21)	Un 34 % de pacientes con diabetes de cualquier tipo presentará, al menos una vez en su vida, una úlcera de pie diabético.

Nota **Tabla 1.** GNEAUPP: Grupo nacional para el estudio y asesoramiento en úlceras por presión y heridas crónicas.

Una herida puede ser definida como una herida de difícil cicatrización –también denominada como herida crónica o recalcitrante– cuando no cicatriza después de un año o más de tratamiento (9). Sin embargo, actualmente se asume que se trata de un concepto amplio y abierto a diferentes interpretaciones, y el límite temporal puede situarse a partir de los cuatro o seis meses de evolución (22). Una herida de difícil cicatrización puede presentarse en forma de daño en los tejidos subyacentes a una piel aparentemente intacta o como resultado de un traumatismo en un tejido previamente afectado por una patología latente (9). Se considera que la mitad de las úlceras diagnosticadas no cicatriza en los primeros cuatro meses de evolución, pudiendo derivar en una herida crónica. Entre ellas, hasta un 20 % no cicatrizan tras 24 meses del diagnóstico, y un 8 % no alcanzan la curación total tras 72 meses de evolución (23). Numerosos estudios han estimado que entre el 1 % y el 2 % de la población adulta en países desarrollados presenta una o más heridas de difícil cicatrización (9, 24), y una revisión sistemática (RS) de la literatura del año 2019 estimó una prevalencia de 2,21 casos por cada 1.000 personas (25). En las personas mayores de 80 años de edad, la prevalencia puede alcanzar el 4 % o el 5 % de la población (23).

1.1.2 Consecuencias de las heridas de difícil cicatrización para la persona afectada y coste social

1.1.2.1 Principales consecuencias de las heridas de difícil cicatrización para la persona afectada

La sintomatología de las heridas de difícil cicatrización es variable en las personas afectadas, principalmente dependiente del estado de salud (9) y de la localización de la herida o heridas. Aunque las heridas de difícil cicatrización no se asocian de manera directa a un mayor riesgo de mortalidad del paciente, sí tienen un impacto muy relevante en la vida de las personas afectadas en términos de morbilidad, funcionalidad y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Las principales consecuencias de las heridas

de difícil cicatrización para las personas afectadas desde el punto de vista de la morbilidad son la existencia de inflamación y hemorragias en la zona afectada (26), que incrementan la sintomatología de la herida. Además, algunos estudios han determinado que las úlceras suelen presentar un microambiente de tipo inflamatorio, el cual muy probablemente interfiere con el proceso de cicatrización (27, 28). Asimismo, la existencia de recidivas de la herida original, que en el caso de las úlceras venosas de la pierna se estima en un 40 % o 50 % de los casos (14, 15) (**Tabla 1**), agrava el estado de la persona afectada e impide su recuperación completa, incrementando el tiempo necesario de tratamiento. En cuanto a la funcionalidad de las personas afectadas, las principales consecuencias son el dolor crónico (1, 2, 7) y la existencia de una movilidad muy limitada (29, 30). Se estima que hasta un 30 % de los pacientes afectados por heridas de difícil cicatrización requiere recibir tratamiento con opiáceos y analgésicos fuertes para intentar controlar el dolor (31). Asimismo, la existencia de dolor y las dificultades en la movilidad que presentan los pacientes afectados suelen repercutir en su estado de ánimo, observándose frecuentemente en estos pacientes la aparición de ansiedad, tristeza o depresión (7, 15, 22, 26, 32). Un estudio sobre la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con heridas de difícil cicatrización realizado el año 2020 en España (26) determinó que estos pacientes presentan una calidad de vida global de 4,5 puntos sobre 10 posibles (siendo la puntuación de 10 puntos la que representó mejor calidad de vida), lo que se traduce en una calidad de vida baja, y que incrementa conforme se alcanza la cicatrización de la herida (26). La calidad de vida es significativamente peor en los pacientes con heridas de difícil cicatrización que viven solos respecto a los que viven acompañados (26). La afectación en la calidad de vida de la persona afectada se intensifica en el caso de que la herida de difícil cicatrización o úlcera presente una o más recidivas, un hecho relativamente frecuente en este problema de salud. Sin embargo, inicialmente los pacientes con lesiones recidivantes presentan mayor calidad de vida que los pacientes con lesiones nuevas, probablemente debido al conocimiento de la persona afectada de la situación de la herida (26).

1.1.2.2 Coste social de las heridas de difícil cicatrización

Las heridas de difícil cicatrización presentan un coste para la sociedad remarkable, que se encuentra principalmente asociado a su alta prevalencia, especialmente en la población mayor de 80 años (23). En un número significativo de personas afectadas, la existencia de heridas de difícil cicatrización se asocia a otras patologías existentes, por lo tanto, los pacientes con este tipo de heridas presentan una mayor morbilidad y una peor calidad de vida (9, 22, 33, 34). Además, su manejo diagnóstico y terapéutico provoca, frecuentemente, un aumento del estrés psicosocial y de la ansiedad tanto a personas afectadas como profesionales asistenciales implicados en su tratamiento

(22). Además, el diagnóstico y tratamiento de las heridas de difícil cicatrización genera un elevado consumo de recursos económicos para los sistemas de salud como el SNS, ya que es necesario movilizar un elevado número de recursos asistenciales para su tratamiento, especialmente en una población envejecida y con pluripatología. Los principales costes asistenciales de las heridas de difícil cicatrización son las visitas y el tiempo dedicado por el personal de enfermería y personal médico especialista (medicina familiar, dermatología), las visitas ambulatorias, las pruebas de laboratorio, las pruebas exploratorias y de diagnóstico, los tratamientos tópicos, la prescripción de fármacos (analgésicos y opioides, antibióticos y antimicrobianos), el material fungible (vendajes y apósitos) y el uso de terapia de presión negativa (9, 22, 35). Tampoco pueden obviarse los costes asociados a los desplazamientos de las personas afectadas al centro asistencial o de los equipos asistenciales al domicilio, al ser en ocasiones pacientes con una movilidad muy limitada. Estos costes son especialmente relevantes en los pacientes con residencia en los ámbitos rurales. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que la carga asistencial del manejo de estas heridas recae de forma preferente en el personal de enfermería. Por este motivo, el manejo de las heridas de difícil cicatrización representa una carga económica importante para los sistemas de salud de los países de rentas altas, unos sistemas de salud que, además, ya se encuentran bajo una elevada presión financiera (22).

El coste económico del manejo clínico de las heridas de difícil cicatrización ha sido estimado en numerosos países y contextos asistenciales (9, 22). Una RS de la literatura científica del año 2017 estimó que el coste medio para el sistema sanitario de un/a paciente con una o más heridas de este tipo era de 23.300 ± 17.700 USD (36, 37). Si consideramos los principales tipos de úlceras, según datos de la literatura, el coste de las úlceras venosas de extremidades inferiores sería entre 168 y 198 millones de libras (datos del Reino Unido, años 2005-2006 (22)); el coste de las úlceras de pie diabético se estima en 10.000 € anuales (datos de Europa, años 2003-2004 (9, 38)), y el coste de las úlceras de presión sería de 8.720 £ por úlcera (datos de Reino Unido, años 2015-2016 (9, 35)).

I.1.3 Factores de riesgo para el desarrollo de heridas de difícil cicatrización

Los principales factores de riesgo reconocidos en el desarrollo de heridas de difícil cicatrización pueden dividirse en dos tipologías principales. Primeramente, existen una serie de factores de riesgo extrínsecos o externos al paciente que pueden contribuir al desarrollo de una herida, como son la inmovilidad, la presión y la fricción constante, la existencia de humedad prolongada o la hipoxia tisular persistente (**Tabla 2**). También son reconocidos una serie de factores de riesgo intrínsecos y directamente relacionados

con el estado de salud de la persona afectada, entre los cuales es posible destacar: la diabetes mellitus, la obesidad, las inmunodeficiencias, las patologías vasculares u otros factores como la edad avanzada (más de 60 años), la polimedicación, los edemas, las infecciones, los cambios degenerativos, una mala alimentación, determinados factores genéticos, el tabaquismo y el consumo de alcohol, la anemia, la hipoxia, el cáncer o los problemas sociales (incluyendo una mala adherencia al tratamiento o un estatus socioeconómico bajo) (9, 22, 29) (**Tabla 2**). Algunos de estos factores no contribuyen directamente al desarrollo de una herida, pero pueden dificultar la cicatrización de una herida generada por otras causas. Además, es frecuente que varios factores de riesgo se presenten conjuntamente en la misma persona afectada, incrementando la complejidad del manejo de este tipo de heridas (2).

Tabla 2. Factores de riesgo en el desarrollo o la curación de una herida de difícil cicatrización.

Factor de riesgo	Descripción del factor de riesgo en el desarrollo y la curación de una herida de difícil cicatrización
Factores de riesgo extrínsecos	
Inmovilidad	Las personas con poca movilidad física tienden a estar en contacto con elementos externos como sillas o camas durante periodos de tiempo prolongados. La presión continua y duradera de dichos objetos sobre la piel de la persona puede dañar la piel y acabar desencadenando una úlcera por presión. Esta circunstancia es especialmente relevante en los ingresos hospitalarios de larga duración (29). Además, el escaso o nulo ejercicio físico también es un factor de riesgo para el desarrollo de otros tipos de heridas como las úlceras arteriales (2, 9).
Presión y fricción constante	La presión y fricción constante sobre la piel puede dañar los tejidos subyacentes y disminuir la resistencia de la piel, incrementado el riesgo de desarrollo de una herida crónica como una úlcera por presión (29).
Humedad prolongada	La exposición prolongada a la humedad, especialmente cuando se trata de líquidos con capacidad para irritar la piel, como podrían ser las heces, líquidos derivados de estomas o fístulas, sudor u orina, puede debilitar la piel y hacerla más susceptible al desarrollo de una herida crónica (12, 29). El tiempo de exposición a la humedad, la edad temprana o avanzada, el pH del líquido irritante o el estado de salud del paciente incrementan el riesgo de desarrollar una herida causada por humedad (12).
Hipoxia tisular persistente	La mala perfusión y un estado tisular desfavorable disminuyen la capacidad de la persona para cicatrizar una herida (22).
Factores de riesgo intrínsecos	
Diabetes mellitus	La diabetes mellitus afecta la circulación sanguínea y la capacidad de cicatrización de la persona afectada, especialmente en los pies. El tipo de herida más frecuente es la úlcera de pie diabético, pero la diabetes también es factor de riesgo para el desarrollo de otras heridas de difícil cicatrización como las úlceras arteriales (2) o las úlceras por presión (29).
Obesidad	La obesidad o exceso de peso corporal puede aumentar la presión sobre ciertas áreas del cuerpo, contribuyendo a la formación de heridas o úlceras. También incrementa el riesgo de presentar una patología isquémica y el desarrollo de úlceras arteriales (2).
Inmunodeficiencias	Un sistema inmunitario debilitado puede dificultar la cicatrización (9).
Patologías vasculares	Presentar insuficiencia venosa crónica, trombosis venosa profunda, alguna patología de las arterias periféricas o hipertensión arterial incrementa el riesgo de desarrollar una herida de difícil cicatrización (2, 9).

I.1.4 Manejo diagnóstico y terapéutico de las heridas de difícil cicatrización

I.1.4.1 Manejo diagnóstico de las heridas de difícil cicatrización

Como se ha reseñado previamente, existen divergencias en la definición y diagnóstico de una herida de difícil cicatrización, asumiéndose que se trata de un concepto amplio y abierto a diferentes interpretaciones (22). Sin embargo, generalmente se acepta que una herida puede ser diagnosticada como una herida de difícil cicatrización cuando, habiendo transcurrido más de 12 meses de tratamiento, esta sigue sin cicatrizar en su totalidad (9).

En el diagnóstico de una herida como una herida de difícil cicatrización es recomendable que los y las profesionales asistenciales presten atención a los siguientes elementos (9, 22, 26):

- La existencia de signos y síntomas de inflamación crónica en el lecho de la herida.
- La presencia de un proceso de cicatrización poco eficaz, contabilizándose los meses transcurridos desde la primera observación o detección de la herida por parte de la persona afectada.
- La observación de signos y síntomas de infección microbiana en el lecho de la herida, así como la existencia de un tapiz bacteriano formado por diversas especies bacterianas asociadas entre sí (biofilm).
- El incremento de las proteasas o las especies reactivas del oxígeno y la disminución de factores de crecimiento o de la matriz extracelular en el lecho de la herida.
- La existencia de hemorragias en la zona de la herida.
- La existencia de dolor crónico, asociado o no al consumo de analgésicos y opioides.
- La afectación a la movilidad de la persona afectada, si la hubiera.

Existen herramientas diagnósticas que permiten visualizar la presencia de microorganismos en la herida infectada mediante técnicas de fluorescencia (9), aunque también es posible utilizar la secuenciación de material genético presente en la herida para identificar las especies microbianas existentes, o bien realizar una biopsia del tejido en el lecho de la herida (9). En el proceso diagnóstico se recomienda, también, evaluar la vasculatura mediante técnicas de imagen, la presión arterial en las extremidades y la oxigenación de los tejidos y la sangre (9).

En la literatura científica se ha evaluado si la medición de los bordes de la herida, de su extensión o bien su evaluación frecuente podría ayudar a predecir su evolución, y determinar si acabará o no siendo una herida de difícil cicatrización. En general, se estima que, tras cuatro semanas de tratamiento, una reducción inferior al 40 % de la superficie de una úlcera venosa de la extremidad inferior o una reducción inferior al 50 % de la superficie de una úlcera de pie diabético es indicativa de que la herida no está respondiendo correctamente al tratamiento realizado (9). Algunos estudios sugieren que la disminución sustancial en el tamaño de la herida (más de un 44 % de su extensión cutánea) en las tres primeras semanas de tratamiento permite predecir la evolución de la cicatrización de dicha herida en tres de cada cuatro casos (22). Sin embargo, en el proceso diagnóstico no solo debe evaluarse si la herida corresponde o no a una herida de difícil cicatrización, sino que también debe determinarse la causa subyacente de la herida, con el objetivo de poder determinar el abordaje terapéutico más adecuado. También es importante determinar el tipo de herida, diferenciando las heridas *de novo* de las recidivas de una herida anterior.

El diagnóstico de una herida de difícil cicatrización suele ser realizado por profesionales asistenciales especialistas en medicina comunitaria, dermatología, cirugía general, cirugía plástica, cirugía vascular y enfermería. En enfermería, este diagnóstico recae en el personal de enfermería familiar y comunitaria, en el ámbito de la atención primaria; y en el personal de enfermería referente en heridas y lesiones crónicas en el ámbito de la atención hospitalaria. En algunos centros asistenciales, este tipo de heridas son atendidas en unidades específicas de heridas, que reciben diversos nombres según el centro asistencial, como pueden ser unidad clínica de heridas crónicas, unidad funcional de heridas o bien unidad de heridas complicadas. En el SNS de España, el *Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas* (GNEAUPP) es el organismo encargado de gestionar los procedimientos de acreditación, tanto para los profesionales asistenciales como para las unidades clínicas y asistenciales en el manejo de heridas de difícil cicatrización. En el caso de enfermería, existe la designación de enfermero/a de prácticas avanzadas en heridas crónicas complejas (EPA HCC).

1.1.4.2 Manejo terapéutico de las heridas de difícil cicatrización

El manejo terapéutico de una herida de difícil cicatrización debe determinarse tras el diagnóstico clínico de la causa subyacente de la herida. Sin embargo, este tipo de heridas son comúnmente tratadas de forma conservadora, mediante el cuidado y cura externa de la herida y el uso de apósitos.

Según un documento de consenso acordado por expertos asistenciales en heridas de difícil cicatrización el año 2019 (9), el manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización debería incluir los siguientes elementos:

- La evaluación del paciente, incluyendo factores de riesgo y posible causa de la herida.
- La evaluación de la herida y su medición: se recomienda valorar la profundidad, el volumen, el área, la presencia de exudado, la localización, el aspecto, la existencia de signos de infección y la temperatura.
- El diseño del plan terapéutico.
- El tratamiento de la causa subyacente de la herida, por ejemplo, en las úlceras venosas el manejo de la hipertensión venosa.
- La cura local y tópica de la herida.
- El seguimiento clínico y la reevaluación si se precisara.

Sin embargo, el año 2003, la *European Wound Management Association* (EWMA, por sus siglas en inglés) definió por primera vez el concepto “TIME” (**Tabla 3**) para preparar el lecho de una herida y optimizar sus condiciones de cicatrización (39). Esta estrategia fue revisada y actualizada por última vez el año 2018, cuando un grupo de expertos en el manejo de las heridas de difícil cicatrización (9) recomendó actualizar la estrategia “TIME” a la estrategia “TIMERS” (del acrónimo en inglés). La estrategia “TIMERS” indica los seis aspectos más relevantes a considerar para el tratamiento de heridas de difícil cicatrización (**Tabla 3**):

Tabla 3. Estrategia TIMERS para el manejo de las heridas de difícil cicatrización.

Acrónimo en inglés	Definición
1. (T): Tissue	Tejido: valorar el tejido de la herida y desbridar si es necesario. Conseguir un lecho de la herida limpio, sin tejido necrótico.
2. (I): Inflammation / infection	Inflamación e infección: valorar la existencia de inflamación, infección o biofilm. Conseguir una herida sin inflamación, sin signos de infección y controlar la existencia de biofilm.
3. (M): Moisture	Humedad: valorar si existe humedad en la herida. Conseguir un control correcto de la humedad y generar un microambiente en la herida favorable para su cicatrización.
4. (E): Edge	Margen de la herida: observar si los bordes de la herida presentan curvatura o disposición incorrecta. Alcanzar un correcto margen de la herida, reduciendo su tamaño y fomentando su epitelización. Si la epitelización es lenta, se recomienda aplicar técnicas de terapia avanzada como los injertos cutáneos.
5. (R): Regeneration / Repair	Cierre y cicatrización: determinar si el tejido de la herida está cicatrizando en respuesta al tratamiento. Si la herida no responde al manejo conservador, aplicar técnicas de manejo avanzado como el uso de factores de crecimiento, terapia de presión negativa o terapias basadas en monóxido de nitrógeno u oxígeno. Conseguir una herida cerrada y una reparación del tejido circundante.
6. (S): Social factors	Factores sociales: en todo el tratamiento, deben valorarse los factores sociales y del paciente, como la situación social, la adherencia al tratamiento, la comprensión del paciente sobre el tratamiento en realización. Debe implicarse al paciente en su plan de tratamiento, mediante herramientas de escucha activa o de información a familiares y cuidadores.

Nota **Tabla 3.** Fuente referencia (9)

El cuarto factor de la estrategia TIMERS –la reducción de los márgenes de la herida y la epitelización cutánea– (**Tabla 3**) suele ser habitualmente abordada mediante el uso de injertos cutáneos autólogos o autoinjertos. Estos tipos de injertos se basan en la extracción de piel de una zona del cuerpo del propio paciente (zona donante) para trasplantarlo en la herida del mismo paciente (zona receptora). Entre los injertos cutáneos autólogos podemos destacar tres tipos (40): los injertos cutáneos de grosor total, los injertos cutáneos de grosor parcial y los injertos epidérmicos, los cuales se presentan en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Principales tipos de injertos cutáneos autólogos.

Tipos de injertos cutáneos autólogos	Descripción de la tipología de injerto cutáneo autólogo
De grosor total (en inglés: <i>full-thickness skin graft</i>)	Este tipo de injerto cutáneo autólogo incluye la epidermis y toda la dermis. La extracción del injerto de la zona donante se realiza en quirófano, mediante bisturí o escalpelo y anestesia local o general. Las zonas donantes más frecuentes son el área retroauricular, el área cervicopeitoral y la ingle. La zona donante se cura por primera intención (con necesidad de sutura). Puede requerir ingreso hospitalario.
De grosor parcial (en inglés: <i>split-thickness skin graft</i>)	Este tipo de injerto cutáneo autólogo incluye la epidermis y una parte de la dermis. La extracción del injerto de la zona donante se realiza en quirófano (41, 42) o de forma ambulatoria, mediante el uso de una cureta o dermatomo y con anestesia local o general. La zona donante cura por segunda intención (sin sutura). Puede requerir ingreso hospitalario (43).
Epidérmico (en inglés: <i>epidermal graft</i>)	Este tipo de injerto cutáneo autólogo está formado exclusivamente por epidermis. La extracción del injerto epidérmico hace uso de dispositivos disponibles comercialmente, los cuales aplican presión negativa en la piel y desprenden el injerto sin causar sangrado en la zona donante. Debido a que la extracción del injerto afecta exclusivamente la epidermis, no se requiere el uso de anestesia local y la zona donante cicatriza espontáneamente. Estos injertos no generan prendimiento directo a la herida; en su lugar, promueven la epitelización mediante la liberación de células y factores de crecimiento en el lecho de la herida. No requiere ingreso hospitalario.

El uso de injertos cutáneos para el tratamiento de heridas de difícil cicatrización está recomendado en diversas guías de práctica clínica (GPC). En el ámbito español destacan la Guía para el manejo y tratamiento de úlceras de extremidades inferiores del Institut Català de la Salut (Cataluña, año 2018) (44) y el Consenso nacional sobre las úlceras de la extremidad inferior (2018) (45). En el entorno internacional cabe reseñar la GPC de úlceras venosas de las extremidades inferiores publicada por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (Escocia, año 2010) (46) y la GPC de manejo terapéutico de úlceras venosas de las extremidades inferiores de la *Society for Vascular Surgery* y el *American Venous Forum* (EE. UU., año 2014) (47). Dos RS de la literatura científica de la Cochrane Library, publicadas los años 2013 y 2016 (48, 49), evaluaron la evidencia existente en el uso de injertos cutáneos para el manejo terapéutico de heridas de difícil

cicatrización. La RS de la literatura científica de Cochrane Library del año 2013 evaluó el uso de injertos cutáneos en el manejo clínico de las úlceras venosas de las extremidades inferiores, determinando que solo los sustitutos cutáneos artificiales mostraban un impacto significativo en la cicatrización de las heridas (48). La RS de la literatura de Cochrane Library del año 2016 en úlceras de pie diabético determinó que el uso de injertos cutáneos o de sustitutos cutáneos junto con la terapia convencional incrementa la cicatrización de las úlceras de pie diabético, en comparación con el uso exclusivo de terapia convencional (49).

Además de los parámetros terapéuticos establecidos en la estrategia TIMERS, el manejo terapéutico de las heridas de difícil cicatrización debe considerar la etiología concreta de la herida a tratar. Por ejemplo, para el manejo conservador de las úlceras venosas de las extremidades inferiores existe evidencia que recomienda el uso de terapias de compresión y vendajes para mejorar el retorno venoso (47, 50); mientras que no existe suficiente evidencia científica sobre el impacto del uso de la terapia de presión negativa, de acuerdo con una RS de la literatura científica publicada por Cochrane el año 2015 (51). Algunos ejemplos de otras terapias en uso y/o investigación para heridas de difícil cicatrización incluyen:

- El uso de monóxido de nitrógeno: según la evidencia científica actual, este tratamiento podría ser capaz de reducir el área de la herida en úlceras de pie diabético (9, 52).
- Terapias basadas en oxígeno, tanto tópicos como sistémicas. Este tipo de terapias han sido evaluadas por la agencia de evaluación Health Quality Ontario en úlceras de pie diabético (9, 53).
- La aplicación de factores de crecimiento en el lecho de la herida. Este tipo de terapia suele realizarse en forma de gel o bien mediante la adición de plasma rico en plaquetas, si bien la evidencia existente sobre su efectividad es contradictoria (9, 54-56).
- El uso de apósitos impregnados de una tecnología lípido-coloidal que incluya octosulfato de sacarosa (TLC-NOSF). Este tipo de apósitos podrían reducir el exceso de metaloproteinasas en el lecho de la herida e incrementar la formación de nuevos vasos sanguíneos (30, 57-59). Cuenta con una recomendación favorable del National Institute for Health and Care Excellence (60).
- El uso de terapia de presión negativa (51, 61, 62): se trata de una terapia que comprende colocar un apósito sobre la herida y la aplicación de presión negativa o vacío a través del apósito, de modo que se absorbe cualquier tipo de fluido presente en el lecho de la herida. Esta terapia promueve la cicatrización de la herida

mediante la eliminación del exudado y la estimulación del tejido de granulación. Puede realizarse en centros asistenciales o en el domicilio del paciente. En la actualidad existen múltiples sistemas de presión negativa comercializados, incluyendo sistemas portátiles y sistemas de un solo uso.

1.1.5 Población diana

La población diana de este informe son los pacientes adultos, mayores de 18 años de edad, y con cualquier tipología de herida de difícil cicatrización.

Si se toma como referencia los datos de prevalencia de heridas de difícil cicatrización en países de rentas altas con un contexto asistencial similar al de España, es posible estimar que la prevalencia de personas afectadas por una herida de difícil cicatrización podría oscilar entre el 1 % y el 2 % de la población general (9, 23, 24). Considerando como referencia los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) sobre la población en España a 1 de julio de 2024, que era de un total de 48 797 875 habitantes (63), podemos estimar que en España la población afectada por una o más heridas de difícil cicatrización podría comprender unas 975 000 personas.

1.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio

1.2.1 Características de los injertos cutáneos en sello

Los injertos cutáneos en sello o *punch grafting* son una tipología de injerto cutáneo de grosor parcial, ya que incluyen la epidermis y dermis superficial (**Tabla 4**, (37, 64)) y de tipo autólogo, debido a que la zona donante es una zona del cuerpo de la propia persona a tratar. El uso de los injertos cutáneos en sello tiene como objetivo facilitar la cicatrización de las heridas crónicas, estimulando la epitelización (65, 66). También permiten reducir el dolor asociado a una herida de difícil cicatrización mediante la secreción de factores de crecimiento en el lecho de la herida (zona receptora) (67). Sin embargo, su aplicación clínica actual trasciende el tratamiento de las heridas de difícil cicatrización, y se ha estudiado su uso en otras enfermedades, como el tratamiento del vitíligo (68), la condrodermatitis nodularis helioides (69) o las cicatrices del acné (70). La aplicación de injertos cutáneos en sello se considera una cirugía menor, de bajo riesgo, y se realiza en un contexto asistencial ambulatorio en condiciones de anestesia local tumescente (3, 42).

La técnica del injerto cutáneo en sello se considera una de las formas más primitivas de injerto cutáneo humano. La primera mención a esta técnica se remonta al año 1869, cuando Jacques-Louis Reverdin describió

por primera vez su uso en la práctica clínica de la época como tratamiento para las úlceras venosas (71). El procedimiento de Reverdin consistía en implantar pequeñas islas de epidermis y dermis superficial que actuaban como centros de epitelización y promovían el crecimiento de la herida. Sin embargo, Reverdin denominó a ese injerto cutáneo como “injerto epidérmico”. Posteriormente, y para distinguirlo de los injertos epidérmicos según la definición actual (injertos formados exclusivamente por epidermis, **Tabla 4**), el injerto descrito por Reverdin ha sido clásicamente denominado injerto en sello o *punch grafting*, debido al uso del *punch* en la extracción. En algunos casos, como reconocimiento a la contribución de Reverdin, también es denominado injerto de Reverdin. También puede identificarse en la literatura científica como *pinch grafting*, una tipología de injerto cutáneo en sello descrita por John Staige Davis (72, 73).

El procedimiento estándar para realizar un injerto cutáneo en sello comprende un total de cuatro fases, que se presentan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Descripción de las diferentes fases que comprende la realización de injertos cutáneos en sello en una herida de difícil cicatrización.

Fase	Descripción de cada fase
Extracción de los injertos en la zona donante	Tras anestesiarse localmente la zona donante, se obtienen injertos cutáneos mediante el uso de un <i>punch</i> , una cureta o una hoja de bisturí. Uso de terapia de compresión y cobertura de la zona donante para alcanzar la hemostasia.
Preparación del lecho de la herida para la aplicación de los injertos [en caso necesario]	Generalmente, no es necesario realizar ningún tipo de tratamiento adicional al lecho de la herida antes de implantar los injertos. Si fuera necesario por el estado del lecho de la herida o la localización anatómica, puede utilizarse terapia de presión negativa. Asimismo, es posible, siempre que no sea perjudicial para la herida, limpiar el lecho de la herida a tratar, y desbridarla para eliminar restos de tejido fibrinoso o necrótico.
Aplicación de los injertos en el lecho de la herida	Trasplante de los injertos mediante colocación en mosaico al lecho de la herida. Cobertura de la herida injertada mediante apósitos. En algunos casos, se recomienda el uso de terapia de presión negativa y de vendajes de compresión.
Seguimiento de la herida injertada	Reposo funcional los primeros días. Se recomienda realizar la primera cura transcurridos entre tres y siete días tras la colocación de los injertos cutáneos en sello.

La primera fase consiste en la extracción de los injertos cutáneos de la zona donante, que generalmente corresponde a la cara anterolateral del muslo (3, 74). Antes de proceder, se infiltra en la zona donante un anestésico local, usualmente lidocaína o mepivacaína (42, 74). La extracción de los injertos puede realizarse utilizando un *punch* (biopsia *punch* o en sacabocados), una cureta o, más frecuentemente, mediante una hoja de bisturí. Tras la extracción, se recomienda aplicar terapia de compresión y cubrir la zona donante con un apósito de alginato cálcico para promover la hemostasia. La **Figura 1A** muestra el procedimiento de extracción de los injertos cutáneos en sello y el aspecto de la zona donante tras la extracción. Posteriormente, se sugiere cubrir la zona donante mediante un apósito secundario de

hidrocoloide fino en placa (75). Los injertos extraídos pueden ser injertados directamente en la zona receptora, o bien ser colocados temporalmente en una gasa estéril empapada con solución salina (74), donde permanecerán hasta completar el procedimiento de extracción.

El segundo paso comprende la aplicación de los injertos cutáneos extraídos en el lecho de la herida. Existe una cierta controversia sobre la necesidad o no de realizar alguna preparación adicional en el lecho de la herida antes de la aplicación de los injertos cutáneos en sello. En términos generales, se considera que no es necesario realizar ninguna preparación adicional del lecho de la herida, exceptuando las heridas que se presentan con lechos no óptimos o que se sitúan en localizaciones anatómicas complejas. En estos casos, se considera que dichas heridas pueden beneficiarse de la aplicación de terapia de presión negativa para optimizar las condiciones de la zona receptora (23). Sin embargo, en algunas publicaciones se sugiere preparar adicionalmente los lechos de las heridas a tratar con injertos cutáneos en sello mediante la limpieza de la herida con suero fisiológico y la aplicación de una crema antiséptica (1) y, tras ello, realizar una desbridación del lecho de la herida para eliminar los restos de tejido fibrinoso o necrótico.

La tercera fase incluye el trasplante de los injertos cutáneos en sello al lecho de la herida. Se recomienda colocar los injertos cutáneos en sello utilizando pinzas y realizando una suave presión para que queden en estrecho contacto con el lecho de la herida. Los injertos se disponen en mosaico, con una separación de 2 a 5 mm, dependiendo de la extensión de la herida a cubrir y de la calidad del lecho a injertar (76). La **Figura 1B** muestra el aspecto de una herida de difícil cicatrización tras la implantación de injertos cutáneos en sello. Para evitar que los injertos se desplacen, se recomienda cubrir la zona receptora con un apósito. Entre las opciones existentes en la actualidad para la cobertura de una herida se incluyen los apósitos con alginato cálcico, los apósitos con hidrofibra de hidrocoloide o bien el uso de una interfase con apósito secundario de alginato cálcico (3, 74, 75). Sin embargo, debe reseñarse que ninguna tipología de apósito ha demostrado, por el momento, ser consistentemente superior a ninguna otra, promoviendo la cicatrización de la herida.

Finalmente, el cuarto y último paso comprende el seguimiento de la herida tras haber trasplantado los injertos cutáneos en sello. La primera cura se debe realizar entre los tres y siete días después de la intervención, dependiendo de la extensión y la localización de la herida, así como del exudado previo (76). Durante las curas, es esencial evitar el desbridamiento para prevenir el desprendimiento de los injertos (37). Otras recomendaciones incluyen la inmovilización de la herida mediante presión local y, en caso de heridas en las extremidades inferiores, aplicar terapia compresiva (vendaje compresivo) adaptada al paciente (1). Se recomienda realizar reposo funcional durante los primeros días tras la cirugía (1, 42) y, a criterio del profesional asistencial, prescripción de enoxaparina subcutánea a dosis

tromboprolifácticas. En algunos casos, la necesidad de facilitar la inmovilización de la zona del cuerpo en la que han sido aplicados los injertos en sello puede ser la causa de la realización de un ingreso hospitalario (42). Si es necesario, es posible aplicar presión negativa después de la implantación de los injertos para promover su prendimiento y favorecer la cicatrización de la herida (74, 77).

Figura 1. Imágenes representativas de la realización de un injerto cutáneo en sello.



Nota Figura 1. Imagen cedida por la Dra. Elena Conde Montero. En la **Figura 1A** se muestra la extracción de un injerto cutáneo en sello, así como el aspecto de la zona donante tras la extracción, en la que destaca la existencia de un sangrado limitado y de tipo puntiforme. En la **Figura 1B** se observa el aspecto del lecho de una herida de difícil cicatrización tras haber implantado los injertos cutáneos en sello.

1.2.2 Beneficios y riesgos de los injertos cutáneos en sello

1.2.2.1 Beneficios de los injertos cutáneos en sello

El uso de los injertos cutáneos en sello para el tratamiento de las heridas de difícil cicatrización surgió como alternativa terapéutica para las heridas que no respondían adecuadamente al tratamiento conservador. Los principales beneficios del uso de los injertos cutáneos en sello en pacientes con heridas de este tipo son (3, 9, 37, 42, 65, 67, 78-80):

- Se trata de una técnica sencilla, que requiere pocos recursos humanos y materiales (73), ya que todo el material necesario se encuentra habitualmente en una consulta de cirugía, como la anestesia local tumescente, el *punch*, los apósitos de alginato, las láminas de silicona, los apósitos hidrocelulares y el sistema de terapia compresiva. Por este motivo, diversas publicaciones científicas han estimado que la técnica de los injertos cutáneos en sello presenta un coste económico menor en comparación con realizar injertos cutáneos en pacientes hospitalizados (78) y que domina en comparación con

el tratamiento conservador de las heridas de difícil cicatrización, por ser menos costosa económicamente y más efectiva que dicho tratamiento (37).

- Se trata de una tipología de injerto cutáneo autólogo con capacidad antiinflamatoria y analgésica:
 - Diversas publicaciones científicas han determinado que, aunque no todos los injertos cutáneos en sello se adhieran al lecho de la herida, todos ellos liberan factores de crecimiento y células con capacidad reparadora, favoreciendo igualmente la epitelización de la herida (3, 9, 42, 67).
 - El uso de injertos cutáneos en sello tiene capacidad antiinflamatoria y analgésica y se asocia a una disminución en el tiempo de cicatrización (42, 67, 79, 80). Asimismo, el efecto angiogénico de los injertos cutáneos en sello es un factor esencial para la cicatrización de la herida y que contrarresta el entorno isquémico y proinflamatorio detectable en el lecho de la herida a tratar (3).
- Esta tipología de injertos cutáneos presenta un fácil prendimiento al lecho de la herida a tratar. Además, esta técnica puede repetirse tantas veces como sea necesario hasta conseguir la epitelización completa de la herida.
- El área donante solo presenta un sangrado puntiforme tras la extracción de los injertos (**Figura 1A**) y cicatriza por segunda intención (sin sutura) en un período de 7-15 días tras la obtención de los injertos.
- Puede ser aplicada tanto en pacientes ambulatorios como en pacientes hospitalizados, evitando la derivación del paciente a otros servicios asistenciales para el tratamiento quirúrgico. Asimismo, puede ser realizada en el momento en que el lecho de la herida se encuentre en las mejores condiciones para la intervención.
- La extracción de los injertos cutáneos en sello se realiza exclusivamente mediante el uso de anestesia local, siendo una alternativa beneficiosa para los pacientes en los cuales aplicar anestesia general podría suponer algún riesgo (65).
- Un estudio de coste-efectividad y coste-utilidad desarrollado en España el año 2020 (37) determinó que el uso de injertos cutáneos en sello podría reducir hasta en un 37 % los costes económicos del tratamiento de las heridas de difícil cicatrización, y que esta intervención presenta un perfil de coste-utilidad y coste-efectividad favorable en comparación con el tratamiento conservador de estas heridas.

1.2.2.2 Riesgos y limitaciones de los injertos cutáneos en sello

No obstante, el uso de la técnica de los injertos cutáneos en sello para el tratamiento de heridas de difícil cicatrización no se encuentra exenta de limitaciones y riesgos. Entre los principales riesgos y limitaciones de esta técnica, deben destacarse los siguientes (37, 42, 81):

1. Existencia de complicaciones y efectos adversos (81), como reacciones a la anestesia local, hemorragias en la zona donante, dolor crónico, infecciones en la zona donante y/o en la zona receptora, pérdida de piel injertada, reducción, pérdida o aumento de la sensibilidad cutánea, desarrollo de cicatrices atróficas o cambios de color de la piel.
2. La realización de la técnica de forma ambulatoria puede dificultar que los pacientes descansen con las extremidades en posición supina, especialmente en condiciones sociales poco favorables (mala adherencia al tratamiento, poca o nula comprensión del paciente sobre el tratamiento, apoyo familiar inexistente o limitado para cumplir el reposo prescrito...). Mantener la posición supina permite evitar la exudación de la herida, la cual reduce la capacidad de los injertos cutáneos para prender en el lecho de la herida (42).
3. El o la profesional especialista que realiza la técnica del injerto cutáneo en sello debe poseer conocimientos y experiencia previa para poder realizar el procedimiento de forma sistemática y rápida.
4. El éxito o no de la aplicación de la técnica del injerto cutáneo en sello en una herida de difícil cicatrización depende de otros factores además del injerto. Entre los principales, destacan el estado del lecho de la herida a tratar, incluyendo la existencia o no de tejido de granulación, la presencia de descamación de la piel, la carga bacteriana y los signos de infección que pueda presentar la herida (37).

1.2.3 Requerimientos técnicos de los injertos cutáneos en sello

El procedimiento del injerto cutáneo en sello debe realizarse en una consulta asistencial apta para cirugía menor dermatológica. Para su realización no es necesario disponer o adquirir ningún equipamiento específico, ya que se utiliza el material y equipamiento naturalmente presente en estas consultas asistenciales. Los injertos cutáneos en sello pueden ser realizados por personal asistencial, médico o de enfermería, formado en el manejo de heridas de difícil cicatrización (42).

Para la realización de un injerto cutáneo en sello es necesario disponer de:

- Una consulta asistencial apta para la realización de cirugía menor dermatológica disponible para la realización de la intervención.
- Material fungible habitual en una consulta de cirugía ambulatoria: *punch*, curetas, tijeras, hojas de bisturí, jeringas y agujas, diversas tipologías de apósitos (como apósitos con alginato y apósitos hidrocelulares), gasas estériles y solución salina.
- Anestesia local tumescente, usualmente a base de lidocaína o mepivacaína (42, 74).
- Sistema de terapia compresiva, normalmente a base de vendajes o medias elásticas, con la finalidad de mejorar la circulación venosa y linfática en las extremidades.
- Terapia de presión negativa de un solo uso, si fuera necesaria.
- Consentimiento y colaboración del paciente (75).

Respecto a los requisitos técnicos para realizar los injertos cutáneos en sello, se considera que son los mismos que para realizar otros tipos de injertos autólogos de piel, y se engloban en dos bloques:

- Paciente: debe encontrarse en buen estado de salud, presentar una inmunidad correcta y sin infecciones recurrentes.
- Herida: debe estar limpia, sin tejido necrótico, bien irrigada y sin signos evidentes de infección. No es posible realizar esta técnica directamente sobre hueso o tendones.

1.2.4 Utilización, regulación y financiación de los injertos cutáneos en sello

1.2.4.1 Utilización

La utilización de los injertos cutáneos en sello se encuentra indicada en heridas crónicas, de evolución clínica compleja o de difícil cicatrización. Asimismo, se recomienda su uso en heridas que no han respondido a otras alternativas terapéuticas (82). Una RS del año 2024 que ha evaluado el uso de los injertos cutáneos en sello concluyó que el procedimiento era seguro y bien tolerado, y que puede ser una alternativa tanto al tratamiento convencional como al tratamiento con otros tipos de injertos cutáneos (72).

Se ha identificado el uso de injertos cutáneos autólogos en sello en los siguientes países: Brasil, Camerún, Corea del Sur, EE. UU., España, Indonesia, Italia, México, Países Bajos, Reino Unido y Suecia. En España, las principales publicaciones sobre los injertos cutáneos en sello provienen de la Comunidad de Madrid (Hospital Universitario Infanta Leonor y Virgen de la Torre; Centro de Especialidades Vicente Soldevilla y Hospital Universitario de la Paz (30, 80, 83)); pero también se han identificado publicaciones sobre la temática del informe realizadas en centros asistenciales de Andalucía (84), Castilla-La Mancha (37), Comunidad Valenciana (85), Islas Canarias (85), País Vasco (85) y Murcia (85).

1.2.4.2 Regulación

No se ha identificado ningún componente de la tecnología a evaluar que se encuentre sujeto a alguna regulación específica. Todo el equipamiento y material a utilizar forma parte del equipamiento y material disponible habitualmente en una consulta asistencial de cirugía.

1.2.4.3 Financiación

Actualmente, la realización de los injertos cutáneos autólogos en pacientes con heridas de difícil cicatrización es una prestación pública en la Cartera Común de Servicios del SNS. Los injertos cutáneos autólogos se encuentran mencionados de modo genérico en el apartado 5.2.16 de la Cartera Común de Servicios “Trasplantes de órganos, tejidos y células de origen humano”:

- 5.2.16.2 Tejidos y células: Células progenitoras hematopoyéticas procedentes de médula ósea, sangre periférica y sangre de cordón umbilical, en aquellos procesos en los que exista una indicación clínica establecida; tejidos del globo ocular (córnea, esclera y limbo corneal); membrana amniótica; homoinjertos valvulares; homoinjertos vasculares; tejidos musculoesqueléticos y piel; trasplante autólogo de condrocitos como tratamiento de segunda elección cuando haya fracasado una opción terapéutica previa en lesiones condrales de la articulación de la rodilla y en osteocondritis disecante; cultivos de queratinocitos y cultivos celulares para los que exista una indicación clínica establecida, de acuerdo al procedimiento contemplado para la actualización de la cartera de servicios comunes.

El Servicio Aragonés de Salud proporcionó en la ficha de petición del presente informe algunos datos de costes económicos del año 2022 relacionados con la tecnología en evaluación. Concretamente, de acuerdo con la información proporcionada, el material fungible habitual en una consulta de cirugía tiene los siguientes costes: el coste de un *punch* o herramienta similar

se estima en 1,21 € cada unidad; mientras que cada unidad de apósitos de alginato cuesta 0,70 € y los apósitos hidrocelulares 2,60 € cada uno. La terapia de presión negativa de un solo uso tiene un coste estimado de 143 €. Estos costes no permiten, sin embargo, estimar el coste total de la técnica de los injertos cutáneos en sello, debido a que sería necesario sumar el coste de la consulta asistencial de cirugía, el coste de otro material fungible necesario (gasas estériles, solución salina, jeringas y agujas), el coste de la anestesia local tumescente, el coste del sistema de terapia compresiva y los costes de personal para la realización de la técnica (medicina y/o enfermería).

Adicionalmente, según datos de una publicación realizada en España el año 2020 por Selva-Sevilla et al. (37), que reportó los resultados de un estudio de coste-efectividad comparando el uso del injerto cutáneo en sello y el manejo convencional, es posible considerar dos tipos de costes para la realización de los injertos cutáneos en sello:

- Visita quirúrgica, que engloba la intervención quirúrgica ambulatoria mínimamente invasiva realizada por un/a profesional asistencial bajo anestesia local, y que requiere pocos cuidados postoperatorios.
- Consulta ambulatoria, donde se realiza el seguimiento y la cura o cambio de apósitos de la herida tratada.

Para este estudio de coste-efectividad, los autores (37) consideraron que los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello realizaban una media de 3,5 visitas quirúrgicas con un coste de 178,93 €/visita y 7,7 consultas ambulatorias con un coste de 87,61 €/consulta. Por lo tanto, el coste de la realización de un procedimiento de injerto cutáneo en sello ascendería a una cifra total de 1.300,85 €, considerando que el coste del material está incluido dentro del coste global de cada visita. Los costes que se incluyeron en la publicación (37) son en € de 2016 y se han transformado a € de 2024 mediante la calculadora del INE en función de las variaciones del Índice de Precios de Consumo (IPC) durante los diferentes años (86).

II. Justificación

El presente informe de ETS ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) del Sistema Nacional de Salud, en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación, que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de 2023 de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS). El objetivo de la petición es la evaluación de la seguridad clínica y la eficacia y efectividad comparativa del uso de injertos en sello para el tratamiento de heridas de difícil cicatrización. El objetivo estratégico de la petición es la revisión y actualización de las condiciones de uso de los injertos cutáneos autólogos, incluyendo los injertos en sello, en la cartera común de servicios del SNS, a partir de la revisión de la literatura sobre la seguridad y efectividad de esta técnica respecto a otros tipos de injertos y tratamientos conservadores y el análisis de esta técnica terapéutica como un procedimiento de cirugía menor respecto a otros procedimientos de cirugía dermatológica menor o mayor.

III. Objetivos y pregunta de investigación

III.1 Objetivos

III.1.1 Objetivo general

El objetivo general de este informe de ETS es evaluar la evidencia disponible sobre la seguridad clínica y la eficacia y efectividad clínica comparativa de los injertos cutáneos autólogos de tipología injerto en sello en pacientes adultos con heridas de difícil cicatrización, en comparación con el manejo conservador o el uso de otras tipologías de injertos cutáneos autólogos aplicados como técnicas de cirugía mayor o menor; a partir de una revisión sistemática de la literatura publicada y los estudios en curso.

III.1.2 Objetivos específicos

Para dar respuesta al objetivo general de este informe de ETS, se han definido un total de tres objetivos específicos, que se presentan a continuación:

1. Analizar la evidencia científica disponible sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad clínica comparativa del uso de los injertos cutáneos autólogos de tipo injerto en sello realizados como cirugía menor en comparación con el manejo conservador, en pacientes adultos con heridas de difícil cicatrización.
2. Analizar la evidencia científica disponible sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad clínica comparativa del uso de los injertos cutáneos autólogos de tipo injerto en sello realizados como cirugía menor en pacientes adultos con heridas de difícil cicatrización respecto a cualquier tipología de injerto cutáneo autólogo realizado como cirugía mayor.
3. Evaluar la evidencia científica disponible sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad clínica comparativa de los injertos cutáneos autólogos de tipo injerto en sello respecto a cualquier tipología de injerto cutáneo autólogo diferente del injerto cutáneo en sello, realizados ambos como cirugía menor, en pacientes adultos con heridas de difícil cicatrización.

III.2 Preguntas de investigación

Se ha diseñado una pregunta de investigación única en formato PICO (población, intervención, comparador y outcomes o desenlaces) para dar respuesta a cada uno de los tres objetivos específicos definidos en el presente informe. Las tres preguntas de investigación diseñadas se presentan a continuación:

- **Pregunta 1:** En pacientes adultos con heridas de difícil cicatrización, ¿cuál es la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad comparativa del uso de injertos cutáneos autólogos de tipo injerto en sello realizados como cirugía menor respecto al manejo conservador?
- **Pregunta 2:** En pacientes adultos con heridas de difícil cicatrización, ¿cuál es la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad comparativa del uso de los injertos cutáneos autólogos de tipo injerto en sello realizados como cirugía menor respecto a los injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía mayor?
- **Pregunta 3:** En pacientes adultos con heridas de difícil cicatrización, ¿cuál es la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad comparativa de los injertos cutáneos autólogos de tipo injerto en sello respecto a otros tipos de injertos cutáneos autólogos, ambos realizados como cirugía menor?

III.3 Alcance y usuarios del informe

Aspectos cubiertos en este informe de ETS:

- **Población:** población adulta (mayor de 18 años) y con una o más heridas de difícil cicatrización.
- **Intervención:** injerto cutáneo en sello o punch graft, definido como un injerto cutáneo autólogo de grosor parcial obtenido de una zona donante y que ha sido transferido a una herida de difícil cicatrización (zona receptora). Este procedimiento debe haber sido realizado por parte de un profesional asistencial, con o sin el uso de terapia de presión negativa y como cirugía menor, sin requerir ingreso hospitalario.
- **Comparador:** se contemplan tres alternativas terapéuticas en el presente informe de ETS.
 - El manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización, que incluye estrategias no quirúrgicas para el tratamiento de

estas heridas y se realiza en un contexto asistencial ambulatorio.

- El uso de injertos cutáneos autólogos diferentes a un injerto cutáneo en sello y que se realizan como un procedimiento de cirugía mayor.
- El uso de otros injertos cutáneos autólogos diferentes a un injerto cutáneo en sello y que se realizan como cirugía menor.
- **Desenlaces:** se considerarán desenlaces de seguridad clínica, de eficacia y de efectividad clínica.

Aspectos no cubiertos en este informe de ETS:

- **Población:** pacientes menores de 18 años, pacientes con quemaduras o con vitíligo, estudios en animales. Aplicación de injertos en dientes y encías, cicatrices, cuero cabelludo y pestañas, técnicas de repigmentación o trasplante de pelo.
- **Intervención:** injertos cutáneos autólogos de tipo injerto en sello que no se ajusten a la definición establecida en el presente informe. Otros tipos de injertos cutáneos autólogos diferentes del injerto cutáneo en sello.
- **Comparador:** aloinjertos, sustitutos cutáneos artificiales o xenotrasplantes.
- **Desenlaces:** no se considerarán desenlaces de aspectos económicos, organizativos, sociales, éticos o legales. Para la dimensión de eficacia y efectividad clínica comparativa, dado que la intervención no presenta riesgo de mortalidad, este desenlace ha sido excluido del informe.

Usuarios del informe: Se contempla que los usuarios de este informe de ETS sean especialistas en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, profesionales de enfermería u otros profesionales especialistas en el manejo clínico de heridas de difícil cicatrización. También se contempla que sean usuarios de este informe los pacientes, familiares y/o representantes legales de pacientes, así como gerentes y planificadores de los centros asistenciales públicos y privados. Asimismo, este informe de ETS se dirige a la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) del Sistema Nacional de Salud, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS).

IV. Metodología

El presente informe de ETS se ha desarrollado de acuerdo a las directrices recogidas en el manual metodológico “HTA Core Model® versión 3.0” de la *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)* (87) y la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS)” desarrollada por la RedETS (88).

La descripción de las heridas de difícil cicatrización como problema de salud, así como la descripción y las características técnicas de los injertos cutáneos autólogos en sello como tecnología a evaluar, han sido realizadas mediante una revisión narrativa de la literatura científica y la literatura gris.

Para dar respuesta a cada uno de los tres objetivos específicos del presente informe, se ha realizado una RS de la literatura científica, de acuerdo con la metodología desarrollada por la colaboración Cochrane (89) y siguiendo las directrices de la declaración PRISMA (90).

IV.1 Metodología de la revisión sistemática sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad comparativa de los injertos cutáneos autólogos de tipo injerto en sello

IV.1.1 Fuentes de información y estrategia de búsqueda

El documentalista (RP), junto con diversos miembros del equipo autor del informe (LLM, IPD), ha diseñado una estrategia de búsqueda bibliográfica que ha tenido como objetivo hallar publicaciones científicas referentes a la seguridad clínica y a la eficacia y efectividad comparativa de los injertos cutáneos autólogos en sello respecto al manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización en ámbito ambulatorio (objetivo específico 1), respecto al uso de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía mayor (objetivo específico 2) y respecto al uso de otras tipologías de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía menor (objetivo específico 3). Para la identificación de los estudios se diseñó primero una estrategia de búsqueda inicial en Medline (OVID), que posteriormente fue adaptada a las demás bases de datos teniendo en cuenta las características propias de cada una de ellas, adaptándose tanto el lenguaje controlado como la sintaxis

utilizada. La búsqueda bibliográfica ha sido realizada entre los días 18 y 20 de junio de 2024 en las siguientes siete bases de datos: Medline (OVID), Embase, Cochrane Library, Web of Science, Epistemonikos, International HTA Database y BRISA.

Las estrategias de búsqueda bibliográfica para cada una de las siete bases de datos se pueden consultar en el **Anexo 1.1 (Tabla A1)**. Los resultados de las búsquedas bibliográficas en las bases de datos consultadas han sido gestionados a través del programa EndNote, versión 21 (65). El programa EndNote también ha sido utilizado para realizar el proceso de eliminación de duplicados según el método de Bramer et al. (66).

Además de las búsquedas bibliográficas reseñadas, el equipo de trabajo del informe (LLM, IPD) ha revisado manualmente todas las referencias bibliográficas de las publicaciones incluidas en el informe. Asimismo, el documentalista (RP) ha realizado una búsqueda bibliográfica adicional de estudios en curso sobre la temática del informe. En esta búsqueda sistemática de estudios en curso se han consultado las siguientes páginas de registros de ensayos clínicos: *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), Clinicaltrials.gov, base de datos *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) y base de datos PROSPERO para RS en curso. La búsqueda de estudios en curso fue ejecutada el día 29 de octubre de 2024.

IV.1.2 Criterios de selección de los estudios

Los criterios de selección del objetivo específico 1 se presentan en la **Tabla 6**. Los criterios de selección de los objetivos específicos 2 y 3 se presentan en la **Tabla 7** y la **Tabla 8**.

Tabla 6. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 1.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población	
Pacientes adultos, mayores de 18 años. Pacientes con una o más heridas de difícil cicatrización, definidas como una o más heridas de cualquier etiología y con un tiempo medio de evolución sin cicatrizar de un mínimo de seis meses.	Pacientes menores de 18 años. Pacientes con quemaduras o con vitíligo. Aplicación de injertos en: dientes y encías, cicatrices, cuero cabelludo y pestañas, como técnicas de repigmentación o en trasplante de pelo. Estudios en animales.

Tabla 6. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 1 (continuación).

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Intervención	
<p>Injertos cutáneos autólogos de tipología injerto en sello, (en inglés: <i>punch grafting</i> o <i>pinch grafting</i>). Se ha definido como injerto cutáneo en sello:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un injerto de grosor parcial, que incluya la epidermis y parte de la dermis, sin folículos pilosos terminales y obtenido de una zona donante de la misma persona (injerto autólogo). • Un injerto realizado como cirugía menor y sin ingreso hospitalario. • Un injerto extraído el mismo día de la implantación mediante el uso de un punch, una cureta o una hoja de bisturí (escalpelo). • Un injerto transferido al lecho de una herida de difícil cicatrización como zona receptora. Puede incluirse el uso o no de terapia de presión negativa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier tipo de injerto cutáneo en sello que no se ajuste a la definición establecida en el presente informe. • Cualquier tipo de injerto cutáneo autólogo diferente de un injerto cutáneo en sello. • Cualquier tipo de injerto cutáneo no autólogo, entre los cuales: <ul style="list-style-type: none"> • Aloinjertos • Sustitutos cutáneos artificiales • Xenotrasplantes
Comparador	
<p>Manejo conservador de las heridas crónicas o de difícil cicatrización.</p> <p>El manejo conservador se realiza como atención ambulatoria, tiene como objetivo promover la cicatrización de la herida por segunda intención (sin sutura) y puede incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El uso de apósitos y la inmovilización de la zona afectada. • El uso de terapia de presión negativa. • La realización de curas tópicas. 	<p>Realización de cualquier tipo de injerto cutáneo, tanto autólogo como no autólogo.</p>
Desenlaces	
<p>Seguridad clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efectos adversos: <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones derivadas de la intervención (zona donante / zona receptora) • Hemorragias (zona donante) • Otros resultados sobre complicaciones, incluso si no han sido tipificadas de forma específica en los estudios. <p>Eficacia y efectividad clínica (*)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbilidad: <ul style="list-style-type: none"> • Cicatrización de la herida • Prendimiento del injerto en la zona receptora • Necesidad de reintervención • Funcionalidad: <ul style="list-style-type: none"> • Dolor • Consumo de analgésicos • Calidad de vida relacionada con la salud. • Satisfacción con la intervención por parte de los/las pacientes. • Aceptabilidad de la intervención por parte de los/las pacientes. <p>(*) Dado que la intervención no está asociada con un riesgo de mortalidad, no se ha considerado este desenlace en el análisis de los resultados.</p>	<p>Otros desenlaces no contemplados en los criterios de inclusión, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impacto económico • Aspectos sociales • Aspectos organizativos • Aspectos éticos y legales

Tabla 6. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 1 (continuación).

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño, idioma y fecha de publicación	
<p>Diseño: informes de ETS, RS con o sin metaanálisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios cuasiexperimentales con diseño pre-post o con diseño caso-control, estudios observacionales de cohortes prospectivas con comparador, estudios observacionales con diseño caso-control, estudios descriptivos.</p> <p>Idioma: estudios publicados en inglés, castellano o catalán.</p> <p>Horizonte temporal: últimos 10 años (2013 – 2024).</p>	<p>Diseño: revisiones narrativas, reportes de un caso, series de casos, comunicaciones a congresos y publicaciones de las cuales solo se disponga del resumen.</p> <p>Idioma: estudios publicados en otros idiomas diferentes del inglés, el castellano o el catalán.</p> <p>Horizonte temporal: estudios publicados antes del año 2013.</p>

Tabla 7. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 2.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población	
Aplican los mismos criterios descritos en el objetivo específico 1.	Aplican los mismos criterios descritos en el objetivo específico 1.
Intervención	
Aplican los mismos criterios descritos en el objetivo específico 1.	Aplican los mismos criterios descritos en el objetivo específico 1.
Comparador	
<p>Cualquier tipo de injerto cutáneo autólogo realizado como cirugía mayor. Se incluirán:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Injertos de grosor total (<i>full-thickness skin graft</i>). • Injertos de grosor parcial (<i>split-thickness skin graft</i>). • Y otros injertos cutáneos de tipo autólogo identificados en la literatura. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier tipo de injerto cutáneo autólogo realizado como cirugía menor. • Cualquier tipo de injerto cutáneo no autólogo (incluyendo aloinjertos, sustitutos cutáneos artificiales o xenotrasplantes). • Manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización.
Desenlaces	
Aplican los mismos criterios descritos en el objetivo específico 1.	Aplican los mismos criterios descritos en el objetivo específico 1.
Diseño, idioma y fecha de publicación	
Aplican los mismos criterios descritos en el objetivo específico 1.	Aplican los mismos criterios descritos en el objetivo específico 1.

Tabla 8. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 3.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población	
Aplican los mismos criterios descritos en el objetivo específico 1.	Aplican los mismos criterios descritos en el objetivo específico 1.

Tabla 8. Criterios de selección de los estudios para el objetivo específico 3 (continuación).

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Intervención	
Aplican los mismos criterios descritos en el objetivo específico 1.	Aplican los mismos criterios descritos en el objetivo específico 1.
Comparador	
<p>Injertos cutáneos autólogos diferentes al injerto en sello convencional, exclusivamente realizados como cirugía menor. Se incluirán:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Injertos epidérmicos (epidermal graft). • Injertos en sello modificados (que no se ajustaran a la definición establecida en el presente informe para "la intervención"). • Otros injertos cutáneos de tipo autólogo identificados en la literatura. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier tipo de injerto cutáneo autólogo realizado como cirugía mayor. • Cualquier tipo de injerto cutáneo no autólogo (incluyendo aloinjertos, sustitutos cutáneos artificiales o xenotrasplantes). • Manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización.
Desenlaces	
Aplican los mismos criterios descritos en el objetivo específico 1.	Aplican los mismos criterios descritos en el objetivo específico 1.
Diseño, idioma y fecha de publicación	
Aplican los mismos criterios descritos en el objetivo específico 1.	Aplican los mismos criterios descritos en el objetivo específico 1.

Los desenlaces de interés a evaluar han sido el resultado de un proceso de búsqueda, selección y agrupación por dimensión, alineado con cada una de las preguntas del informe y definido por el equipo autor del informe. Se ha desestimado la realización de un proceso de priorización de variables de resultado por parte de profesionales sanitarios y pacientes debido al reducido número de desenlaces identificados en la búsqueda exploratoria. Para la inclusión de cada desenlace, se han considerado los siguientes criterios: (i) que fuera relevante para el encargo y estuviera presente en varios de los estudios y publicaciones potencialmente incluidos, en función de las tres preguntas de investigación establecidas (ver sección **III.2 Preguntas de Investigación**) y (ii) que el número de desenlaces seleccionados (seguridad y eficacia/efectividad clínica) no superase el límite recomendado por la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (91) que establece un máximo de siete.

IV.1.3 Evaluación de la calidad y el riesgo de sesgo de la evidencia

En el presente informe se planificó inicialmente la utilización de diferentes herramientas de evaluación de la calidad o el riesgo de sesgo de la evidencia científica considerando el diseño de los estudios incluidos: para las RS con MA se seleccionó la herramienta de evaluación crítica AMSTAR-2 (92);

para los ECA se optó por la herramienta Cochrane RoB 2.0 (*Risk of Bias in Randomised Trials* (93)), para los estudios cuasiexperimentales u observacionales con comparador se escogió la herramienta ROBINS-I (*Risk of Bias In Non-randomised Studies – of Interventions* (94)) y para los estudios observacionales descriptivos se utilizaron las Fichas de Lectura Crítica (FLC) de Osteba – Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (95). Sin embargo, tras el proceso de selección de las publicaciones, se observó que todos los estudios incluidos presentaban un diseño de ECA, un diseño no experimental (estudio observacional de cohortes con comparación intragrupo) o un diseño de estudio observacional descriptivo. En consecuencia, el equipo autor ha optado por llevar a cabo la evaluación del riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia en publicación científica, utilizando las herramientas RoB 2.0 y ROBINS-I y FLC, que son las herramientas específicas para estos diseños metodológicos.

ECA: se ha utilizado la herramienta Cochrane RoB 2.0 (93), que permite evaluar el riesgo de sesgo existente en el efecto de la asignación de las intervenciones (denominado efecto de intención de tratar o *intention-to-treat*). Se han analizado cinco dominios:

- Dominio 1. La secuencia de aleatorización (sesgo de selección)
- Dominio 2. El enmascaramiento de investigadores, evaluadores o participantes (sesgo de realización)
- Dominio 3. El seguimiento de los pacientes y el análisis de los datos perdidos durante el seguimiento (sesgo de desgaste)
- Dominio 4. El enmascaramiento de la medida de resultados (sesgo de detección)
- Dominio 5. Los resultados descritos (sesgo de descripción selectiva de los resultados)

Para cada dominio (1-5) se han evaluado las preguntas incluidas en la herramienta RoB 2.0 (93), asignando una clasificación de sesgo para cada uno de los dominios indicados: bajo riesgo de sesgo / algunas inquietudes / alto riesgo de sesgo. Tras ello, se ha generado una valoración global del riesgo de sesgo para cada publicación evaluada. Las publicaciones han sido clasificadas como publicaciones de bajo riesgo de sesgo si los cinco dominios habían sido clasificados como de bajo riesgo de sesgo. Si una publicación tenía uno o más dominios clasificados como algunas inquietudes, ha sido clasificada como publicación con algunas inquietudes. Si alguna publicación tenía uno o más dominios clasificados como de alto riesgo de sesgo, su valoración global del riesgo de sesgo ha sido de alto riesgo de sesgo. Se ha tomado como unidad de análisis la publicación científica.

Estudios cuasiexperimentales y estudios observacionales con comparador: se ha utilizado el instrumento Cochrane ROBINS-I (94). Esta herramienta permite analizar el riesgo de sesgo de los estudios observacionales o cuasiexperimentales (no aleatorizados). Se han considerado siete dominios de sesgo:

- Antes de la intervención: (i) sesgo de confusión y (ii) sesgo de selección
- En el momento de la intervención: (iii) sesgo de clasificación de la intervención
- Después de la intervención: (iv) sesgo de realización, (v) sesgo de desgaste, (vi) sesgo de detección y (vii) sesgo de descripción selectiva de los resultados

Para cada dominio (1-7) se han analizado las preguntas planteadas por la herramienta y se ha asignado una clasificación de sesgo: bajo riesgo de sesgo / riesgo de sesgo moderado / riesgo de sesgo grave / riesgo de sesgo crítico. Una vez evaluado el riesgo de sesgo de cada dominio se ha establecido una valoración global del riesgo de sesgo para cada publicación: riesgo de sesgo bajo (todos los dominios clasificados como riesgo de sesgo bajo); riesgo de sesgo moderado (todos los dominios clasificados como riesgo de sesgo bajo o moderado); riesgo de sesgo grave (uno o más dominios con riesgo de sesgo grave) o bien riesgo de sesgo crítico (detección de uno o más dominios con riesgo de sesgo crítico). En resumen, el análisis ha sido realizado tomando como unidad de análisis la publicación científica.

Estudios observacionales descriptivos: se ha utilizado la herramienta FLC de Osteba (95). Las FLC permiten evaluar la calidad metodológica de los estudios observacionales descriptivos mediante el análisis de seis áreas o dominios, que son: la pregunta de investigación definida, el método utilizado para minimizar sesgos, los resultados sintetizados y descritos, la justificación de las conclusiones, el análisis de los posibles conflictos de interés y la validez externa de los resultados de cada estudio. La calidad de la evidencia ha sido valorada como alta, media, baja o no valorable.

La valoración de la calidad y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos ha sido realizada por una autora del informe (LLM). Los gráficos de riesgo de sesgo para los resultados de las herramientas RoB 2.0 (93) y ROBINS-I (94) han sido generados mediante la herramienta robvis (96).

IV.1.4 Extracción y síntesis de los datos

La extracción de los datos se ha realizado a partir del diseño de un formulario específico en la plataforma Covidence (97). El formulario de extracción se ha basado en las recomendaciones del *Cochrane Handbook for*

Systematic Reviews of Interventions (89) y ha permitido registrar la siguiente información:

Identificación del estudio: título, primer autor y año de publicación, país de realización del estudio, financiación.

Diseño y metodología: objetivo y diseño del estudio, descripción de la intervención y el comparador, metodología de realización del estudio, características de los pacientes [género, edad, patología de base, comorbilidades, tiempo de evolución y tamaño de la(s) herida(s), criterios de inclusión y exclusión].

Desenlaces de seguridad clínica de los injertos cutáneos en sello:

- Efectos adversos: infecciones derivadas de la intervención (zona donante / receptora); hemorragias (zona donante) y otros resultados sobre complicaciones, aunque no hayan sido tipificadas de forma específica.

Desenlaces de eficacia y efectividad clínica comparativa de los injertos cutáneos en sello¹:

- Morbilidad: cicatrización de la herida (tasa de cicatrización, tiempo hasta la cicatrización, evolución del tamaño de la herida y estética de la cicatrización); prendimiento del injerto y necesidad de reintervención.
- Funcionalidad: dolor y consumo de analgésicos.
- CVRS de los/las pacientes.
- Satisfacción de los/las pacientes con la intervención.
- Aceptabilidad de la intervención por parte de los/las pacientes.

La síntesis de la evidencia ha sido realizada mediante un análisis descriptivo. Inicialmente, se ha realizado una síntesis narrativa de las características de los estudios incluidos y de los métodos utilizados. Se ha presentado una descripción de las publicaciones incluidas, en la cual se ha reseñado la información extraída de la identificación del estudio, su diseño y su metodología. Las publicaciones se han reseñado en orden cronológico, de más antigua a más reciente. Tras la descripción de las publicaciones, se ha presentado la información obtenida para cada dimensión de este informe (seguridad clínica / eficacia y efectividad comparativas) de forma tabulada y de forma narrativa. Los datos recogidos en este informe se han presentado, dentro de cada dimensión, estratificados según la pregunta de investigación a responder (objetivo específico 1, objetivo específico 2, objetivo específico 3) y los desenlaces analizados.

¹ Dado que la intervención no está asociada con un riesgo de mortalidad, no se ha considerado este desenlace en el análisis de los resultados.

En los estudios con diseño descriptivo solo se han extraído y sintetizado los datos de los desenlaces que aplican exclusivamente al tratamiento con injertos cutáneos en sello (intervención a estudio), tal y como se detalla:

- Seguridad clínica:
 - Efectos adversos: infecciones derivadas de la intervención, hemorragias y otros resultados sobre complicaciones.
- Eficacia y efectividad clínica:
 - Morbilidad: prendimiento del injerto y necesidad de reintervención.

Esta decisión se justifica en que la ausencia de análisis comparativos en estas publicaciones de tipo observacional descriptivo no permite dar respuesta a los desenlaces de eficacia y efectividad clínica comparativas de la tecnología a evaluar, pero estos estudios aportan información relevante para la toma de decisiones en el análisis de otros desenlaces de la tecnología evaluada.

Durante la síntesis de la evidencia, se ha observado heterogeneidad en las escalas de valoración clínica utilizadas para evaluar los desenlaces de eficacia y efectividad clínica. En el **Anexo 3** se reseñan las diferentes escalas de valoración clínica utilizadas en las publicaciones incluidas.

No se han realizado cálculos adicionales de las medidas de desenlace, sintetizándose exclusivamente la información presente en las publicaciones incluidas en el presente informe. Se ha desestimado la realización de un metaanálisis (MA) por considerarse que no se cumplían las condiciones necesarias para su ejecución:

- Objetivo específico 1: Se ha considerado que no existía homogeneidad clínica en el tipo de participantes y heridas ni homogeneidad metodológica (diseño y realización del estudio). Asimismo, en la decisión de no realizar un MA se ha valorado que los desenlaces no siempre se han medido de modo similar y que los estudios incluidos han presentado, en general, un riesgo de sesgo grave o crítico.
- Objetivos específicos 2 y 3: Solo se ha localizado una publicación.

La extracción y síntesis de los datos ha sido realizada por una autora del informe (LLM) con el soporte de otro autor (IPD). Las dudas y desacuerdos han sido resueltos mediante discusión hasta alcanzar un consenso.

IV.2 Participación de grupos de interés

IV.2.1 Participación de pacientes, familiares y representantes legales

La participación de los y las pacientes y/o sus familiares en el presente informe de ETS ha seguido el método establecido en el “*Procedimiento de participación de pacientes en los informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) de la RedETS*” desarrollado por AQuAS (98). La participación ha sido realizada de dos formas:

- De forma directa: los/las pacientes han participado en el proceso de revisión externa del informe. No ha sido posible que participaran en ningún proceso de priorización de variables, ya que en el presente informe se ha desestimado la realización de dicho procedimiento (ver sección 4.1.2 Criterios de selección de los estudios). Las técnicas de participación de pacientes de AQuAS (EGC, LLM) han invitado a las organizaciones paraguas de asociaciones de pacientes a identificar una asociación de pacientes que pudiera participar en la revisión externa del informe. Además, las técnicas de participación de pacientes también han llevado a cabo una búsqueda manual de asociaciones de pacientes cuya temática fuera similar a la del informe realizado. Finalmente, se ha contado con la participación de la Federación Española de Diabetes (FEDE), que ha identificado a un representante de los pacientes para participar en el informe. El representante de los pacientes ha contado con 15 días laborables para realizar la revisión externa del informe, mediante la lectura del borrador del informe y la cumplimentación de un formulario de revisión proporcionado por AQuAS. La colaboración del representante de los pacientes ha sido retribuida económicamente y explicitada en la sección de agradecimientos del informe final.
- De forma indirecta: la participación de pacientes, familiares y representantes legales se ha realizado mediante la inclusión en el informe de tres desenlaces de eficacia y efectividad comparativa relacionados con la experiencia de los/las pacientes:
 - CVRS de los/las pacientes.
 - Satisfacción de los/las pacientes con la intervención.
 - Aceptabilidad de la intervención por parte de los/las pacientes.

IV.2.2 Participación de profesionales sanitarios

La participación de los profesionales sanitarios ha seguido la “*Guía de buenas prácticas en la participación de los/las profesionales sanitarios/as en los informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) realizados por AQuAS*” (99) y ha tenido lugar en dos fases:

- **Asesoría clínica:** el equipo autor responsable de la elaboración de este informe de ETS ha realizado una revisión de publicaciones científicas indexadas relacionadas con la temática del informe para identificar a una persona experta en el problema de salud. La revisión de publicaciones científicas permitió identificar a una profesional asistencial (ECM) experta en dermatología e injertos cutáneos en sello, que fue invitada a participar en la elaboración del informe como asesora clínica. La asesora clínica ha participado en la revisión del protocolo, ha colaborado en la revisión de estudios incluidos y excluidos, ha resuelto dudas clínicas durante el desarrollo del informe y ha aportado información adicional sobre la temática del informe. Asimismo, la asesora clínica también ha realizado la revisión interna del informe antes de su publicación. La profesional asistencial (ECM) ha sido considerada parte del equipo autor del informe de ETS.
- **Revisión externa:** los/las profesionales asistenciales no han participado en ningún proceso de priorización de variables por haberse desestimado su realización en el presente informe, pero sí en el proceso de revisión externa del informe. Se ha llevado a cabo una búsqueda manual de sociedades científicas relacionadas con la temática del informe. Dicha búsqueda manual ha permitido identificar dos sociedades científicas o instituciones independientes españolas asociadas a la temática del informe: la Sociedad Española de Heridas (SEHER) y el Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras de Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP). Ambas sociedades han sido invitadas a participar en el proceso de revisión externa del informe mediante la sugerencia de un/a profesional asistencial con el perfil clínico adecuado para participar en el informe. Cada sociedad científica ha sugerido la participación de un/a profesional experto en la temática del informe como revisor/a externo/a. Se ha contactado con los dos profesionales expertos sugeridos, a los cuales se solicitó la cumplimentación de un documento de conflictos de interés y confidencialidad. Se ha proporcionado a los revisores/as el borrador del informe de ETS, junto con un formulario específicamente diseñado para recoger los comentarios y modificaciones que desearan hacer al documento del informe. Los revisores/as externos/as

han tenido 15 días laborables para realizar la revisión externa del informe. Todos los cambios y modificaciones aportados han sido considerados por el equipo autor si estaban sustentados mediante evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente. Una vez recibidas las revisiones externas, los autores del informe han revisado todos los comentarios y han realizado las modificaciones pertinentes en el informe. Seguidamente, los autores del informe también han proporcionado a cada revisor/a externo/a una respuesta justificada a todos los comentarios recibidos, así como una nueva versión del informe que incorporaba las modificaciones introducidas.

IV.2.3 Participación de la industria

En este informe de ETS no se ha contado con la participación de la industria, ya que la intervención de interés utiliza materiales comunes y no específicos de la intervención evaluada, como la anestesia local tumescente (generalmente a base de lidocaína o mepivacaína) y el equipamiento habitual de una consulta asistencial de cirugía, incluyendo material fungible como los *punch* o herramientas similares, apósitos de alginato, apósitos hidrocelulares, gasas estériles, solución salina, jeringas y agujas o sistemas de terapia compresiva.

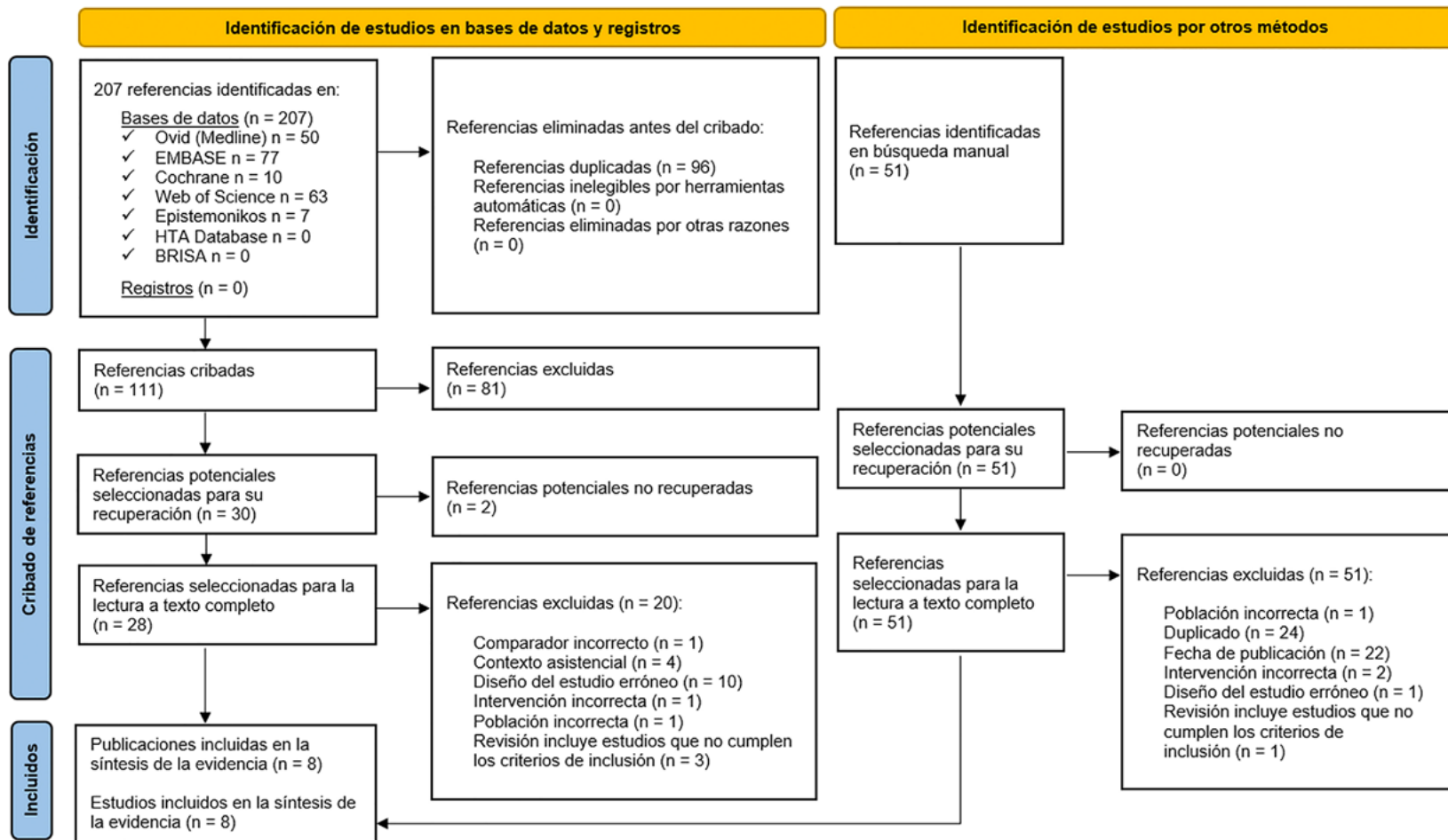
V. Resultados

V.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica en las siete bases de datos realizada para dar respuesta a los objetivos específicos 1, 2 y 3 del presente informe ha recuperado un total de 207 referencias bibliográficas, de las cuales 111 han sido referencias bibliográficas únicas. Tras realizar el proceso de cribado por título y resumen, se han seleccionado un total de 30 referencias bibliográficas para realizar la recuperación y lectura del texto completo, de las cuales dos no pudieron ser recuperadas. Tras el cribado de las referencias bibliográficas a texto completo, se han excluido un total de 20 referencias bibliográficas por no cumplir con los criterios de selección preestablecidos para el objetivo específico 1, 2 o 3. Asimismo, la búsqueda manual de referencias bibliográficas ha permitido identificar un total de 51 publicaciones. Estas 51 publicaciones han sido excluidas por no cumplir con los criterios de selección preestablecidos en este informe de ETS o por tratarse de referencias duplicadas, recuperadas previamente en la búsqueda bibliográfica realizada en las bases de datos.

El listado completo de las 71 publicaciones excluidas tras la lectura a texto completo puede consultarse en la **Tabla A2** del **Anexo 1.2**. Tras la exclusión de referencias una vez leídas a texto completo, finalmente se han incluido un total de ocho referencias en la revisión sistemática de la literatura. La **Figura 2** presenta el diagrama de flujo PRISMA con los resultados del proceso de selección de estudios realizado.

Figura 2 Diagrama de flujo PRISMA de selección de estudios sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad clínica comparativa de los injertos cutáneos en sello.



Nota **Figura 2:** diagrama adaptado y modificado de Page, M. J. et al. (90).

V.2 Descripción y calidad de las publicaciones incluidas

V.2.1 Descripción de las publicaciones incluidas

V.2.1.1 Descripción general de la evidencia científica

En la RS de la literatura científica realizada para evaluar la seguridad clínica y la eficacia y efectividad clínica comparativa de los injertos cutáneos en sello se han incluido las siguientes ocho publicaciones científicas: Jiménez-Hernández *et al.*, 2014 (19); Seo *et al.*, 2016 (5); Martínez *et al.*, 2016 (85); Groening *et al.*, 2017 (82); Conde-Montero *et al.*, 2020a (30); Conde-Montero *et al.*, 2020b (80); Selva-Sevilla *et al.*, 2020 (37); Quintana-Castanedo *et al.*, 2022 (83). Las dos publicaciones de Conde-Montero *et al.* 2020 (a y b) corresponden a dos estudios observacionales descriptivos realizados en períodos temporales distintos pero publicados el mismo año. Entre las ocho publicaciones incluidas en el presente informe de ETS, siete han dado respuesta al objetivo 1 (5, 19, 30, 37, 80, 82, 83) y una al objetivo 3 (85). Ninguna publicación ha dado respuesta al objetivo 2, ni ha abordado más de un objetivo específico. Las publicaciones que han dado respuesta al objetivo específico 1 han sido: Jiménez-Hernández *et al.*, 2014 (19); Seo *et al.*, 2016 (5); Groening *et al.*, 2017 (82); Conde-Montero *et al.*, 2020a (30); Conde-Montero *et al.*, 2020b (80); Selva-Sevilla *et al.*, 2020 (37) y Quintana-Castanedo *et al.*, 2022 (83). La publicación que ha dado respuesta al objetivo específico 3 ha sido Martínez *et al.*, 2016 (85), España.

La RS ha permitido obtener evidencia científica proveniente de Europa (España y Suecia), Asia (Corea del Sur) y América (México). No se ha identificado evidencia generada en África u Oceanía. Cinco de las nueve publicaciones incluidas en este informe han sido realizadas en España (55,6 %), mientras que las cuatro publicaciones restantes han sido realizadas, respectivamente, en Corea del Sur, Suecia y México.

Las ocho publicaciones incluidas han evaluado uno o más tipos de heridas de difícil cicatrización, siendo las más frecuentes las úlceras venosas de extremidades inferiores (cinco publicaciones), seguidas de las úlceras arteriales (tres publicaciones) y las heridas o úlceras postquirúrgicas (dos publicaciones). La **Tabla 9** presenta la distribución de las ocho publicaciones incluidas en el informe según el objetivo específico al que han dado respuesta y el tipo de herida de difícil cicatrización evaluada.

Tabla 9. Distribución de las publicaciones incluidas en el informe según objetivo específico y las tipologías de heridas de difícil cicatrización evaluadas

Objetivo específico y número de publicaciones (n)	Tipo de herida de difícil cicatrización	Publicaciones incluidas
1 (n = 7)	Úlceras venosas de extremidades inferiores	Jiménez-Hernández <i>et al.</i> 2014 (19), México. Groening <i>et al.</i> 2017 (82), Suecia. Conde-Montero <i>et al.</i> 2020a (30) y Conde-Montero <i>et al.</i> 2020b (80), España.
	Úlceras arteriales	Groening <i>et al.</i> 2017 (82), Suecia. Conde-Montero <i>et al.</i> 2020b (80) y Quintana-Castanedo <i>et al.</i> 2022 (83), España.
	Úlceras de pie diabético	Groening <i>et al.</i> 2017 (82), Suecia.
	Úlceras mixtas	Groening <i>et al.</i> 2017 (82), Suecia
	Heridas o úlceras postquirúrgicas	Seo <i>et al.</i> 2016 (5), Corea del Sur. Conde-Montero <i>et al.</i> 2020b (80), España.
	Otras heridas de difícil cicatrización	Groening <i>et al.</i> 2017 (82), Suecia. Conde-Montero <i>et al.</i> 2020b (80), España.
3 (n = 1)	Úlceras venosas de extremidades inferiores	Martínez <i>et al.</i> 2016 (85), España.

Nota **Tabla 9.** La publicación Selva-Sevilla *et al.* (37) no detalla la tipología de heridas de difícil cicatrización.

Las ocho publicaciones incluidas en este informe de ETS han presentado tres tipos de diseño de estudio:

- Ensayo clínico aleatorizado. Dos publicaciones (19, 85), una con comparación entre grupos (19) y otra con comparación intrasujeto (85), en la cual se realizan dos intervenciones en un mismo paciente y una misma herida de difícil cicatrización tras dividirla por la mitad (media herida con cada tratamiento).
- Estudio de cohortes. Tres publicaciones con comparación entre grupos (5, 37, 83)).
- Estudio observacional descriptivo. Tres publicaciones en las cuales se evalúa el paciente tras el tratamiento, sin grupo de comparación externo (30, 80, 82).

La **Tabla 10** presenta la distribución de las ocho publicaciones incluidas en el informe según el objetivo específico, el diseño de la publicación y la intervención/comparador evaluados.

Tabla 10. Distribución de las publicaciones incluidas en el informe según el objetivo específico, la intervención y el comparador evaluados, y el diseño del estudio

Objetivo específico	Comparador	Intervención	Publicación
1 (n = 7)	Ensayos clínicos aleatorizados		
	Manejo conservador con compresión elástica bicapa (comparador)	Injertos cutáneos en sello con compresión elástica bicapa (intervención)	Jiménez-Hernández 2014 (19), México.
	Estudios de cohortes con comparación entre grupos		
	(i) cicatrización por segunda intención (grupo comparador) y (ii) terapia de presión negativa (comparador)	Injertos cutáneos en sello con terapia de presión negativa (intervención)	Seo 2016 (5), Corea del Sur.
	Manejo conservador (comparador)	Injertos cutáneos en sello (intervención)	Selva-Sevilla 2020 (37), España.
	Manejo conservador (comparador)	Injertos cutáneos en sello (intervención)	Quintana-Castanedo 2022 (83), España.
	Estudios observacionales descriptivos		
	NA	Injertos cutáneos en sello	Groening 2017 (82), Suecia.
	NA	Injertos cutáneos en sello, apósito TLC-NOSF y terapia de compresión elástica	Conde-Montero 2020a (30), España.
NA	Injertos cutáneos en sello	Conde-Montero 2020b (80), España.	
3 (n = 1)	Ensayo clínico aleatorizado con comparación intrasujeto		
	Injerto cutáneo en sello modificado, incluyendo el folículo piloso (1/2 úlcera)	Injerto cutáneo en sello (1/2 úlcera)	Martínez 2016 (85), España.

Nota **Tabla 10.** TLC-NOSF: tecnología lípido-coloidal que incluye octosulfato de sacarosa. NA: no aplica (publicaciones de diseño observacional descriptivo).

En los objetivos específicos 1 y 3, se ha identificado al menos una publicación que aporta información sobre las dos dimensiones evaluadas (seguridad clínica y eficacia/efectividad clínica comparativa). En el objetivo específico 1, cuatro publicaciones han aportado datos de seguridad clínica y siete estudios han aportado información sobre la eficacia/efectividad clínica y comparativa. En el objetivo específico 3, ha sido la única publicación incluida la que ha aportado información tanto de seguridad clínica como de eficacia/efectividad clínica y comparativa. En relación con los desenlaces evaluados, en el objetivo específico 1 se ha obtenido información sobre todos ellos, excepto la satisfacción / aceptabilidad de la intervención por parte de los y las pacientes. En cambio, en el objetivo específico 3, no se ha obtenido datos sobre las hemorragias en la zona donante, así como sobre desenlaces de eficacia/efectividad clínica y comparativa, en particular morbilidad (exceptuando la evolución en el tamaño de la herida), CVRS y satisfacción / aceptabilidad de la intervención por parte de los y las pacientes. La **Tabla 11** presenta la distribución de las ocho publicaciones incluidas en el informe según el objetivo específico y las dimensiones y desenlaces para los cuales han proporcionado evidencia científica.

Tabla 11. Distribución de las publicaciones incluidas en el informe según las dimensiones y los desenlaces para los cuales han proporcionado evidencia científica.

Objetivo específico y número de estudios	Dimensiones	Desenlaces
Objetivo específico 1 (n = 7)	Seguridad clínica <ul style="list-style-type: none"> • Jiménez-Hernández <i>et al.</i>, 2014 (19) • Seo <i>et al.</i>, 2016 (5) • Groening <i>et al.</i>, 2017 (82) • Conde-Montero <i>et al.</i>, 2020a (30) 	Efectos adversos: <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones derivadas de la intervención: Seo 2016 (5); Groening 2017 (82). • Hemorragias zona donante: Jiménez-Hernández 2014 (19); Seo 2016 (5). • Otros resultados sobre complicaciones Seo 2016 (5); Groening 2017 (82); Conde-Montero 2020a (30).
	Eficacia y efectividad clínica comparativa <ul style="list-style-type: none"> • Jiménez-Hernández <i>et al.</i>, 2014 (19) • Seo <i>et al.</i>, 2016 (5) • Groening <i>et al.</i>, 2017 (82) • Conde-Montero <i>et al.</i>, 2020a (30) • Conde-Montero <i>et al.</i>, 2020b (80) • Selva-Sevilla <i>et al.</i>, 2020 (37) • Quintana-Castanedo <i>et al.</i>, 2022 (83) 	Morbilidad: <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de cicatrización de la herida: Jiménez-Hernández 2014 (19); Seo 2016 (5); Selva-Sevilla 2020 (37). • Tiempo hasta la cicatrización: Jiménez-Hernández 2014 (19); Seo 2016 (5); Selva-Sevilla 2020 (37); Quintana-Castanedo 2022 (83). • Evolución del tamaño de la herida: Selva-Sevilla 2020 (37). • Estética de la cicatrización: Seo 2016 (5). • Prendimiento del injerto y necesidad de reintervención: Groening 2017 (82); Conde-Montero 2020a (30); Conde-Montero 2020b (80). Funcionalidad: <ul style="list-style-type: none"> • Dolor y consumo de analgésicos: Selva-Sevilla 2020 (37); Quintana-Castanedo 2022 (83). CVRS: Selva-Sevilla 2020 (37). Satisfacción por parte de los/las pacientes: no se ha identificado evidencia. Aceptabilidad por parte de los/las pacientes: no se ha identificado evidencia.

Tabla 11. Distribución de las publicaciones incluidas en el informe según las dimensiones y los desenlaces para los cuales han proporcionado evidencia científica (continuación).

Objetivo específico y número de estudios	Dimensiones	Desenlaces
Objetivo específico 3 (n = 1)	Seguridad clínica <ul style="list-style-type: none"> Martínez <i>et al.</i>, 2016 (85) 	Efectos adversos: <ul style="list-style-type: none"> Infecciones derivadas de la intervención: Martínez 2016 (85). Hemorragias en la zona donante: no se ha identificado evidencia. Otros resultados sobre complicaciones: Martínez 2016 (85).
	Eficacia y efectividad clínica comparativa <ul style="list-style-type: none"> Martínez <i>et al.</i>, 2016 (85) 	Morbilidad: <ul style="list-style-type: none"> Tasa de cicatrización de la herida: no se ha identificado evidencia. Tiempo hasta la cicatrización: no se ha identificado evidencia. Evolución del tamaño de la herida: Martínez 2016 (85). Estética de la cicatrización: no se ha identificado evidencia. Prendimiento del injerto y necesidad de reintervención: no se ha identificado evidencia. Funcionalidad: <ul style="list-style-type: none"> Dolor y consumo de analgésicos: Martínez 2016 (85). CVRS: no se ha identificado evidencia. Satisfacción por parte de los/las pacientes: no se ha identificado evidencia. Aceptabilidad por parte de los/las pacientes: no se ha identificado evidencia.

V.2.1.2 Descripción específica de la evidencia científica

A continuación, se presentan las características de cada publicación de forma resumida, ordenadas según el objetivo específico al que dan respuesta. Dentro de cada objetivo específico, las publicaciones se presentan ordenadas en sentido descendente por año de publicación y, dentro de cada año, por el primer apellido del autor. Para mayor información sobre todas las publicaciones incluidas, se remite al lector al **Anexo 2 (Tabla A3)**, donde se presenta una tabla de evidencia con la información de todas las publicaciones incluidas. Para ampliar la información sobre las escalas de valoración clínica utilizadas en las publicaciones, se remite al lector al **Anexo 3**.

Objetivo específico 1

1. Jiménez-Hernández *et al.* 2014 (19)

Jiménez-Hernández *et al.* 2014 (19) es una publicación realizada en México a partir de los resultados de un ECA, de tipo abierto y comparativo entre dos grupos. No se indica el mecanismo de aleatorización seguido para asignar a los pacientes a los dos grupos de estudio. El objetivo del estudio fue comparar la eficacia del uso de injertos cutáneos autólogos en sello junto

con terapia de compresión elástica bicapa (grupo intervención) respecto al uso de tratamiento conservador (grupo control) en la tasa de cicatrización total y en el número de días necesarios para alcanzar la cicatrización completa de úlceras venosas de las extremidades inferiores.

El estudio incluyó 24 pacientes con un diagnóstico clínico de una úlcera venosa de las extremidades inferiores, de un tiempo de evolución mínimo de tres meses, que no hubiera disminuido de tamaño en las últimas tres semanas, que tuviera un tamaño mayor de 3 cm² y que no hubiera recibido tratamiento específico el último mes. Se excluyeron casos de úlceras venosas infectadas, mujeres embarazadas o en período de lactancia y cualquier paciente con: a) enfermedad arterial evaluada por la ausencia del pulso tibial o pedio e índice tobillo-brazo <0,8, b) enfermedades colágeno-vasculares, c) en tratamiento con quimioterapia, inmunosupresores o esteroides a dosis igual o mayor de 0,5 mg/kg/día durante más de seis semanas, d) con diabetes mellitus tipo 1 o 2 mal controlada, e) con insuficiencia cardíaca congestiva de tipo III o IV. Los 24 pacientes se distribuyeron aleatoriamente (ratio 1:1): 12 pacientes en el grupo de intervención y 12 pacientes en el grupo control. El 58,3 % de pacientes fueron hombres y el 41,7 % fueron mujeres, y la edad mediana fue de 63,5 años en el grupo intervención y de 69,5 años en el grupo control. La intervención consistió en realizar un tratamiento con injertos cutáneos en sello junto con el uso de terapia de compresión elástica bicapa. El comparador (grupo control) consistió en recibir tratamiento conservador basado en el uso exclusivo de terapia de compresión elástica bicapa. La publicación evaluó dos desenlaces de efectividad clínica: la tasa de cicatrización de la herida y el tiempo transcurrido hasta la cicatrización.

Antes de iniciarse el estudio, se realizó una historia clínica de todos los pacientes. Una vez iniciado el estudio, los dos grupos de pacientes (aleatorizados a los grupos de estudio intervención y control) recibieron información específica para aplicarse diariamente la terapia de compresión elástica bicapa. Asimismo, el grupo de intervención recibió tratamiento mediante injertos cutáneos en sello extraídos de la región supraclavicular (zona donante). Se hicieron cuatro visitas de seguimiento en las semanas 4, 8, 12 y 16 del estudio. Los autores no informaron sobre si recibieron financiación o no para desarrollar el estudio.

2. Seo *et al.* 2016 (5)

Seo *et al.* 2016 (5) es una publicación realizada en Corea del Sur a partir de los resultados de un estudio de cohortes, retrospectivo y con comparación intragrupo, realizado entre diciembre de 2013 y septiembre de 2014. El objetivo del estudio fue evaluar la efectividad del uso de injertos cutáneos en sello junto con una terapia de presión negativa en el tratamiento de heridas crónicas derivadas de la extirpación de tumores de tipo melanoma lentiginoso acral.

El estudio incluyó un total de 41 pacientes, que se distribuyen de la siguiente forma: 15 pacientes formaron parte del grupo de intervención (injerto en sello) y 26 pacientes constituyeron los dos grupos control: 13 pacientes recibieron terapia de presión negativa y otros 13 pacientes recibieron tratamiento conservador para la cura de la herida por segunda intención. En el grupo de la intervención, el 66,7 % de los pacientes fueron mujeres y el 33,3 % fueron hombres, con una edad media de 55,9 años. En el grupo control al cual se administró la terapia de presión negativa, el 38,5 % fueron mujeres y el 61,5 % fueron hombres, con una edad media de 61,8 años. En el grupo control de cura por segunda intención, un 46,2 % de la población de estudio fueron mujeres y un 53,8 % fueron hombres, con una edad media de 64,9 años. Se evaluaron dos desenlaces de seguridad clínica (infecciones derivadas de la intervención, otras complicaciones) y un desenlace de efectividad clínica (cicatrización de la herida, este desenlace fue evaluado como la tasa de cicatrización de la herida, el tiempo hasta la cicatrización de la herida y la estética de la cicatrización resultante).

La metodología del estudio comprendió la realización inicial de una historia clínica de todos los pacientes. El grupo de intervención recibió tratamiento mediante injertos cutáneos en sello extraídos del área inguinal o de la zona del abdomen bajo. La implantación de los injertos cutáneos en sello se complementó con el uso de terapia de presión negativa. Los grupos comparadores fueron obtenidos mediante el análisis retrospectivo de pacientes tratados previamente con terapia convencional para cicatrización por segunda intención o mediante terapia de presión negativa. La evaluación final de los resultados de los diferentes tratamientos fue realizada mediante el uso de la escala *Vancouver Burn Scar Assessment Scale* (VBSAS). Los pacientes fueron seguidos hasta alcanzar la cicatrización total de la herida (seis meses de seguimiento), con visitas de seguimiento cada 2 o 3 semanas. El estudio fue financiado mediante una ayuda a la investigación del *National Research Foundation of Korea*.

3. Groening *et al.* 2017 (82)

Groening *et al.* 2017 (82) es una publicación realizada en Suecia a partir de los resultados de un estudio observacional descriptivo con datos de pacientes tratados entre enero de 2004 y septiembre de 2013. El objetivo del estudio fue evaluar el uso de injertos cutáneos en sello como tratamiento de heridas de difícil cicatrización de las extremidades inferiores.

Este estudio incluyó a un total de 213 pacientes con 284 úlceras. El 61 % de la población de estudio fue de género femenino y el 39 % restante, de género masculino. La edad media de los y las pacientes incluidos fue de 73,2 años. La población de estudio presentó diferentes tipos de heridas crónicas, incluyendo úlceras venosas de extremidades inferiores, úlceras arteriales, úlceras de presión, úlceras de pie diabético, úlceras mixtas y otros tipos de heridas de difícil cicatrización. Entre las principales comorbilidades

de la población de estudio destacaron la patología cardiovascular, la diabetes, la trombosis venosa profunda y haber recibido un tratamiento previo de cirugía vascular. Esta publicación ha aportado datos para dos desenlaces de seguridad clínica, que han sido las infecciones derivadas de la intervención y las complicaciones sin especificar y para un desenlace de efectividad clínica no comparativa, que es la necesidad de reintervención.

La metodología del estudio incluyó la realización de un análisis tras la implantación de los injertos cutáneos en sello (intervención) en pacientes que no habían alcanzado la cicatrización de la herida mediante el tratamiento convencional. Tras la implantación de los injertos cutáneos en sello, se aplicó terapia de compresión a las heridas tratadas mediante vendaje. La publicación no incluyó información específica sobre la zona del cuerpo que actuó como donante para los injertos en sello. Se realizó un seguimiento de los pacientes a los 3 y a los 12 meses del tratamiento. Esta publicación no informó sobre la existencia de financiación recibida para el desarrollo del estudio.

4. Conde-Montero *et al.* 2020a (30)

Conde-Montero *et al.* 2020a (30) es una publicación realizada en España el año 2020 a partir de los resultados de un estudio observacional descriptivo, unicéntrico y prospectivo desarrollado entre los meses de noviembre de 2018 y octubre de 2019. El objetivo del estudio fue evaluar el uso de injertos cutáneos en sello, junto con un apósito tipo TLC-NOSF y terapia de compresión para el tratamiento de úlceras venosas de las extremidades inferiores.

Este estudio incluyó un total de 42 pacientes con 51 úlceras venosas de las extremidades inferiores. El 45 % fueron mujeres y el 55 % hombres, con una edad media de 70,6 años. El 47 % de las úlceras tratadas fueron recidivas. Entre las principales comorbilidades de la población destacaron la insuficiencia venosa, la hipertensión, la obesidad, la diabetes y la trombosis venosa profunda. La intervención comprendió el tratamiento de las úlceras con injertos cutáneos en sello, un apósito tipo TLC-NOSF y terapia de compresión. Esta publicación ha aportado datos para un desenlace de seguridad clínica, que son las complicaciones sin especificar, y para un desenlace de efectividad clínica no comparativa, que es la necesidad de reintervención.

Los pacientes hicieron una primera visita de inclusión en la que se recogieron datos demográficos. Tras ella, se realizó la extracción de los injertos cutáneos en sello de la zona anterolateral del muslo, y estos fueron aplicados inmediatamente a la herida en tratamiento. La herida fue cubierta mediante pasta de zinc, apósito TLC-NOSF (a base de tecnología lípido-coloidal con octosulfato de sacarosa) y alginato si la herida presentaba exudado. Se aplicó un vendaje de compresión UργοKTwo®. La zona donante fue cubierta mediante apósitos con alginato de calcio. Se hicieron visitas de seguimiento cada dos semanas y cambios de apósitos una o dos veces por semana. El

tiempo máximo de seguimiento fue de 12 semanas o hasta la cicatrización de la herida (el primero que ocurriera). Los autores declararon no haber recibido financiación para este estudio.

5. Conde-Montero *et al.* 2020b (80)

Conde-Montero *et al.* 2020b (80) es una publicación realizada en España el año 2020 a partir de los resultados de un estudio observacional descriptivo, unicéntrico y prospectivo desarrollado entre los meses de abril de 2016 y junio de 2018. El objetivo del estudio fue evaluar el impacto del uso de los injertos cutáneos en sello.

Este estudio incluyó 136 pacientes con úlceras de distintas etiologías. El 54 % de la población de estudio fue de género femenino, y el 46 % restante de género masculino. La edad media de los y las pacientes fue de 60 años. Un 38 % de los pacientes presentaron úlceras venosas de la pierna, un 21 % úlceras postquirúrgicas, un 11 % tenían úlceras de Martorell, un 11 % heridas traumáticas, un 3 % úlceras arteriales y el 16 % otro tipo de herida o úlcera. La intervención consistió en la implantación de injertos cutáneos autólogos en sello. La publicación no aportó información sobre la zona del cuerpo de la cual se extrajeron los injertos cutáneos en sello. Esta publicación ha aportado datos para un desenlace de efectividad clínica no comparativa, el prendimiento del injerto cutáneo.

Durante el estudio se recogieron datos basales antes de la realización de los injertos cutáneos en sello y en tres puntos de seguimiento posteriores (visitas semanales tras el procedimiento: t1 (semana uno), t2 (semana dos) y t3 (semana tres)). Los pacientes fueron divididos en tres grupos: (i) el grupo estable (sin dolor antes y después del procedimiento), (ii) el grupo de supresión (con dolor antes y sin dolor después del procedimiento) y (iii) el grupo de reducción (con dolor antes y con menos dolor después del procedimiento). Tras el trasplante al lecho de la herida de los injertos en sello, las heridas fueron cubiertas con apósitos. Los autores del estudio no reportaron la financiación recibida para su desarrollo.

6. Selva-Sevilla *et al.* 2020 (37)

Selva-Sevilla *et al.* 2020 (37) es una publicación realizada en España a partir de un estudio observacional, retrospectivo, de cohortes y con comparación intragrupos, cuyo objetivo fue analizar el impacto del uso de los injertos cutáneos en sello en la CVRS de los pacientes con heridas de difícil cicatrización. Los autores también quisieron evaluar el coste-utilidad y el coste-efectividad del uso de injertos cutáneos en sello en comparación con el tratamiento convencional de las heridas de difícil cicatrización en el contexto del SNS. Este estudio se derivó de un estudio observacional previo denominado “Wound-PRO-Spain”, que tuvo como objetivo validar un cuestionario para determinar la calidad de vida de los pacientes españoles con heridas crónicas (100).

En este estudio se incluyeron un total de 80 pacientes: 46 en el grupo intervención (injerto cutáneo en sello), siendo el 56,5 % mujeres y el 43,5 % hombres, con una media de edad de 68,4 años; y 34 en el grupo control (tratamiento conservador) siendo el 71,5 % mujeres y el 28,5 % hombres, con una media de edad de 72,8 años. El grupo de intervención del estudio de Selva-Sevilla et al. 2020 (37) incluyó a todos los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello en el estudio Wound-PRO-Spain, mientras que el comparador estuvo formado por un grupo de pacientes no tratados con injertos cutáneos en sello. Para la evaluación de la CVRS se utilizaron los cuestionarios EQ-5D-3L (101) y Wound-QoL (102, 103). Se evaluaron tres desenlaces de efectividad clínica (cicatrización de la herida –medida como tasa de cicatrización de la herida, como tiempo hasta la cicatrización y como evolución del tamaño de la herida–; el dolor y el consumo de analgésicos –medido como sensación de dolor–, y la CVRS de los/las pacientes). No se informó sobre la tipología concreta de las heridas evaluadas.

Durante el estudio, los desenlaces fueron evaluados en dos ocasiones, una antes del trasplante de los injertos cutáneos en sello (visita basal) y una a los tres meses del tratamiento (visita de seguimiento). Los autores del estudio no declararon fuentes de financiación.

7. Quintana-Castanedo *et al.* 2022 (83)

Quintana-Castanedo *et al.* 2022 (83) es una publicación realizada en España a partir de los resultados de un estudio de cohortes, unicéntrico, retrospectivo y de comparación entre dos grupos de estudio realizado entre abril de 2016 y diciembre de 2018. El objetivo del estudio fue analizar el impacto del uso de injertos cutáneos en sello en el tratamiento de úlceras debidas a arterioesclerosis (úlceras de Martorell o úlceras secundarias a arteriopatías) en la percepción de dolor de los y las pacientes afectados, en comparación con el tratamiento convencional.

Este estudio incluyó un total de 40 pacientes con úlceras de Martorell o úlceras secundarias a arteriopatías. Veinticuatro pacientes formaron parte del grupo de intervención (injerto cutáneo en sello) y 16 en el grupo control (tratamiento convencional). Del total de pacientes incluidos, 33 fueron mujeres (82,5 %) y 7 fueron hombres (17,5 %), con una edad media de 75,7 años. Debe reseñarse que los autores indicaron que ocho pacientes fueron excluidos del análisis definitivo, pero no se aportó información adicional sobre la composición de los grupos de estudio tras la exclusión de estos pacientes. La intervención del estudio fue el uso de injertos cutáneos autólogos en sello, extraídos del muslo. El grupo comparador estuvo formado por pacientes tratados de acuerdo con el tratamiento convencional para heridas de difícil cicatrización, y que comprendió el uso de apósitos y la inmovilización de la zona afectada, así como la realización de curas tópicas. En esta publicación se evaluaron tres desenlaces de efectividad clínica la cicatrización

de la herida –medido como tiempo transcurrido hasta la cicatrización de la herida-; el prendimiento del injerto y el dolor y consumo de analgésicos –medido como sensación de dolor-.

Durante el estudio, los pacientes fueron evaluados a los 7 días, a los 14 días y a los 21 días tras la implantación de los injertos cutáneos en sello o el tratamiento convencional, coincidiendo con los cambios de apósitos. Los pacientes fueron seguidos hasta alcanzar la cicatrización total de la herida tratada. Para el análisis de la sensación de dolor, los pacientes fueron divididos en dos grupos: (i) el grupo de supresión (con dolor antes y sin dolor después del tratamiento evaluado) y (ii) el grupo de reducción (con dolor antes y con menos dolor después del tratamiento evaluado). Los autores del estudio no declararon haber recibido ninguna fuente de financiación para la realización del estudio.

Objetivo específico 2

No se ha identificado evidencia científica para dar respuesta a este objetivo específico.

Objetivo específico 3

1. Martínez *et al.* 2016 (85)

Martínez *et al.* 2016 (85) es una publicación realizada en España a partir de los resultados de un ECA unicéntrico, abierto y con comparación intra-sujeto. El objetivo del estudio fue analizar el impacto del uso de injertos cutáneos en sello con y sin folículos pilosos en la cicatrización de heridas crónicas.

Este estudio incluyó un total de 11 pacientes con una úlcera venosa crónica en las extremidades inferiores de un mínimo de cuatro meses de evolución y que no hubiera respondido previamente al tratamiento conservador. Se excluyeron pacientes con otro tipo de heridas o úlceras diferentes a las úlceras venosas de las extremidades inferiores, así como pacientes menores de 18 años o mayores de 95 años, pacientes diagnosticados de coagulopatías o infección activa en la herida, pacientes con prótesis en las extremidades inferiores, pacientes con contraindicaciones clínicas para participar en el estudio y pacientes que no firmaran el consentimiento informado. El 66,7 % de la población fue de género femenino y el 33,3 % restante de género masculino, y con una edad media de 73 años. Cada paciente presentaba una sola úlcera que fue dividida en dos partes de tamaño similar. Cada parte de la úlcera fue asignada aleatoriamente a un tipo de tratamiento: tratamiento con injertos cutáneos en sello con folículos pilosos (grupo intervención) o bien tratamiento con injertos cutáneos en sello sin folículos pilosos (grupo control). Sin embargo, para los propósitos de este informe de ETS, y de acuerdo con el objetivo específico 3, se ha invertido esta clasificación, siendo considerado el grupo intervención las mitades de úlceras tratadas con injertos cutáneos en sello sin folículos pilosos y el grupo control

las mitades de úlceras tratadas con injertos cutáneos en sello con folículos pilosos. En este estudio se han evaluado dos desenlaces de seguridad clínica (complicaciones, infecciones derivadas de la intervención) y dos desenlaces de efectividad comparativa (cicatrización de la herida — medida como evolución en el tamaño de la herida tras el tratamiento— y sensación de dolor).

Todas las intervenciones fueron realizadas por un cirujano especialista en dermatología. La zona donante de los injertos cutáneos en sello sin folículos pilosos fue el abdomen, mientras que la zona donante de los injertos cutáneos en sello con folículos pilosos fue el cuero cabelludo. Una vez aplicados los injertos cutáneos en sello, las úlceras fueron cubiertas con apósitos. Tras el tratamiento, los pacientes fueron seguidos durante un máximo de 18 semanas. Durante las semanas de seguimiento, las úlceras fueron fotografiadas dos veces por semana. El estudio se financió parcialmente mediante becas del Hospital General Universitario de Albacete (España).

V.2.2 Análisis del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

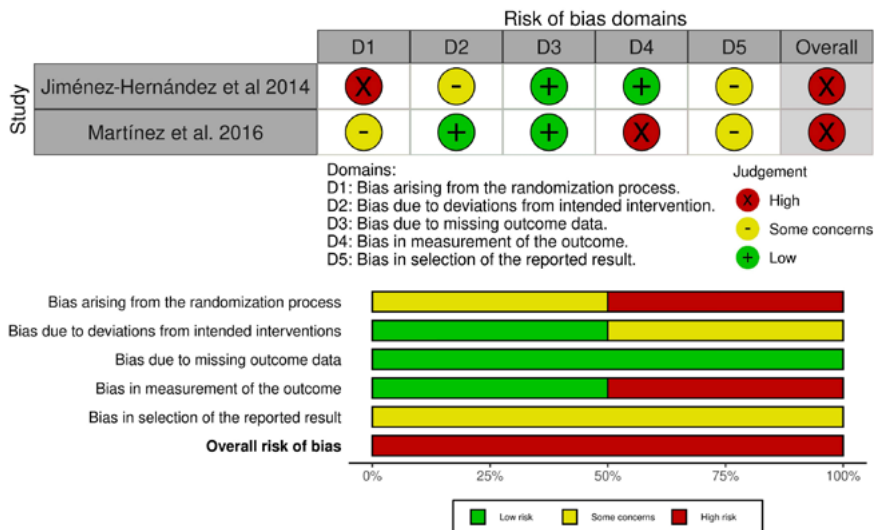
La evaluación del riesgo de sesgo de las publicaciones incluidas se ha realizado de acuerdo con el diseño de cada publicación, y los resultados de cada análisis se presentan a continuación.

V.2.2.1 Riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados

El riesgo de sesgo de las publicaciones de Jiménez-Hernández *et al.*, 2014 (19) y de Martínez *et al.*, 2016 (85) fue evaluado mediante la herramienta Cochrane RoB 2.0 (93).

Ambos estudios presentaron alto riesgo de sesgo, principalmente debido a la falta de enmascaramiento de los participantes y el personal asistencial, debido a la naturaleza de la intervención analizada y al método utilizado para evaluar los desenlaces. A continuación, la **Figura 3** muestra los cinco dominios evaluados para el riesgo de sesgo a nivel de publicación, junto con su correspondiente calificación. Además, se presenta la valoración global del riesgo de sesgo para cada estudio.

Figura 3 Gráficos del análisis del riesgo de sesgo de los estudios evaluados mediante la herramienta Cochrane RoB 2.0.

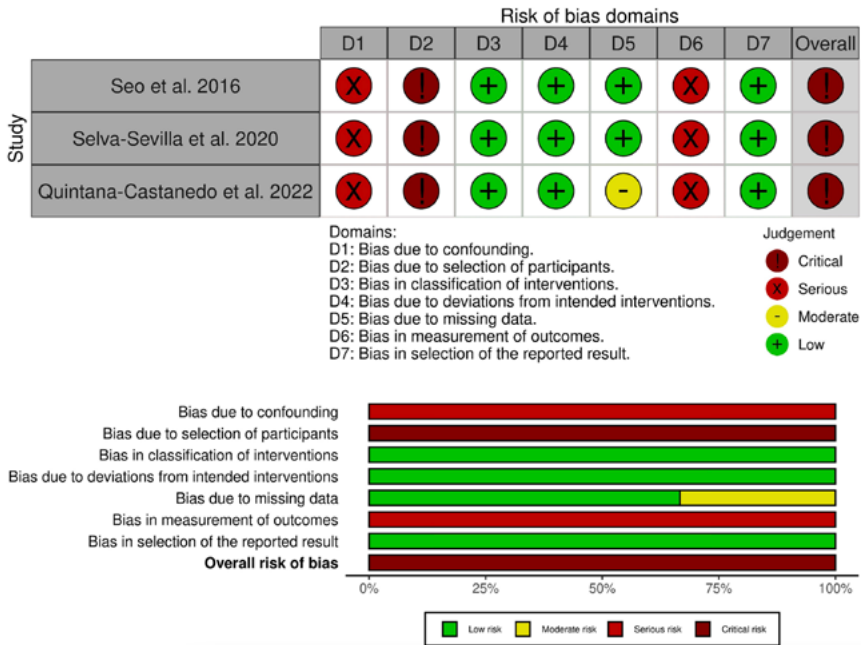


Nota Figura 3: Las gráficas presentan la calificación de riesgo para cada dominio de la herramienta RoB 2.0 evaluado mediante el uso de una escala de colores: en rojo, alto riesgo de sesgo; en amarillo, algunas inquietudes y, en verde, bajo riesgo de sesgo. Gráficas generadas mediante la herramienta robvis (96).

V.2.2.2 Riesgo de sesgo de los estudios cuasiexperimentales y observacionales

El riesgo de sesgo de los estudios cuasiexperimentales y observacionales de cohortes con comparación intragrupos fue analizado mediante la herramienta Cochrane ROBINS-I (94). Se analizaron las publicaciones de Seo et al., 2016 (5), Selva-Sevilla *et al.*, 2020 (37) y Quintana-Castanedo *et al.*, 2022 (83). Los estudios presentaron un riesgo de sesgo crítico. Los principales motivos fueron el sesgo por la existencia de factores de confusión en la población de estudio, el sesgo de selección de los participantes en el estudio y el sesgo de detección, principalmente debido a la falta de enmascaramiento de los participantes y el personal asistencial debido a la naturaleza de la intervención analizada y al método utilizado para evaluar los desenlaces. A continuación, la **Figura 4** muestra los siete dominios evaluados para el riesgo de sesgo en cada estudio junto con su correspondiente calificación. Además, se presenta la valoración global del riesgo de sesgo para cada estudio.

Figura 4 Gráficos del análisis del riesgo de sesgo de los estudios de diseño cuasiexperimental u observacional de cohortes con comparación entre grupos, evaluados mediante la herramienta Cochrane ROBINS-I.



Nota **Figura 4**: La gráfica presenta el número de estudios y la calificación de riesgo para cada dominio de la herramienta ROBINS-I. La calificación de cada estudio se muestra coloreada según se indica. En rojo oscuro: riesgo de sesgo crítico; en rojo claro: riesgo de sesgo grave; en amarillo: riesgo de sesgo moderado y, en verde: riesgo de sesgo bajo. Gráficas generadas mediante la herramienta robvis (96).

V.2.2.3 Calidad de la evidencia de los estudios observacionales descriptivos

La calidad de los estudios observacionales descriptivos fue analizada mediante las FLC de Osteba (95). Se analizaron las publicaciones de Conde-Montero *et al.*, 2020a (30), Conde-Montero *et al.*, 2020b (80) y Groening *et al.*, 2017 (82). La calidad de la evidencia fue alta en la publicación de Groening *et al.*, 2017 (82) y media o baja en las publicaciones de Conde-Montero *et al.* (30, 80). Las principales inquietudes en la calidad de la evidencia fueron la selección de la población a estudio, el análisis de los resultados obtenidos y el conflicto de interés de las publicaciones.

V.3 Resultados de la revisión sistemática sobre la seguridad clínica de los injertos cutáneos autólogos en sello

V.3.1 Respecto al manejo conservador (objetivo específico 1)

Se han identificado un total de cuatro publicaciones conforme a los criterios de inclusión definidos para el presente informe sobre la seguridad clínica de los injertos cutáneos autólogos en sello realizados como cirugía menor, en comparación con el manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización realizado de forma ambulatoria. Dos publicaciones han presentado un diseño de ECA o de estudio de cohortes con comparación entre grupos (5, 19) y otras dos publicaciones han presentado un diseño de estudio observacional descriptivo (30, 82).

V.3.1.1 Efectos adversos: infecciones derivadas de la intervención

Dos publicaciones analizaron la existencia de infecciones derivadas del tratamiento con injertos cutáneos en sello (5, 82). La publicación de **Seo et al., 2016** (5) en pacientes con melanomas lentiginosos acrales analizó solo las infecciones en los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello. Los autores observaron que un paciente tratado con injertos cutáneos en sello presentó una infección por *Staphylococcus aureus* en la herida tratada, y que se resolvió con antibióticos orales. Ningún paciente presentó signos clínicos compatibles con una infección en la zona donante de los injertos cutáneos en sello. Por su parte, **Groening et al., 2017** (82), también analizaron las infecciones tras el tratamiento con injertos cutáneos en sello, en este caso en una población de pacientes con diferentes tipologías de úlceras. Los autores no informaron específicamente si alguna herida se encontraba infectada antes del tratamiento con injertos cutáneos en sello, pero sí indicaron que el 46,9 % de los pacientes recibían tratamiento antibiótico en el momento basal. Tras la implantación de los injertos cutáneos en sello, 55 pacientes (25,8 % del total) presentaron una infección en la úlcera tratada (zona receptora de los injertos cutáneos en sello). Asimismo, tres pacientes (1,4 %) presentaron una infección en la zona donante de los injertos cutáneos en sello. A 59 pacientes (27,7 %) se les prescribió un antibiótico durante los tres primeros meses tras el tratamiento con injertos cutáneos en sello, mientras que a 38 pacientes (18 %) se les prescribieron entre dos y cuatro antibióticos diferentes en ese mismo período de tiempo. La publicación no clarifica si todas las infecciones se resolvieron en su totalidad tras el tratamiento antibiótico.

V.3.1.2 Efectos adversos: hemorragias en la zona donante

Dos publicaciones (5, 19) analizaron la existencia de hemorragias en la zona donante de los injertos cutáneos en sello. En ambos casos no se determinó la existencia de hemorragias. En la publicación de **Jiménez-Hernández et al., 2014** (19), en una población con úlceras venosas de las extremidades inferiores, los autores determinaron que en ningún caso pudo objetivarse la existencia de hemorragias en la zona donante de la población tratada con injertos cutáneos en sello (n = 12 pacientes). Asimismo, las zonas donantes de los 12 pacientes tratados presentaron una cicatriz cosméticamente aceptable, y solo se detectaron algunas manchas hiperpigmentadas o hipopigmentadas. En la publicación de **Seo et al., 2016** (5), tampoco se objetivaron hemorragias en la zona donante de los injertos cutáneos en sello en ningún paciente.

V.3.1.3 Efectos adversos: complicaciones

Tres publicaciones (5, 30, 82) evaluaron la detección de complicaciones tras el tratamiento con injertos cutáneos en sello. **Seo et al., 2016** (5), que analizaron una población de pacientes con heridas postquirúrgicas, reportó que un único paciente de un total de 15 pacientes tratados con injertos cutáneos en sello presentó una complicación (6,7 % de la población de estudio). No se aportó información sobre el porcentaje de complicaciones en los otros grupos de estudio incluidos en esta publicación. En la publicación de **Conde-Montero et al., 2020a** (30), ningún paciente con úlceras de las extremidades inferiores presentó complicaciones tras la aplicación de injertos cutáneos en sello junto con el apósito de tipo TLC-NOSF y terapia de compresión, en un tiempo de seguimiento máximo de 12 semanas. En cambio, en **Groening et al., 2017** (82) en una población de estudio que también comprendió pacientes con diversas tipologías de úlceras de las extremidades inferiores (venosas, arteriales, de pie diabético...), los autores reportaron que un 27,7 % de los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello presentaron alguna complicación –59 pacientes de un total de 213 pacientes tratados–. En esta publicación el tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 12 meses.

V.3.2 Respecto al uso de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía mayor (objetivo específico 2)

No se han identificado estudios conforme a los criterios de inclusión definidos para el objetivo específico 2 que hayan aportado resultados.

V.3.3 Respecto al uso de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía menor (objetivo específico 3)

Se ha identificado una única publicación, con diseño ECA y comparación intrasujeto, desarrollada en España, y conforme a los criterios de inclusión definidos para el presente informe sobre la seguridad clínica de los injertos cutáneos autólogos en sello en comparación con el uso de otros tipos de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía menor (85).

V.3.3.1 Efectos adversos: infecciones derivadas de la intervención

La publicación de **Martínez *et al.*, 2016** (85) analizó la tasa de infecciones tras el tratamiento con injertos cutáneos en sello, con y sin folículos pilosos. En total, se detectaron infecciones en dos de los 11 pacientes incluidos en el estudio (18,2 %). Las infecciones no pudieron ser atribuidas específicamente a un tratamiento u otro (intervención o comparador), debido a que una mitad de la úlcera de cada paciente fue tratada con injertos cutáneos en sello sin folículos pilosos y la otra mitad con injertos cutáneos en sello con folículos pilosos.

V.3.3.2 Efectos adversos: hemorragias en la zona donante

No se han identificado estudios conforme a los criterios de inclusión definidos para el objetivo específico 3 del presente informe que hayan aportado resultados sobre este desenlace.

V.3.3.3 Efectos adversos: complicaciones

La publicación de **Martínez *et al.*, 2016** (85) evaluó las complicaciones derivadas del tratamiento con injertos cutáneos autólogos en sello sin folículos pilosos (intervención) o con folículos pilosos (comparador). Los autores determinaron que ningún paciente incluido en este estudio presentó ninguna complicación.

V.4 Resultados de la revisión sistemática sobre la eficacia y efectividad comparativas de los injertos cutáneos en sello

V.4.1 Respecto al manejo conservador (objetivo específico 1)

Se han identificado siete publicaciones con un diseño de ECA (19), de estudio de cohortes con comparación entre grupos (5, 37, 83) o de estudio observacional descriptivo (30, 80, 82) conforme a los criterios de inclusión

definidos para la evaluación de la eficacia y efectividad clínica y comparativa de los injertos cutáneos autólogos en sello respecto al manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización realizado de forma ambulatoria.

V.4.1.1 Morbilidad: tasa de cicatrización de la herida

Tres publicaciones (5, 19, 37) han aportado resultados sobre la tasa de cicatrización de la herida. Los resultados se presentan en la **Tabla 12** según tipo de herida y de forma narrativa a continuación. Ninguna publicación objetivó diferencias estadísticamente significativas en la tasa de cicatrización de las heridas, según los grupos de estudio.

En pacientes con úlceras venosas de extremidades inferiores, **Jiménez-Hernández et al., 2014** (19) reportaron que el 66,6 % de las heridas tratadas con injertos cutáneos en sello cicatrizaron, mientras que entre las heridas tratadas mediante manejo conservador cicatrizaron la mitad (50 %). En el análisis de estos resultados no se determinaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio. Por su parte, **Selva-Sevilla et al., 2020** (37) analizaron una población con diferentes tipos de heridas y observaron una tasa de cicatrización del 87 % de las heridas tratadas con injertos cutáneos en sello y del 85 % de las heridas tratadas mediante manejo convencional. No se observaron diferencias significativas en la tasa de cicatrización entre ambos grupos de estudio ($p = 0,83$). Finalmente, en la publicación de **Seo et al., 2016** (5), tras seis meses de seguimiento, todos los pacientes, independientemente del tratamiento recibido (injertos cutáneos en sello o dos tipologías de manejo convencional), alcanzaron la cicatrización total de las heridas tratadas.

Tabla 12. Resultados de la literatura sobre la tasa de cicatrización de la herida mediante tratamiento con injertos cutáneos en sello y mediante el manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización, estratificado por tipo de herida.

Población y publicación	Proporción de casos en los cuales se alcanza la cicatrización completa de la herida tratada	
	Injertos cutáneos en sello	Manejo conservador
Úlceras venosas de extremidades inferiores		
Jiménez-Hernández 2014 (19)	8 de un total de 12 heridas (66,6 %)	6 de un total de 12 heridas (50 %)
Heridas postquirúrgicas		
Seo 2016 (5)	100 %	Curación por segunda intención: 100 %; terapia de presión negativa: 100 %
Otras heridas de difícil cicatrización		
Selva-Sevilla 2020 (37) (*)	87 %	85 %

Nota **Tabla 12.** (*) heridas de difícil cicatrización sin especificar.

V.4.1.2 Morbilidad: tiempo hasta la cicatrización de la herida

Cuatro publicaciones (5, 19, 37, 83) analizaron el tiempo transcurrido entre la realización del tratamiento con injertos cutáneos en sello o el tratamiento conservador y la cicatrización completa de la herida. Los resultados se presentan en la **Tabla 13**, estratificados según tipo de herida y de forma narrativa a continuación. De las cuatro publicaciones, tres analizaron si existían o no diferencias estadísticamente significativas. Dos publicaciones objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo medio de cicatrización a favor de los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello (5, 37), y una publicación no detectó diferencias (19).

Jiménez-Hernández et al., 2014 (19) analizaron una población de pacientes con úlceras venosas de extremidades inferiores. Tal y como se ha indicado previamente, en este estudio se constató la cicatrización de 8 de las 12 heridas en el grupo tratado con injertos cutáneos en sello y compresión elástica bicapa, y de 6 de las 12 heridas en el grupo de pacientes tratados con manejo conservador. En estos pacientes, cuyas heridas cicatrizaron totalmente, los autores observaron que el tiempo transcurrido hasta la cicatrización total fue de $84 \pm 29,2$ días (media, DE) en el grupo de pacientes tratados con injertos cutáneos en sello y de $102,7 \pm 21,8$ días en el grupo de pacientes tratados mediante manejo conservador. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,09$). Asimismo, los autores (19) hicieron un análisis adicional del tiempo hasta la cicatrización, calculando la diferencia del tamaño inicial y el tamaño final de la herida (expresado en cm^2) y dividido por el tiempo en días hasta la cicatrización. Este análisis adicional mostró que el tiempo ajustado hasta la cicatrización total de la herida fue de $79,6 \pm 30,0$ días en los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello y de $98,7 \pm 22,7$ días en los pacientes tratados mediante manejo conservador. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, si bien fueron consideradas clínicamente significativas por el equipo autor de la publicación.

En la publicación de **Seo et al., 2016** (5), todas las heridas tratadas cicatrizaron en su totalidad. El tiempo de cicatrización en los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello y terapia de presión negativa fue de $49,4 \pm 9,3$ días (media, DE; rango: 37-69 días). En los grupos comparadores, el tiempo de cicatrización fue de $101,1 \pm 31,8$ días (rango: 63-173 días) en el grupo de cicatrización por segunda intención y de $86,8 \pm 24,5$ días (rango: 53-135 días) en el grupo de terapia de presión negativa. La diferencia en el tiempo de cicatrización fue estadísticamente significativa a favor del grupo tratado con injertos cutáneos en sello tanto en la comparación con el grupo de pacientes tratado con cicatrización por segunda intención ($p < 0,001$, d de Cohen -2,28) como en la comparación con el grupo de pacientes tratado únicamente con terapia de presión negativa ($p < 0,001$, d de Cohen -2,08). El valor de la d de Cohen en ambas comparaciones sugiere un tamaño de efecto elevado.

En el estudio de **Selva-Sevilla *et al.*, 2020** (37) se observó que las heridas de los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello cicatrizaron totalmente en un tiempo medio de $47,8 \pm 23,7$ días (media, DE), mientras que los pacientes tratados según el manejo conservador presentaron un tiempo medio de cicatrización de $62,5 \pm 22,5$ días. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas a favor del grupo de pacientes tratados con injertos cutáneos en sello ($p = 0,020$). Los autores también evaluaron este desenlace en forma de tiempo transcurrido sin la herida abierta, observando que en el grupo tratado con injertos cutáneos en sello este tiempo fue de $36,7 \pm 26,2$ días, mientras que en el grupo tratado según el manejo conservador fue de $23,6 \pm 22,9$ días. Las diferencias entre ambos grupos de estudio fueron estadísticamente significativas a favor del grupo de pacientes tratados con injertos cutáneos en sello ($p = 0,034$).

Finalmente, en el estudio de **Quintana-Castanedo *et al.*, 2022** (83), los autores observaron que el tiempo medio hasta la cicatrización en el grupo tratado con injertos cutáneos en sello fue de 43,5 días, mientras que en el grupo tratado mediante manejo conservador fue de 82,1 días. No se ofreció información sobre si existieron diferencias estadísticamente significativas o no entre ambos grupos de estudio.

Tabla 13. Resultados de la literatura sobre el tiempo transcurrido hasta la cicatrización completa de la herida en heridas tratadas con injertos cutáneos en sello o mediante el manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización, estratificado por tipo de herida.

Población y publicación	Tiempo transcurrido hasta alcanzar la cicatrización completa de la herida tratada	
	Injertos cutáneos en sello	Manejo conservador
Úlceras venosas de extremidades inferiores		
Jiménez-Hernández 2014 (19)	84 \pm 29,2 días	102,7 \pm 21,8 días
Quintana-Castanedo <i>et al.</i> , 2022 (83)	43,5 días	82,1 días
Heridas postquirúrgicas		
Seo 2016 (5)	49,4 \pm 9,3 días	Curación por segunda intención: 101,1 \pm 31,8 días; Terapia de presión negativa: 86,8 \pm 24,5 días
Otras heridas de difícil cicatrización		
Selva-Sevilla 2020 (37) (*)	47,8 \pm 23,7 días	62,5 \pm 22,5 días

Nota **Tabla 13.** (*) heridas de difícil cicatrización sin especificar.

V.4.1.3 Morbilidad: evolución del tamaño de la herida

La publicación de **Selva-Sevilla *et al.*, 2020** (37) analizó el impacto de los tratamientos aplicados (manejo conservador o injertos cutáneos en sello) en la evolución del tamaño de las heridas de difícil cicatrización. Los autores

(37) observaron que los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello presentaron una reducción en el tamaño de la herida de $9,64 \pm 14,94 \text{ cm}^2$ (basal: $9,81 \pm 14,98 \text{ cm}^2$, final de seguimiento: $0,18 \pm 0,58 \text{ cm}^2$, [media, DE]). En cambio, en el grupo tratado con manejo conservador, la reducción en el tamaño de la herida fue de $11,98 \pm 17,50 \text{ cm}^2$ (basal: $14,07 \pm 22,81 \text{ cm}^2$, final de seguimiento: $2,09 \pm 10,36 \text{ cm}^2$). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio.

V.4.1.4 Morbilidad: estética de la cicatrización

Una única publicación (5) aportó datos sobre la estética de la cicatrización obtenida. En **Seo et al., 2016** (5), los autores utilizaron la escala VBSAS para evaluar el aspecto global y específico de la cicatrización obtenida (pigmentación, vasculatura, flexibilidad cutánea y altura o hundimiento). El análisis de las puntuaciones obtenidas en la escala VBSAS (5) mostró que no existieron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación global de la estética de la herida (injertos cutáneos en sello: $3,9 \pm 1,7$ puntos; cicatrización por segunda intención: $5,8 \pm 3,0$ puntos; terapia de presión negativa: $2,9 \pm 1,4$ puntos, [(media, DE)]), en la puntuación de la flexibilidad de la herida cicatrizada (injertos cutáneos en sello: $1,5 \pm 0,6$ puntos; cicatrización por segunda intención: $2,2 \pm 1,3$ puntos; terapia de presión negativa: $1,2 \pm 0,8$ puntos) ni en la puntuación de la altura o hundimiento de la cicatriz en comparación con la piel de alrededor (injertos cutáneos en sello: $0,3 \pm 0,5$ puntos; cicatrización por segunda intención: $0,7 \pm 0,8$ puntos; terapia de presión negativa: $0,2 \pm 0,4$ puntos). Existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos de estudio en la puntuación de la pigmentación y en la puntuación de la vascularidad de las heridas. La puntuación de la pigmentación fue significativamente más elevada ($p=0,003$) en los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello ($1,5 \pm 1,0$ puntos) que en los pacientes tratados con terapia de presión negativa ($0,4 \pm 0,5$ puntos). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello ($1,5 \pm 1,0$ puntos) y los pacientes tratados con cicatrización por segunda intención ($0,8 \pm 1,0$ puntos). La puntuación de la vascularidad fue significativamente inferior ($p = 0,026$) en el grupo de pacientes tratados con injertos cutáneos en sello ($1,1 \pm 0,8$ puntos) respecto al grupo de pacientes tratados con cicatrización por segunda intención ($2,1 \pm 1,1$ puntos). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello ($1,1 \pm 0,8$ puntos) y los tratados con terapia de presión negativa ($1,2 \pm 0,7$ puntos).

V.4.1.5 Morbilidad: prendimiento del injerto y necesidad de reintervención

En este desenlace se evaluó la tasa de prendimiento de los injertos cutáneos en sello insertados en las heridas tratadas y la necesidad de realizar más de

una intervención con injertos cutáneos en sello para alcanzar la cicatrización de la herida en tratamiento. La evidencia científica obtenida fue proporcionada por las publicaciones de **Conde-Montero et al., 2020b** (80), **Conde-Montero et al., 2020a** (30) y **Groening et al., 2017** (82), y solo se dispone de datos de los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello.

En la publicación de **Conde-Montero et al., 2020b** (80), sobre un total de 78 heridas tratadas con injertos cutáneos en sello y con datos de prendimiento del injerto, los autores observaron que en el 38,5 % de las heridas tratadas (30 heridas) el prendimiento de los injertos cutáneos en sello fue de entre el 80 % y el 100 % de injertos insertados en el lecho de la herida. En 27 heridas (34,6 % del total), el prendimiento de los injertos cutáneos en sello fue de entre el 40 % y el 70 % de injertos insertados en el lecho de la herida. Y en 21 heridas (26,9 %), el prendimiento de los injertos cutáneos en sello fue de entre el 0 % y el 30 % de injertos insertados en el lecho de la herida. Los autores no objetivaron ninguna correlación estadísticamente significativa entre el porcentaje de injertos cutáneos en sello que habían prendido en el lecho de la herida y el grado de dolor que sentía la persona. El porcentaje de pacientes sin dolor tras la intervención con injertos cutáneos en sello fue similar en el conjunto de heridas con un prendimiento de los injertos en sello entre el 80 % y el 100 % (pacientes sin dolor: 76,7 %), en el grupo de heridas con un prendimiento de los injertos en sello entre el 40 % y el 70 % (pacientes sin dolor: 81,5 %) y en la agrupación de heridas con un prendimiento de los injertos en sello de entre 0 % y 30 % (pacientes sin dolor: 76,2 %).

Por su parte, **Conde-Montero et al., 2020a** (30) determinaron que del total de 51 úlceras venosas de extremidades inferiores tratadas, ocho necesitaron dos intervenciones de injertos cutáneos en sello (16 % del total), y dos úlceras requirieron tres intervenciones (4 % del total). Las 41 úlceras restantes no mostraron necesidad de reintervención (80 %). En contraste, en la publicación de **Groening et al., 2017** (82), las cifras de reintervención fueron más elevadas. De los 213 pacientes tratados con injertos cutáneos en sello, un total de 81 (38 %)² necesitaron someterse a una reintervención: 62 pacientes (29,1 % del total y 76,5 % de los pacientes reintervenidos) necesitaron una sola reintervención; 14 pacientes (6,5 % del total y 17,3 % de los pacientes reintervenidos) dos reintervenciones; y cinco pacientes (2,3 % del total y 6,2 % de los pacientes reintervenidos), un total de tres reintervenciones.

V.4.1.6 Funcionalidad: dolor y consumo de analgésicos

Dos publicaciones (37, 83) analizaron la sensación de dolor en los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento según el manejo conservador.

² El porcentaje indicado por la publicación es 28,5 %, que no corresponde a un total de 81 pacientes. El equipo autor ha estimado que se trata de un error y ha corregido el porcentaje a la cifra correcta, que sería 38 %.

La publicación de **Selva-Sevilla *et al.*, 2020** (37) analizó el dolor de los pacientes mediante la Escala Numérica del Dolor.³ En los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello, la puntuación de dolor basal fue de $5,6 \pm 3,2$ puntos (media, DE) y, al final del seguimiento fue de $0,7 \pm 1,4$ puntos. En los pacientes tratados según el manejo convencional la puntuación de dolor basal fue de $5,7 \pm 3,5$ puntos y, al final del seguimiento fue de $0,7 \pm 1,4$ puntos. La diferencia entre la puntuación de dolor basal y final fue de $-4,9 \pm 3,4$ puntos en los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello y de $-5,0 \pm 3,8$ puntos en los pacientes tratados según el manejo convencional. Los autores no observaron diferencias estadísticamente significativas en la sensación de dolor entre los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello y los pacientes tratados mediante el manejo convencional ($p = 0,86$).

En la publicación de **Quintana-Castanedo *et al.*, 2022** (83), los autores analizaron la reducción del dolor de acuerdo con la Escala Visual Analógica 2 a los 7, 14 y 21 días tras el tratamiento con injertos cutáneos en sello o mediante manejo conservador. En los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello, el porcentaje de reducción del dolor fue del 70,6 % a los 7 días, del 87,5 % a los 14 días y del 95 % a los 21 días del tratamiento. En los pacientes tratados con manejo conservador, la reducción de dolor fue del 42 % a los 7 días, del 65,4 % a los 14 días y del 66,7 % a los 21 días de tratamiento. No se ofreció información sobre si estos resultados fueron estadísticamente diferentes entre los dos grupos de estudio. Asimismo, los autores analizaron el número de pacientes sin dolor a los 7 y los 21 días tras el tratamiento con injertos cutáneos en sello o mediante manejo conservador. En los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello, 5 pacientes (25 %) no tenían dolor a los 7 días y 16 pacientes (80 %) no tenían dolor a los 21 días del tratamiento. En los pacientes tratados con manejo conservador, a los 7 días ningún paciente (0 %) estaba libre de dolor, mientras que a los 21 días de tratamiento fueron 4 pacientes (44 %). Los autores observaron diferencias estadísticamente significativas en la sensación de dolor a los 21 días de tratamiento ($p = 0,049$), a favor del tratamiento con injertos cutáneos en sello.

No se han identificado estudios que aportaran resultados sobre el consumo de medicación analgésica.

V.4.1.7 Calidad de vida de los / las pacientes

Una única publicación (37) analizó la CVRS de los y las pacientes tratados con injertos cutáneos en sello y en pacientes tratados según el manejo conservador mediante diversas metodologías.

Selva-Sevilla *et al.*, 2020 (37) realizaron un cálculo de los años de vida ajustados por calidad (AVAC) en un horizonte de tres meses que aportó los siguientes resultados: en el grupo de pacientes tratados con injertos cutáneos en sello fueron $0,05 \pm 0,05$ AVAC (media, DE), y en el grupo de

³ Se remite al lector al Anexo 3.

pacientes tratados según el manejo conservador fueron $0,04 \pm 0,04$ AVAC. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos de estudio ($p = 0,22$) (37). Asimismo, según los resultados del cuestionario para la CVRS genérica denominado EuroQoL-5D (EQ-5D), y tras transformar los resultados a una escala de utilidad de 0-1 puntos,⁴ los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello puntuaron su calidad de vida antes del tratamiento con una cifra de $0,55 \pm 0,26$ puntos y, tras el tratamiento, con una cifra de $0,84 \pm 0,25$ puntos. La diferencia de puntuaciones fue de $0,29 \pm 0,27$ puntos. En cambio, los pacientes tratados según el manejo conservador puntuaron basalmente su CVRS con $0,46 \pm 0,25$ puntos y, tras el tratamiento, con $0,71 \pm 0,25$ puntos. La diferencia de puntuaciones fue de $0,25 \pm 0,29$ puntos. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos de estudio ($p = 0,37$). **Selva-Sevilla et al., 2020** (37) también analizaron la CVRS con un cuestionario para la CVRS adaptado según la Escala Visual Analógica de 0 a 100 puntos. Los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello puntuaron su calidad de vida antes del tratamiento con una cifra de $63,37 \pm 24,81$ puntos y, tras el tratamiento, con una cifra de $81,09 \pm 17,06$ puntos. La diferencia de puntuaciones fue de $17,72 \pm 14,49$ puntos. En cambio, los pacientes tratados según el manejo conservador puntuaron basalmente su CVRS con $61,15 \pm 21,00$ puntos y tras el tratamiento con $77,50 \pm 12,81$ puntos. La diferencia de puntuaciones fue de $16,35 \pm 18,64$ puntos. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos de estudio ($p = 0,77$). Finalmente, de acuerdo con los resultados del cuestionario de CVRS específico diseñado para pacientes con heridas de difícil cicatrización (cuestionario *Wound-QoL* (102)), con una puntuación de entre 0 y 4 puntos, los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello puntuaron su calidad de vida antes del tratamiento con una cifra de $2,05 \pm 0,96$ puntos y, tras el tratamiento, con una cifra de $0,52 \pm 0,64$ puntos. La diferencia de puntuaciones fue de $-1,53 \pm 1,07$ puntos. En cambio, los pacientes tratados según el manejo conservador puntuaron basalmente su CVRS con $2,30 \pm 1,20$ puntos y, tras el tratamiento, con $0,98 \pm 1,12$ puntos. La diferencia de puntuaciones fue de $-1,32 \pm 1,50$ puntos. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos de estudio ($p = 0,13$).

V.4.1.8 Satisfacción de los / las pacientes con la intervención

No se han identificado estudios conforme a los criterios de inclusión definidos para el objetivo específico 1 que aportaran resultados sobre este desenlace.

⁴ Expresado en la publicación también como EQ-5D *utility score*. Se remite al lector al Anexo 3.

V.4.1.9 Aceptabilidad de la intervención por parte de los / las pacientes

No se han identificado estudios conforme a los criterios de inclusión definidos para el objetivo específico 1 que aportaran resultados sobre este desenlace.

V.4.2 Respecto al uso de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía mayor (objetivo específico 2)

No se han identificado estudios conforme a los criterios de inclusión definidos para el objetivo específico 2 que hayan aportado resultados.

V.4.3 Respecto al uso de otros tipos de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía menor (objetivo específico 3)

Se ha identificado una única publicación con diseño ECA y comparación intrasujeto conforme a los criterios de inclusión definidos para el presente informe sobre la eficacia y efectividad comparativa de los injertos cutáneos autólogos en sello en comparación con el uso de otros tipos de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía menor (85).

V.4.3.1 Morbilidad: tasa de cicatrización de la herida

No se han identificado estudios conforme a los criterios de inclusión definidos para el objetivo específico 3, que hayan aportado resultados sobre este desenlace.

V.4.3.2 Morbilidad: tiempo hasta la cicatrización de la herida

No se han identificado estudios conforme a los criterios de inclusión definidos para el objetivo específico 3, que hayan aportado resultados sobre este desenlace.

V.4.3.3 Morbilidad: evolución del tamaño de la herida

La publicación de **Martínez *et al.*, 2016** (85) analizó la reducción en el tamaño de úlceras venosas de las extremidades inferiores tras un tratamiento con injertos cutáneos en sello con y sin folículos pilosos. Los autores determinaron una reducción del tamaño de la herida del $33,1 \pm 46,2$ % (media, DE) en las mitades de úlceras tratadas con injertos cutáneos en sello sin folículos pilosos. En comparación, las mitades de úlceras tratadas con injertos cutáneos en sello con folículos pilosos presentaron una reducción del $75,2 \pm 23,0$ % en su tamaño. Se determinó la existencia de diferencias estadísticamente

significativas ($p = 0,002$) a favor del tratamiento con injertos cutáneos en sello con folículos pilosos. Dichas diferencias significativas en el tamaño de la herida se observaron durante la quinta semana de tratamiento y, de forma consecutiva, entre la séptima semana de seguimiento y la finalización del estudio (18 semanas de seguimiento).

V.4.3.4 Morbilidad: estética de la cicatrización

No se han identificado estudios conforme a los criterios de inclusión definidos para el objetivo específico 3, que hayan aportado resultados sobre este desenlace.

V.4.3.5 Morbilidad: no prendimiento del injerto y necesidad de reintervención

No se han identificado estudios conforme a los criterios de inclusión definidos para el objetivo específico 3, que hayan aportado resultados sobre este desenlace.

V.4.3.6 Funcionalidad: dolor y consumo de analgésicos

Martínez et al., 2016 (85) evaluaron la sensación de dolor mediante una escala numérica de entre uno y cinco puntos (siendo un punto la ausencia del dolor y cinco el peor dolor imaginable) en una población de pacientes con úlceras venosas de las extremidades inferiores. Los autores reportaron que todos los pacientes presentaron menos dolor tras el uso de injertos cutáneos en sello, tanto los injertos cutáneos en sello sin folículos pilosos como los injertos cutáneos en sello con folículos pilosos. Sin embargo, en la publicación no se ofrecieron datos numéricos ni un análisis estadístico sobre la sensación de dolor de acuerdo con la escala numérica utilizada.

Respecto al consumo de analgésicos, no se han identificado estudios conforme a los criterios de inclusión definidos para el objetivo específico 3, que hayan aportado resultados sobre este desenlace.

V.4.3.7 Calidad de vida de los / las pacientes

No se han identificado estudios conforme a los criterios de inclusión definidos para el objetivo específico 3, que hayan aportado resultados sobre este desenlace.

V.4.3.8 Satisfacción de los / las pacientes con la intervención

No se han identificado estudios conforme a los criterios de inclusión definidos para el objetivo específico 3, que hayan aportado resultados sobre este desenlace.

V.4.3.9 Aceptabilidad de la intervención por parte de los / las pacientes

No se han identificado estudios conforme a los criterios de inclusión definidos para el objetivo específico 3, que hayan aportado resultados sobre este desenlace.

V.5 Estudios en marcha

La búsqueda sistemática de estudios en marcha realizada el 29 de octubre de 2024 aportó un total de 65 referencias únicas. Después del proceso de cribado, se excluyeron un total de 64 referencias por no cumplir los criterios de selección preestablecidos. A continuación, se presentan las características del único estudio en marcha incluido:

- Estudio clínico registrado en la base de datos *Clinical Trials.gov*. Código del estudio NCT06287866. Título científico: *Pinch Grafting Versus Second Intention Wound Healing for Mohs Micrographic Surgery Defects on the Scalp*. Promotor del estudio: Universidad de California en Davis. Este estudio clínico tiene como objetivo evaluar el uso de los injertos cutáneos en sello en heridas de la zona de la cabeza, cuero cabelludo y cuello, en comparación con el tratamiento convencional, definido en este estudio como la cicatrización por segunda intención (sin tratamiento adicional más allá de curas tópicas). No obstante, el equipo autor considera relevante señalar que, si los resultados del estudio se aplican exclusivamente a heridas del cuero cabelludo, sin incluir lesiones en otras áreas de la cabeza y el cuello, el estudio no cumpliría en su totalidad los criterios de inclusión del presente informe. Dado que el estudio aún se encuentra en fase de reclutamiento, y con la información actualmente disponible, no es posible determinar si la población de estudio final incluirá heridas en todas las zonas inicialmente previstas.

VI. Discusión

VI.1 Cuestiones metodológicas

Este informe de ETS tiene como objetivo evaluar la evidencia científica disponible sobre el uso de injertos cutáneos autólogos en sello como alternativa a tres enfoques terapéuticos para el manejo de heridas de difícil cicatrización: (i) tratamiento convencional, (ii) injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía mayor y (iii) injertos cutáneos autólogos diferentes del injerto cutáneo en sello, realizados como cirugía menor. A continuación, se presentan brevemente las principales consideraciones metodológicas del informe, que se detallan en las siguientes subsecciones.

Entre las principales fortalezas metodológicas de este informe destacan: su desarrollo conforme a principios metodológicos establecidos, garantizando transparencia y replicabilidad, así como su futura actualización, si fuera requerida, y la descripción detallada de las metodologías de trabajo empleadas para dar respuesta a cada uno de los tres objetivos específicos planteados, lo que permite su evaluación crítica. Asimismo, para asegurar la fiabilidad del informe final, este documento ha sido sometido a un proceso de revisión interno y externo. El informe ha sido revisado por parte de todos los miembros del equipo de trabajo de AQuAS y por una profesional experta en dermatología clínica e injertos cutáneos en sello, quien ha actuado como asesora clínica de este informe. En el proceso de revisión externa, se ha contado con la participación de tres personas externas al equipo de trabajo con amplio conocimiento de la temática del informe. Han participado en la revisión externa dos profesionales asistenciales con perfiles asistenciales distintos (medicina y enfermería) y sugeridos por una sociedad científica y una institución independiente asociadas a la temática del informe, con el fin de aportar diversas perspectivas asistenciales. También se ha contado con un representante de los pacientes, familiares y representantes legales de pacientes, sugerido por una asociación de pacientes relacionada con la materia del informe.

El equipo autor señala las siguientes limitaciones metodológicas: existe un potencial riesgo de pérdida de información debido al criterio de selección de publicaciones utilizado, en particular en lo que respecta al diseño y el ámbito asistencial. Asimismo, restricciones idiomáticas y temporales en la búsqueda bibliográfica sistemática realizada podrían haber limitado la identificación de estudios relevantes. Adicionalmente, ciertos procedimientos no se han podido realizar por pares de forma independiente. Por ello, y a fin de

mitigar algún riesgo relacionado con el sesgo en la selección y análisis de la información, se ha contado siempre con la posibilidad de debatir dudas y llegar a consensos entre los técnicos/as del equipo autor del informe.

VI.1.1 Potenciales pérdidas de información debidas al criterio de selección de los estudios

El equipo autor ha identificado varios aspectos que pueden haber derivado en una potencial pérdida de información para este informe de ETS.

En primer lugar, se ha establecido como criterio para definir la intervención de este informe –el injerto cutáneo en sello– que esta técnica fuera realizada como cirugía menor, sin ingreso hospitalario. Este criterio ha tenido como consecuencia que un total de tres publicaciones hayan sido excluidas de la síntesis de la evidencia exclusivamente por el ámbito asistencial donde se realizó la técnica, ya que cumplían los restantes criterios de inclusión y exclusión de este informe. El equipo autor considera que esta información es de interés y, por ello, se refiere al lector a la **Tabla A4** del **Anexo 4.1** para consultar información adicional sobre estas publicaciones. En segundo lugar, se ha optado por excluir las publicaciones con un diseño de reporte de un solo caso o serie de casos. La justificación de esta decisión recae en la limitada calidad metodológica de este tipo de publicaciones, ya que carecen de grupo comparador o control e incluyen un número muy limitado de pacientes (91, 104). La búsqueda bibliográfica realizada ha permitido identificar cuatro publicaciones con diseño de serie de casos que cumplirían los restantes criterios de inclusión y exclusión de este informe. Se remite al lector a la **Tabla A5** del **Anexo 4.2** para consultar información adicional sobre este aspecto.

Seguidamente, debe reseñarse que la pregunta de investigación de este informe ha comprendido el uso de los injertos cutáneos en sello en pacientes con heridas de difícil cicatrización. Este tipo de heridas permanecen abiertas y sin cicatrizar durante un período de tiempo variable. Sin embargo, la aplicación de injertos cutáneos en sello no es exclusiva de esta situación asistencial, ya que pueden ser aplicados en heridas generadas tras un proceso quirúrgico, como podría ser la escisión de un tumor cutáneo (105), así como en otras patologías como quemaduras (106), vitíligo (107) o trastornos del cuero cabelludo que requieran trasplante de pelo (108). El análisis de la evidencia científica existente sobre los injertos cutáneos en sello en estos contextos asistenciales podría diferir del presentado en este informe de ETS.

Finalmente, la RS realizada ha incluido el uso de diversos filtros idiomáticos (inglés, castellano y catalán) y un filtro temporal (últimos diez años: 2013-2024). Estos filtros han podido ser otro motivo de pérdida de información. En lo que respecta al filtro temporal, se ha optado por establecer este límite en las fechas de publicación para presentar la evidencia científica vigente de la tecnología sanitaria evaluada.

VI.1.2 Limitaciones del método de síntesis empleado

En este informe de ETS se ha optado por presentar la evidencia científica obtenida mediante una síntesis narrativa, y se ha hecho uso de un formato tabulado. Asimismo, se presentan las tablas de evidencia de las publicaciones incluidas en el informe. Se ha desestimado la realización de un MA o cálculos adicionales a partir de los datos extraídos por considerar que no se cumplían los requisitos necesarios para su realización.

VI.1.3 Calidad y riesgo de sesgo de la evidencia científica disponible

El análisis de la calidad y el riesgo de sesgo de la evidencia científica incluida en el presente informe ha sido realizado mediante las herramientas Cochrane RoB 2.0 (93), ROBINS-I (94) y FLC de Osteba (95). En general, el riesgo de sesgo de los estudios incluidos ha sido grave o crítico. Esto ha sido principalmente debido a que el tipo de diseños experimentales utilizados ha sido poco adecuado metodológicamente para dar respuesta a la pregunta de investigación planteada por los autores/as. Se ha encontrado muy poca evidencia científica generada mediante ECA, y los dos estudios con este diseño han presentado limitaciones metodológicas relevantes. El uso de diseños retrospectivos genera evidencia científica de calidad limitada y con riesgo de sesgo elevado. Asimismo, se han observado aproximaciones metodológicas de dudosa rigurosidad, como aplicar dos tratamientos diferentes a un mismo paciente y una misma herida, dividiendo la herida a tratar en dos mitades. Este tipo de aproximación metodológica no permite evaluar desenlaces como la sensación de dolor o la CVRS, y genera incertidumbres en la evaluación de desenlaces como la cicatrización de la herida, por las dificultades en establecer el grado de contribución de un tratamiento en media herida a la evolución global de la herida tratada.

Es evidente que, dada la naturaleza de la intervención evaluada, resulta muy difícil o imposible enmascarar qué tipo de intervención está recibiendo cada paciente. Esto es especialmente relevante cuando el comparador es el manejo convencional, ya que tanto pacientes como evaluadores pueden apreciar si un/a paciente está recibiendo o no la intervención a estudio, es decir, el tratamiento con injertos cutáneos en sello. Existiría la posibilidad teórica de que con los comparadores 2 y 3 (otras tipologías de injertos cutáneos) como mínimo los y las pacientes pudieran estar cegados al tratamiento recibido. Sin embargo, en la práctica, la publicación científica localizada tampoco ha podido mantener este enmascaramiento, principalmente por realizarse ambas técnicas en el mismo paciente. El lector debe valorar esta casuística en la interpretación del riesgo de sesgo de las publicaciones. Sin embargo, el hecho de que sea difícil enmascarar la intervención no evita que deban realizarse consideraciones metodológicas a este acacimiento. En

estas circunstancias, el análisis de este elevado riesgo de sesgo debería aparejarse al desenlace evaluado. En este informe se han evaluado desenlaces que son poco sensibles al conocimiento de pacientes y profesionales sobre el tipo de tratamiento recibido, por ejemplo, la tasa de heridas cicatrizadas o la existencia de infecciones derivadas de la intervención. En estos casos, los desenlaces son mayormente objetivos y el conocimiento de la intervención recibida genera un riesgo de sesgo mínimo en la evaluación realizada. En cambio, existen diversos desenlaces evaluados en este informe, para los cuales la ausencia de enmascaramiento puede ser crítica. Los principales son la sensación de dolor y la CVRS. Ambos desenlaces son muy subjetivos y pueden verse muy influenciados por la perspectiva de pacientes y profesionales respecto al tratamiento recibido. En estos casos, suele ser beneficioso introducir en los estudios iniciativas concretas dirigidas a intentar garantizar la imparcialidad en la evaluación de estos desenlaces. Esto no ha podido ser observado en las publicaciones evaluadas y, por lo tanto, debe asumirse que los resultados obtenidos en estos desenlaces podrían encontrarse sesgados por la ausencia de enmascaramiento de la intervención y los comparadores.

Adicionalmente, el análisis del riesgo de sesgo de las publicaciones incluidas ha permitido observar, en general, poco control en los principales factores de confusión identificados en este informe, como el tipo de herida, la edad, la existencia de comorbilidades relevantes, el género y el estado social de la persona tratada (existencia de sintomatología depresiva, persona sometida a situaciones de inmovilidad, presión o fricción, entre otras). El control en los factores de confusión es necesario para aportar solidez a los resultados obtenidos, y sería deseable que fuera contemplado por los estudios clínicos sobre la tecnología evaluada.

En los estudios observacionales descriptivos, la calidad de la evidencia también ha sido limitada, considerando especialmente la selección de la población a estudio, el análisis de los resultados obtenidos y el conflicto de interés de las publicaciones. Adicionalmente, sus resultados no han podido ser considerados en todos los desenlaces debido a que no se han realizado comparaciones entre los resultados basales y los resultados tras el tratamiento, lo que habría dado lugar a estudios cuasiexperimentales de antes-después, cuya calidad de la evidencia es más elevada que los estudios observacionales descriptivos (91, 104).

Finalmente, una fuente adicional de posible sesgo en la evidencia científica ha sido que un total de cuatro de las ocho publicaciones incluidas han sido realizadas en España por el mismo equipo investigador (30, 37, 80, 83). Esto posibilita la existencia de cointervenciones que podrían afectar a la validez externa de los resultados presentados.

En conclusión, el análisis de la calidad de la evidencia ha sugerido que existen mayormente publicaciones que reflejan la práctica clínica habitual, sin seguir unos estándares metodológicos sólidos, y que reflejan el funcionamiento de las unidades de heridas crónicas de España u otros países. Debe

considerarse que se está evaluando una tecnología sanitaria a aplicar en pacientes en los cuales han fracasado otros tratamientos previos, y cuya evolución terapéutica está siendo tórpida.

VI.1.4 Limitaciones del análisis sobre la seguridad clínica

Se ha determinado la existencia de una serie de limitaciones generales en el análisis de la seguridad clínica del uso de injertos cutáneos en sello. La principal ha sido la escasa información disponible sobre los criterios utilizados por las diferentes publicaciones en la definición de una complicación como evento clínico. Una correcta definición clínica del evento “complicación” debería incluir, como mínimo, el tipo de evento considerado complicación y el tiempo de seguimiento en el cual se evalúa su existencia (por ejemplo, a 30 días, a 60 días y a 180 días). Una complicación del tratamiento con injertos cutáneos en sello podría ser una reacción a la anestesia local, hemorragias en la zona donante, infecciones en la zona donante y/o en la zona receptora, pérdida de piel injertada, reducción, pérdida o aumento de la sensibilidad cutánea o el desarrollo de cicatrices atróficas. Sin embargo, en general, las publicaciones incluidas solo han aportado datos sobre efectos adversos como infecciones y hemorragias y una cifra de complicaciones sin especificar. En consecuencia, la comparativa de la tasa de complicaciones entre publicaciones se ha realizado sin conocer en detalle qué tipo de complicaciones se registraron, siendo esta una limitación del análisis presentado en este informe. Otra limitación que debe reseñarse es que no se ha localizado evidencia científica sobre la seguridad clínica de los injertos cutáneos autólogos en sello en comparación con los injertos epidérmicos, una tipología de injerto cutáneo que no requiere ingreso hospitalario. Una tercera limitación del análisis sobre la seguridad clínica de los injertos cutáneos en sello ha sido la ausencia de publicaciones en pacientes con úlceras de presión y la escasa evidencia sobre pacientes con úlceras de pie diabético. Estas dos tipologías de heridas de difícil cicatrización son muy relevantes (se remite al lector/a a la **Tabla 1**); sin embargo, su presencia en la literatura científica sobre los injertos cutáneos en sello ha sido mínima.

Asimismo, el equipo autor aprecia una serie de limitaciones que aplican a alguno de los objetivos específicos en concreto y que se refieren a continuación.

La limitación principal del análisis sobre la seguridad clínica en el objetivo específico 1 ha sido el número limitado de publicaciones científicas que han dado respuesta a dos de los tres desenlaces establecidos en esta dimensión. Concretamente, tanto para el desenlace de infecciones derivadas de la intervención como para el desenlace de hemorragias en la zona donante, la evidencia científica obtenida ha provenido de dos publicaciones. En el caso

de los objetivos específicos 2 y 3, la principal limitación existente ha sido la identificación de una única o ninguna publicación que diera respuesta a cada objetivo específico. Además, la única publicación incluida presentaba un número de pacientes muy limitado (11 pacientes (85)). En consecuencia, la evidencia científica disponible para dar respuesta a la seguridad clínica ha sido muy limitada. Adicionalmente, la única publicación incluida ha evaluado la seguridad clínica de los injertos cutáneos en sello en una tipología de heridas de difícil cicatrización concreta, las úlceras venosas de la pierna (85). En consecuencia, no ha sido posible determinar la seguridad clínica del uso de los injertos cutáneos en sello en comparación con injertos cutáneos realizados como cirugía mayor o menor en otras poblaciones de interés para este informe, como podrían ser los pacientes con úlceras de pie diabético o los pacientes con úlceras de presión. También es una limitación de este análisis que la única publicación incluida ha evaluado los dos tratamientos en estudio (intervención y comparador) en el mismo paciente, ya que la metodología del estudio comprendió la división de las heridas de difícil cicatrización a tratar en dos mitades y tratar cada mitad con un tratamiento diferente. Por este motivo, la publicación de **Martínez *et al.*, 2016** (85) reportó los resultados de seguridad clínica de forma conjunta para los pacientes incluidos en el estudio, sin reportar separadamente dichos resultados para la intervención y para el comparador.

VI.1.5 Limitaciones del análisis sobre la eficacia y efectividad clínica comparativa

Existen una serie de limitaciones generales en el análisis de la eficacia y efectividad clínica del uso de injertos cutáneos en sello realizado. La principal limitación observada ha sido la disparidad de escalas de valoración utilizadas para evaluar diversos de los desenlaces de eficacia y efectividad clínica. Por ejemplo, para el desenlace de sensación de dolor se utilizaron dos escalas de valoración diferentes, que fueron la Escala Numérica del Dolor (37) y la Escala Visual Analógica (83). Aunque todas las escalas de dolor intentan evaluar el mismo evento clínico — el dolor —, no todos los métodos existentes permiten distinguir el dolor crónico de los picos de dolor, y el uso de escalas de valoración distintas impide realizar una comparación transversal de los resultados presentados por las publicaciones evaluadas. Otra limitación que debe reseñarse es que no se ha localizado evidencia científica sobre la eficacia y efectividad clínica de los injertos cutáneos autólogos en sello en comparación con los injertos epidérmicos, una tipología de injerto cutáneo que no requiere ingreso hospitalario. También debe reseñarse como limitación la escasa o inexistente evidencia sobre pacientes con úlceras de presión o úlceras de pie diabético, tal y como se ha reseñado previamente en las limitaciones de la seguridad clínica de los injertos cutáneos en sello.

Asimismo, el equipo autor aprecia una serie de limitaciones que aplican a algún objetivo específico en concreto. La limitación principal del análisis sobre la eficacia y la efectividad comparativas en el objetivo específico 1 ha sido la ausencia de información comparativa en los tres estudios de diseño observacional descriptivo incluidos, lo que ha impedido contar con más evidencia para los desenlaces de morbilidad (tasa de cicatrización de la herida y tiempo hasta la cicatrización de la herida, evolución del tamaño de la herida) y funcionalidad (sensación de dolor y consumo de analgésicos) evaluados. Por otro lado, tal y como se ha reportado previamente, en los objetivos específicos 2 y 3 la principal limitación existente ha sido la identificación de una única o ninguna publicación que diera respuesta al objetivo específico, con un número de pacientes muy limitado (6, 85) y en unas tipologías de heridas de difícil cicatrización muy concretas. En consecuencia, la evidencia científica disponible ha sido inexistente o muy limitada.

VI.2 Discusión sobre los resultados clínicos de los injertos cutáneos autólogos en sello

La RS realizada en este informe para identificar evidencia científica sobre la seguridad, la eficacia y la efectividad clínica y comparativa de los injertos cutáneos autólogos en sello ha tenido dos objetivos de evaluación distintos. Por un lado, se ha querido analizar la evidencia científica existente sobre el uso de injertos cutáneos en sello respecto a no realizar injertos cutáneos (manejo convencional de las heridas de difícil cicatrización). Por otro lado, se ha evaluado la evidencia científica de realizar injertos cutáneos en sello respecto a otras tipologías de injertos, con un matiz relevante: la realización o no de estos otros injertos como cirugía mayor o menor. El motivo principal de evaluar este aspecto ha sido disponer de información sobre cuál podría ser el mejor contexto asistencial para el manejo clínico de los pacientes con heridas de difícil cicatrización.

La RS de la literatura ha aportado un número relevante de publicaciones científicas, con un total de ocho publicaciones identificadas. No ha sido posible obtener evidencia para cada una de las tres preguntas de investigación planteadas en esta evaluación, y para la pregunta de investigación 3 la evidencia científica ha sido muy limitada, constituida por una única publicación. Se ha obtenido evidencia para diversos tipos de heridas de difícil cicatrización, destacando las úlceras venosas de extremidades inferiores (cinco publicaciones (19, 30, 80, 82, 85)), las úlceras arteriales (tres publicaciones, (80, 82, 83)) y las heridas o úlceras postquirúrgicas (dos publicaciones, (5, 6, 80)). Algunas publicaciones se han centrado en una única tipología de herida de difícil cicatrización, mientras que otras han presentado resultados en diversos tipos de heridas. Ha sido muy relevante constatar, sin embargo, que la evidencia científica de los injertos cutáneos en sello ha sido muy

limitada para una de las tres tipologías de heridas de difícil cicatrización más frecuentes – las úlceras de pie diabético – e inexistente para otra de estas tipologías, las úlceras de presión (**Tabla 1**). Este hecho deja abierta la posibilidad de que los resultados clínicos presentados en este informe no sean totalmente extrapolables en el caso de estas dos tipologías de heridas. En este punto, debe recordarse al lector que, en la actualidad, no existe un consenso completo sobre la definición de una herida de difícil cicatrización, por lo que se asume que se trata de un concepto amplio y abierto a diferentes interpretaciones (9, 22). Por lo tanto, el lector debe tomar en consideración que es posible que no todas las publicaciones incluidas en este informe hayan interpretado el concepto de herida de difícil cicatrización de la misma forma y que, por ello, se hayan incluido heridas en distintos puntos de su evolución terapéutica. El tipo de herida de difícil cicatrización con evolución más tórpida puede presentar unas expectativas de cicatrización muy menores a otras heridas de difícil cicatrización. También debe reseñarse que no se ha localizado evidencia científica sobre la comparación entre el tratamiento mediante injertos cutáneos en sello y mediante injertos epidérmicos. Los injertos epidérmicos son una tipología de injertos que comprenden únicamente epidermis, y que se realizan como cirugía menor (40) (**Tabla 4**). La falta de evidencia sobre esta tipología de injertos dificulta la valoración sobre el mejor ámbito asistencial para el manejo clínico de los pacientes con heridas de difícil cicatrización.

La evidencia obtenida ha provenido en su gran mayoría del continente europeo, y han destacado especialmente las publicaciones de España. Estos resultados, así como que se haya identificado publicaciones sobre la temática del informe en diversas CC. AA. de España, como la Comunidad de Madrid (30, 80, 83), Andalucía (84), Castilla-La Mancha (37), la Comunidad Valenciana (85), Islas Canarias (85), el País Vasco (85) y Murcia (85), sugieren una implantación significativa de esta técnica en el SNS de España.

En general, la evidencia científica recopilada en este informe de ETS sugiere que los injertos cutáneos en sello son una técnica sencilla, que puede realizarse sin ningún impedimento como cirugía menor dermatológica. En la misma línea se han posicionado otras RS de la técnica, destacando la de Jeha et al. en pacientes con heridas de difícil cicatrización por ser la más reciente, publicada en el año 2024 (72). Esta publicación no ha sido incluida en este informe por incluir estudios primarios con fecha de publicación anterior al año 2013. Los estudios primarios incluidos en esta RS con fecha de publicación posterior al año 2013 han sido incluidos en este informe de forma individual. La técnica de los injertos cutáneos en sello también parece ser segura y ser bien tolerada por los y las pacientes. En términos de eficacia y efectividad clínicas, el tratamiento con injertos cutáneos en sello parece permitir la cicatrización de la herida tratada en un menor período de tiempo, si bien no se observa un beneficio significativo de su uso en la cifra total de heridas cicatrizadas. Es relevante destacar que los resultados obtenidos

tienen una gran aplicabilidad en el SNS de España, ya que se han identificado múltiples publicaciones españolas sobre la técnica (30, 37, 80, 83-85). En contraposición, debe reseñarse, sin embargo, que la evidencia científica obtenida en este informe ha presentado generalmente una calidad media y un riesgo de sesgo crítico; un hecho que resta validez a los datos reportados, ya que se ha tratado mayormente de publicaciones con una calidad metodológica limitada. Adicionalmente, debe destacarse que se ha obtenido poca o nula información sobre el impacto del tratamiento con injertos cutáneos en sello en dos de las tres tipologías de heridas crónicas más prevalentes (úlceras de pie diabético y úlceras de presión).

VI.2.1 Seguridad de los injertos cutáneos autólogos en sello

VI.2.1.1 Efectos adversos

Cinco publicaciones han presentado datos sobre la detección de efectos adversos en pacientes tratados con injertos cutáneos en sello. Para la determinación de efectos adversos, se ha optado por evaluar las infecciones derivadas de la intervención, las hemorragias en la zona donante de los injertos cutáneos en sello y las complicaciones no especificadas.

En lo que respecta a las infecciones derivadas de la intervención, se dispone de información para dos preguntas de investigación diseñadas. En la comparativa con el tratamiento conservador, se dispone de información de los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello, y sugiere que las infecciones en la herida tratada son poco frecuentes (menos del 30 % de los casos). Seo *et al.*, 2016 (5) reportaron que un paciente tratado con injertos cutáneos en sello presentó una infección por *Staphylococcus aureus* en la zona donante que se resolvió de forma completa mediante antibióticos orales. Este caso representó menos del 10 % de la población de estudio. En contraste, Groening *et al.*, 2017 (82) determinaron una tasa de infecciones en la herida tratada del 25,8 % (55 pacientes de 213 pacientes tratados); mientras que las infecciones de la zona donante fueron muy excepcionales, observándose solo en tres pacientes (1,4 % del total). Además, los autores reportaron que a casi la mitad de los pacientes tratados se les prescribió un antibiótico o más en los tres primeros meses de la intervención. Sin embargo, es probable que estas prescripciones de antibióticos tengan relación con el protocolo de estudio y no sean debidas exclusivamente a las infecciones detectadas en la zona receptora o en la zona donante. En la comparativa con otros tipos de injertos cutáneos autólogos, la evaluación de las infecciones generó dudas metodológicas al equipo autor, ya que el artículo realizaba las dos intervenciones a estudio (la intervención y el comparador) en la misma úlcera, pero dividida en dos mitades. Martínez *et al.*, 2016 (85) observaron infecciones en dos pacientes, que representaron el 18,2 % de la población

de estudio. Tal y como consideró el equipo autor, los autores no pudieron atribuir específicamente a un tratamiento u otro la causa de la infección. Por este motivo, se considera que la evidencia proporcionada por esta publicación en este desenlace tiene una certeza de la evidencia baja.

En cuanto a las hemorragias de la zona donante, la evidencia científica obtenida ha sido escasa y solo se ha obtenido en las publicaciones de la comparativa con el tratamiento conservador, pero las dos publicaciones (5, 19) que evaluaron este desenlace no reportaron la existencia de hemorragias en la zona donante tras la extracción de los injertos cutáneos en sello.

Finalmente, respecto a las complicaciones sin especificar, se ha obtenido evidencia en comparación con el manejo convencional de las heridas de difícil cicatrización (5, 30, 82) y respecto a cualquier tipología de injerto cutáneo autólogo diferente del injerto cutáneo en sello y realizado como cirugía menor (85). Se recuerda al lector/a que se ha obtenido muy poca información sobre los criterios utilizados por las diferentes publicaciones en la definición de una complicación como evento clínico. Los resultados de este desenlace deben ser interpretados, en consecuencia, con precaución. La comparativa de las complicaciones en pacientes tratados con injertos cutáneos en sello y en pacientes tratados según el manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización ha podido ser realizada mediante los datos de dos estudios observacionales descriptivos (30, 82) y un estudio de comparación entre grupos (5). En los dos estudios observacionales descriptivos se detectaron complicaciones entre el 0 % y el 27,7 % de los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello. Estas cifras tan dispares podrían deberse al hecho que la publicación con un 27,7 % de pacientes con complicaciones evaluó diferentes tipologías de heridas (82), mientras que la publicación con un 0 % solo incluyó úlceras de las extremidades inferiores (30), y a que el tiempo de seguimiento en una publicación fue de 12 meses (82), mientras que en la otra fue de 12 semanas (30). El estudio comparativo entre grupos de *Seo et al., 2016* (5) solo aportó resultados de las complicaciones en los 15 pacientes tratados con injertos cutáneos en sello, observándose complicaciones en el 6,7 % de los pacientes analizados. En este estudio solo se incluyó un tipo de herida crónica (herida postquirúrgica) y el tiempo de seguimiento máximo fue de 6 meses. Estos resultados sugieren que la tasa de complicaciones podría ser mayor en poblaciones más heterogéneas, con tipologías de heridas diferentes. Lógicamente, un mayor tiempo de seguimiento también puede facilitar la detección de complicaciones a largo plazo, que en otras publicaciones no llegaron a observarse. En la comparativa con otros tipos de injertos cutáneos autólogos, *Martínez et al.* (85) determinaron que no existieron complicaciones derivadas del tratamiento con injertos cutáneos en sello ni complicaciones derivadas del tratamiento con injertos cutáneos en sello con folículos pilosos (85).

VI.2.1.2 Consideraciones a la seguridad clínica de los injertos cutáneos en sello

La principal consideración a realizar a la seguridad clínica de los injertos cutáneos en sello ha sido que la evidencia científica obtenida ha sido limitada. Sin embargo, considerando la evidencia científica disponible, los resultados parecen sugerir que los injertos cutáneos en sello son una técnica segura. Si bien es cierto que se detectan cifras dispares de complicaciones, globalmente, la técnica de los injertos cutáneos en sello no parece provocar un número significativo de infecciones en la zona tratada ni en la zona donante, aunque la evidencia existente es limitada para extraer conclusiones firmes y se desconoce si todas las infecciones registradas pueden atribuirse de forma efectiva al procedimiento de los injertos cutáneos en sello. Asimismo, la zona donante no parece presentar hemorragias tras la extracción de los injertos cutáneos.

La publicación con una mayor tasa de complicaciones ha sido Groening *et al.*, 2017 (82), con un 27,7 %, lo que ha destacado respecto al resto de publicaciones, en las cuales la tasa de complicaciones ha oscilado entre el 0 % y el 6,7 %. Una posibilidad podría ser que las comorbilidades de la población pudieran explicar esta cifra de complicaciones, sin embargo, una comparativa con la publicación de Conde-Montero *et al.*, 2020a (30) muestra una carga de comorbilidades semejante. Por ejemplo, la patología vascular fue detectable en el 60 % de los pacientes de Groening *et al.*, 2017 (82) y todos los pacientes de Conde-Montero *et al.*, 2020a (30), y el diagnóstico de diabetes mellitus se observó en un 18 % y en un 26 % de las poblaciones de estudio, respectivamente. Existen, pues, dos posibilidades que podrían explicar esta disparidad de resultados. Una, que se hayan utilizado criterios distintos para determinar qué es una complicación y, la otra, que el tiempo de seguimiento más elevado en Groening *et al.*, 2017 (82) justifique la detección de una tasa superior de complicaciones. La comparativa con Seo *et al.*, 2016 (5) no permite valorar las comorbilidades de la población tratada, ya que la publicación no las presenta, pero sí que conocemos que el tiempo de seguimiento fue de un máximo de 6 meses.

Para concluir, si evaluamos la seguridad clínica de los injertos cutáneos en sello según la tipología de heridas, los resultados sugieren que la técnica de los injertos cutáneos en sello es segura en pacientes con úlceras venosas de las extremidades inferiores y en pacientes con úlceras postquirúrgicas. En esta tipología de pacientes, la mayoría de las publicaciones reportaron unas tasas de complicaciones inferiores al 10 % de los pacientes tratados, junto con evidencia de una ocurrencia muy limitada de infecciones derivadas de la intervención y la ausencia de hemorragias en la zona donante. En cambio, para otros tipos de úlceras, como las arteriales, las úlceras de pie diabético o las úlceras mixtas, la evidencia proviene exclusivamente de la publicación de Groening *et al.*, 2017 (82), por lo que no pueden extraerse conclusiones en firme.

VI.2.2 Eficacia y efectividad clínica de los injertos cutáneos autólogos en sello

VI.2.2.1 Morbilidad: cicatrización de la herida

La cicatrización de la herida ha sido el principal subdesenlace de morbilidad evaluado en las publicaciones científicas identificadas, y todas las publicaciones incluidas en este informe han aportado datos al respecto. Es posible considerar que este subdesenlace es uno de los más relevantes en esta evaluación, ya que conseguir la cicatrización de la herida tratada es el objetivo final de la técnica en evaluación. Asimismo, la existencia de una herida sin cicatrizar genera una elevada carga para el paciente, tanto en términos de salud (1, 2, 7, 26) como en el aspecto emocional y social (7, 15, 22, 26, 32).

En primer lugar, la cicatrización de la herida ha sido evaluada como el porcentaje de heridas que alcanzaban una cicatrización total a final de seguimiento.

En la comparativa con el manejo conservador, tres publicaciones (5, 19, 37) han evaluado la tasa de cicatrización. Sobre la base de los resultados de las publicaciones identificadas, el tratamiento con injertos cutáneos en sello muestra una tasa de cicatrización igual (5) o ligeramente superior (19, 37) a la obtenida por el tratamiento con el manejo convencional; sin embargo, tanto **Jiménez-Hernández et al.** (19) como **Selva-Sevilla et al.** (37) confirmaron que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio. En estos estudios, la tasa de cicatrización tras el tratamiento con injertos cutáneos en sello osciló entre el 66,7 % y el 100 %, mientras que la tasa de cicatrización en heridas tratadas según el manejo conservador se situó entre el 50 % y el 100 %. No se obtuvieron resultados para la comparativa con otras tipologías de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía menor. Para poner en contexto estos resultados, el equipo autor considera de interés comentar los resultados de dos de las publicaciones con diseño observacional descriptivo que se han incluido en este informe, excepto para el análisis de la efectividad clínica comparativa, al no aportar datos comparativos (30, 82). Es de suponer que en estos estudios observacionales descriptivos se partía de un 0 % de heridas cicatrizadas. En la publicación de **Conde-Montero et al., 2020a** (30), de 51 úlceras venosas de extremidades inferiores tratadas, 47 (92 %) cicatrizaron tras el tratamiento con injertos cutáneos en sello. En cambio, en **Groening et al., 2017** (82) la tasa de cicatrización de las heridas tratadas fue del 18,7 % a los tres meses y del 52,2 % a los 12 meses. Esta publicación también objetivó que la tasa de cicatrización a los 12 meses era muy variable según el tipo de herida tratada, oscilando entre el 36,1 % en las úlceras mixtas y el 73,9 % de las úlceras arteriales. Otro elemento de interés aportado por **Groening et al., 2017** (82) fue un análisis de la tasa de cicatrización a los tres meses del tratamiento con los injertos cutáneos en sello y según la edad de la persona tratada. En

general, se observó una reducción en la tasa de cicatrización conforme se incrementaba la edad de los y las pacientes tratados, pero no fue totalmente homogénea, ya que fue muy llamativa la baja tasa de cicatrización en las personas de 40 a 49 años (11,1 % de las heridas), incluso inferior a la observada en los y las pacientes de 80 a 89 años (12,2 % de cicatrización). Este resultado podría ser relevante por dos motivos. El primero, porque las heridas de difícil cicatrización son más prevalentes en personas de edad avanzada (23), un perfil poblacional que además presenta mayores comorbilidades, las cuales pueden dificultar aún más la cicatrización de una herida crónica. Y segundo, porque sugiere que, además de la tipología de la herida, la edad de la persona a tratar podría ser un elemento relevante para decidir si aplicar o no un tratamiento con injertos cutáneos en sello. En este sentido, los autores comentaron en su estudio que las tasas de cicatrización son inferiores que en otros estudios previos, debido a que, en su población de análisis, la técnica no había sido aplicada exclusivamente al subgrupo de pacientes que podría beneficiarse más de este tratamiento (82). En definitiva, los resultados obtenidos en este informe sugieren que la tasa de cicatrización alcanzada tras el tratamiento con injertos cutáneos en sello es similar a la que es posible alcanzar con otras técnicas de cirugía menor. Sin embargo, es posible que exista un subgrupo poblacional que pudiera beneficiarse más de la técnica de los injertos cutáneos en sello, si bien, con la información de la que disponemos actualmente, no es posible precisar cuál podría ser este subgrupo poblacional.

En segundo lugar, la cicatrización de la herida ha sido analizada mediante la evaluación del tiempo transcurrido hasta alcanzar la cicatrización total de la herida.

En la comparativa con el manejo conservador, cuatro publicaciones (5, 19, 37, 83) han analizado el tiempo necesario para alcanzar la cicatrización en ambos tratamientos. En todos los casos, las heridas tratadas con injertos cutáneos en sello requirieron un menor tiempo de seguimiento hasta objetivarse la cicatrización total de la herida respecto a las heridas tratadas de acuerdo con el manejo convencional. El tiempo medio de cicatrización en las heridas tratadas con injertos cutáneos en sello osciló entre los 43,5 días de **Quintana-Castanedo et al., 2022** (83) y los 84 días de **Jiménez-Hernández et al., 2014** (19), mientras que en las heridas tratadas según el manejo convencional se situó entre los 62,5 días de **Selva-Sevilla et al., 2020** (37) y los 102,7 días de **Jiménez-Hernández et al., 2014** (19). Dentro de estas cuatro publicaciones, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en forma de menor tiempo necesario hasta la cicatrización entre la intervención y el manejo conservador en dos publicaciones (5, 37); mientras que la publicación de **Jiménez-Hernández et al., 2014** (19) no mostró diferencias entre la intervención y el tratamiento conservador y en el caso de **Quintana-Castanedo et al., 2022** (83) no se realizó una comparación de los resultados entre ambos grupos. Es relevante el tiempo dispar hasta alcanzar la

cicatrización que se ha observado entre publicaciones, lo que sugiere, como se ha apuntado previamente, que podría haber una población más idónea para beneficiarse del tratamiento con injertos cutáneos en sello que otras. No ha sido posible obtener resultados sobre el tiempo hasta la cicatrización de la herida para la comparativa entre injertos cutáneos en sello y otras tipologías de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía menor. Este aspecto constituye una laguna de conocimiento relevante para los propósitos de esta evaluación. De forma similar al análisis de la tasa de cicatrización, el equipo autor considera de interés discutir también los resultados de dos publicaciones con diseño observacional descriptivo (30, 82) incluidas en este informe, aunque no para este desenlace por carecer de datos comparativos. En **Conde-Montero et al., 2020a** (30) el tiempo medio de cicatrización de las heridas fue de 25 días, mientras que en **Groening et al., 2017** (82) fue de 136 días. Estos resultados van en línea, también, de la disparidad en tiempos de cicatrización reportado en las publicaciones de diseño comparativo. Es de interés reseñar que en la publicación de **Groening et al., 2017** (82) las úlceras que cicatrizaron en menor tiempo fueron las úlceras sin especificar y las úlceras de pie diabético, mientras que las que requirieron mayor tiempo fueron las úlceras arteriales y las úlceras mixtas. Para finalizar, si se valora conjuntamente los resultados de la tasa de cicatrización y el tiempo necesario para alcanzar dicho evento clínico, globalmente, los resultados obtenidos en este informe parecen sugerir que, aunque la tasa de cicatrización obtenida acaba siendo similar entre uno y otro tratamiento, probablemente el tratamiento con injertos cutáneos en sello reduce el tiempo necesario hasta alcanzar la cicatrización total de la herida tratada.

En tercer término, la cicatrización de la herida ha sido analizada mediante la evolución del tamaño de la herida.

En la comparativa con el manejo conservador, en la publicación de **Selva-Sevilla et al., 2020** (37) la reducción en el tamaño de la herida fue superior en el grupo tratado con manejo conservador (12 cm² de media) en comparación con el grupo de pacientes tratado con injertos cutáneos en sello, que fue de unos 9,5 cm² de media. Sin embargo, se debe tener en cuenta en este estudio que los pacientes tratados con manejo conservador presentaban antes del tratamiento heridas ligeramente más grandes (14 cm²) que los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello (10 cm²). En relación con el análisis de los injertos cutáneos en sello respecto a otras tipologías de injertos cutáneos, solo se han podido obtener datos de la comparativa con injertos cutáneos en sello que incluían folículos pilosos. En concreto, **Martínez et al., 2016** (85) observaron que, en las medias úlceras tratadas con injertos cutáneos en sello con folículos pilosos, la reducción en el tamaño de la herida era significativamente superior respecto a las medias úlceras tratadas con injertos cutáneos estándar –tal y como se han definido en este informe–. Este resultado es de interés porque sugiere que la técnica de los injertos cutáneos en sello modificada podría ser más efectiva que la técnica

estándar, pero sería necesario disponer de más evidencia científica para confirmar este aspecto. Especialmente, sería necesario disponer de datos en un estudio en el cual se realizase una sola técnica a cada paciente, para evitar posibles efectos de confusión derivados del tratamiento de media úlcera con una tipología de injerto cutáneo en sello, y media úlcera con el otro tipo, como es el caso de la publicación de **Martínez et al., 2016** (85). También es de interés reseñar que la publicación de **Conde-Montero et al., 2020a** (30), detectó que en los pacientes que no alcanzaban la cicatrización total de la herida, tras el tratamiento con injertos cutáneos en sello, se observaba igualmente una reducción en el tamaño de la úlcera superior al 75 %. Estos resultados son de interés, ya que, aunque no se alcanzase el desenlace esperado que sería la cicatrización completa, una reducción significativa en el tamaño de la herida podría facilitar tanto su posterior manejo terapéutico como mejorar la calidad de vida de la persona afectada.

En último lugar, la cicatrización de la herida ha sido evaluada mediante el análisis de la estética de la cicatrización conseguida. Una vez alcanzada la cicatrización de la herida, que es uno de los desenlaces de mayor relevancia para los y las pacientes afectados, la siguiente cuestión es cómo se ha alcanzado esta cicatrización, es decir, el tipo y estética de la cicatriz resultante. La existencia de cicatrices es el resultado natural de la reparación cutánea (109, 110), e incluso algunos autores sugieren que es la consecuencia de un mejor proceso de cicatrización (109); sin embargo, existe evidencia científica sobre el impacto físico, psicológico y social que pueden causar las cicatrices en las personas afectadas (109, 111). Las cicatrices pueden asociarse a una reducción en la elasticidad de la piel o a la desfiguración de la zona afectada, y tener un impacto psicológico relevante, sobre todo si son cicatrices desfigurantes o están situadas en zonas muy visibles. En este informe, una publicación (5, 6) ha aportado datos al respecto, evaluando la estética de las heridas tratadas con injertos cutáneos en sello en comparación con heridas tratadas según el manejo convencional (5). La estética de las heridas tras el tratamiento con los injertos cutáneos en sello fue mejor o similar al resultado obtenido con otros tratamientos. En **Seo et al.** (5), los autores observaron que las heridas tratadas con injertos cutáneos en sello muestran una mayor pigmentación en comparación con otras técnicas, pero la estética de la vascularidad, la flexibilidad cutánea y la altura o hundimiento de la cicatriz respecto a la piel circundante son mejores o similares a los resultados obtenidos con la técnica de cicatrización por segunda intención y al tratamiento con terapia de presión negativa.

VI.2.2 Morbilidad: prendimiento del injerto y necesidad de reintervención

En términos de morbilidad, también se ha obtenido información sobre otros dos subdesenlaces relevantes, los cuales guardan una estrecha relación entre sí: el prendimiento o no de los injertos cutáneos en sello insertados, y la necesidad de reintervención. El prendimiento o no de los injertos cutáneos en sello insertados es relevante por diversos motivos. El primero, porque se estimaba en la literatura que esta tipología de injertos cutáneos debería presentar un fácil prendimiento al lecho de la herida a tratar. Otro motivo es porque al tratarse de una técnica sencilla, no deberían existir grandes dificultades en repetir la técnica tantas veces como sea necesario hasta conseguir la epitelización completa de la herida, lo que liga este evento clínico con el otro comentado, la necesidad (o no) de reintervenir al paciente tratado. Y el tercer motivo es porque diversas publicaciones científicas han sugerido previamente que no todos los injertos cutáneos en sello se adhieren al lecho de la herida, pero que todos ellos liberan factores de crecimiento y células con capacidad reparadora, favoreciendo igualmente la epitelización de la herida (3, 9, 42, 67). Sin embargo, es cierto que el cuerpo de evidencia disponible en esta RS sobre estos aspectos ha sido limitado, ya que solo ha existido evidencia para la primera pregunta de investigación de este informe. **Conde-Montero et al., 2020b** (80) observaron un grado de prendimiento muy variable de los injertos cutáneos en sello en las heridas tratadas, que osciló entre el 0 % y el 100 %. Asimismo, no encontraron evidencia de que la tasa de prendimiento de los injertos cutáneos en sello tuviera relación con la desaparición o reducción de la sensación de dolor. No se aportó información sobre si en las heridas donde los injertos cutáneos no se habían prendido existió o no una secreción significativa de factores de crecimiento y células con capacidad reparadora.

Por otra parte, **Conde-Montero 2020a** (30) y **Groening et al., 2017** (82) reportaron tasas variables de reintervención, que se situaron entre el 20 % y el 38 % de los pacientes tratados. Es de interés, sin embargo, que, en la mayoría de estos pacientes, una segunda intervención fue suficiente para conseguir los objetivos terapéuticos fijados por el equipo asistencial, mientras que un número de intervenciones igual o superior a tres fue muy anecdótico. Aunque el equipo autor considera necesario disponer de más evidencia al respecto de estos desenlaces para poder ayudar a la toma de decisiones, la información disponible apunta que los injertos cutáneos en sello son una técnica relativamente sencilla, factible como cirugía menor dermatológica, en el ámbito ambulatorio, y que con una o dos intervenciones sería posible alcanzar los objetivos terapéuticos prefijados.

VI.2.2.3 Funcionalidad

El análisis de la funcionalidad en los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello o con sus comparadores terapéuticos se ha centrado en la evaluación de la sensación de dolor. En este caso, debe ponerse en valor que todos los estudios que aportaron información fueron desarrollados en España. La sensación de dolor, ya sea en forma de picos de dolor o en forma de dolor crónico, es un evento clínico de gran relevancia por el impacto en la calidad de vida de la persona afectada. Sin embargo, se trata de un desenlace muy subjetivo y muy difícil de medir adecuadamente en la práctica clínica real, ya que la percepción del dolor puede ser muy diferente entre personas afectadas, fluctuar durante el momento del día o entre semanas, y no siempre las herramientas utilizadas –como la Escala Visual Analógica– son sencillas de entender para los y las pacientes.

En la comparativa con el manejo conservador, dos publicaciones (37, 83) aportaron resultados. El dolor fue medido mediante dos escalas diferentes: Escala Visual Analógica y Escala Numérica del Dolor, y los resultados fueron contradictorios entre sí. En la publicación de **Quintana-Castanedo et al., 2022** (83) se observó una mayor reducción en la sensación de dolor en los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello respecto a los pacientes tratados con manejo conservador, con diferencias estadísticamente significativas. En cambio, en **Selva-Sevilla et al., 2020** (37) la sensación de dolor a final de seguimiento fue idéntica entre los pacientes, ya que todos mostraron menos dolor a final de seguimiento. En **Quintana-Castanedo et al., 2022** (83) se realizó un seguimiento temporal de la reducción del dolor que sugirió que la reducción del dolor podría ser más rápida en el grupo de pacientes tratados con injertos cutáneos en sello; sin embargo, para la publicación de **Selva-Sevilla et al., 2020** (37) no disponemos de esta información, lo que impide extraer conclusiones firmes sobre este aspecto. Globalmente, los resultados disponibles sugieren que el tratamiento con injertos cutáneos en sello podría disminuir la sensación de dolor de los pacientes tratados, si bien el tratamiento según el manejo conservador también puede ayudar a controlar la sensación de dolor en los pacientes. Es necesario disponer de evidencia adicional para valorar si: (i) la reducción en la sensación de dolor es más rápida en los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello que en los pacientes tratados con manejo conservador, y (ii) si existe un subgrupo de pacientes con unas características clínicas homogéneas que pudieran beneficiarse más del tratamiento con injertos cutáneos en sello en la reducción del dolor. En la comparativa respecto a otras tipologías de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía menor, **Martínez et al., 2016** (85) describieron una reducción en la sensación de dolor en los pacientes tratados tras el uso de injertos cutáneos en sello, tanto los que incluían folículos pilosos como los que no. Sin embargo, resulta muy difícil poder atribuir la reducción del dolor a una tipología de injerto cutáneo en sello u otra cuando los

pacientes recibieron los dos tratamientos en la misma herida. Por lo tanto, en términos de comparativa, la única conclusión que puede extraerse es que el tratamiento con injertos cutáneos en sello de cualquier tipo reduce el dolor de las personas tratadas. Finalmente, podemos reseñar que los dos estudios observacionales descriptivos de **Conde-Montero et al.** (30, 80) reportaron que la sensación de dolor de los pacientes disminuyó tras el tratamiento con injertos cutáneos en sello. En la publicación de **Conde-Montero et al., 2020b** (80), de 105 pacientes que sentían dolor antes del tratamiento, el 82 % dejó de sentir dolor tras el tratamiento con injertos cutáneos en sello, y, en su gran mayoría, la desaparición de dolor se objetivó desde el primer seguimiento clínico tras la intervención, acaecido una semana después del tratamiento. Sin embargo, existió un grupo de pacientes (aproximadamente el 20 %) que siguieron presentando dolor tras finalizar el seguimiento clínico, si bien en la gran mayoría la reducción del dolor fue superior al 70 %. Sería interesante poder analizar este grupo de pacientes con más detalle, para conocer si existe alguna característica clínica adicional que pueda asociarse a la supresión o no del dolor en los pacientes tratados. Por otro lado, es necesario precisar que el uso de diferentes escalas de valoración del dolor dificulta que los resultados reportados por todas estas publicaciones puedan ser comparables entre sí, añadiendo incertidumbres a los resultados reseñados. También sería de interés discernir si la sensación de dolor que se evalúa es la sensación de un dolor crónico o bien la detección de picos de dolor. En los pacientes con heridas de difícil cicatrización, el dolor suele agudizarse por las noches, dificultando el descanso nocturno (112). Por ello, podría ser relevante determinar si la reducción en la sensación de dolor es continua durante todo el día o tiene especial impacto en algún momento concreto. Finalmente, un aspecto relacionado con la sensación de dolor es el consumo de medicación analgésica. No se ha identificado ninguna publicación de tipo comparativo que evalúe este desenlace, pero de la publicación de tipo observacional descriptivo de **Groening et al., 2017** (82) podemos obtener algunos datos sugestivos. Los autores observaron que tres meses tras el tratamiento con injertos cutáneos en sello, no se podía objetivar una reducción en la cifra media de medicamentos analgésicos consumidos. Sin embargo, observaron que la tipología de medicamentos consumidos era diferente. Tras tres meses de tratamiento, los pacientes tomaban menos analgésicos opiáceos, así como menos parches analgésicos, y dominaba claramente el tratamiento con paracetamol. Estos resultados sugieren que, a pesar de no eliminarse totalmente el dolor y, en consecuencia, no poder retirarse la medicación analgésica, la sensación de dolor podría haber sido inferior y, por ello, se podrían prescribir fármacos analgésicos menos potentes. Este resultado podría apoyar la utilidad clínica de los injertos cutáneos en sello con relación al control del dolor, incluso si no se alcanzase la cicatrización total de la herida, aunque la certeza de la evidencia de la que disponemos es baja.

VI.2.2.4 Calidad de vida relacionada con la salud

La CVRS es un aspecto clave para el manejo diagnóstico y terapéutico de las personas con heridas de difícil cicatrización. Sin embargo, solo **Selva-Sevilla et al., 2020** (37) han evaluado este desenlace, por lo que la evidencia disponible ha sido muy limitada. Los autores no pudieron objetivar diferencias estadísticamente relevantes entre los grupos de estudio respecto a la CVRS a final de seguimiento. Sin embargo, este estudio presenta una limitación relevante, y es que la evaluación de la CVRS no se realiza de forma continua, sino en dos puntos concretos de estudio (antes del tratamiento y al finalizar el seguimiento). Tal y como los autores reconocen (37), observando que la cicatrización de la herida se alcanzaba a final de seguimiento tanto con un tratamiento como con el otro, era razonable no encontrar diferencias a final de seguimiento en la CVRS. Habría sido de gran interés conocer la CVRS intermedia de los pacientes, para saber si, como en otros desenlaces comentados previamente en este informe, podría observarse (o no) una mejor CVRS en los pacientes en un momento temporal más precoz. Este resultado guardaría relación con los resultados previos que sugerían que la reducción o supresión del dolor era más precoz en el grupo de pacientes tratados con injertos cutáneos en sello. En resumen, es necesario disponer de información adicional sobre la CVRS de los y las pacientes tratados, así como realizar un seguimiento prospectivo de esta variable de estudio, para poder determinar si el tratamiento con injertos cutáneos en sello es beneficioso en términos de CVRS para los y las pacientes afectados. Asimismo, debe realizarse una última consideración sobre este aspecto, y es que uno de los aspectos que más influye en la CVRS de los pacientes afectados es que normalmente las heridas de difícil cicatrización son manejadas en el ámbito asistencial como una comorbilidad de otra patología (113).

VI.2.2.5 Consideraciones a la eficacia y efectividad clínica de los injertos cutáneos en sello

La eficacia y la efectividad clínica de los injertos cutáneos en sello han sido evaluadas en diversas ocasiones en la literatura científica. En la evaluación de los resultados obtenidos debe tomarse en consideración, también, que el tipo de heridas tratadas con injertos cutáneos en sello son heridas de difícil cicatrización, en las cuales el proceso de cicatrización no se ha desarrollado con normalidad y cuyas perspectivas de cicatrización son limitadas (82). Además de las ocho publicaciones incluidas en esta síntesis de la evidencia, existen otras publicaciones que, a pesar de no haber sido incluidas en este informe por no cumplir todos los criterios de inclusión y/o exclusión, también han aportado información de interés que el equipo autor considera interesante reseñar. Una de las publicaciones más relevantes ha sido **Jeha et al.** (72), una RS del año 2024 sobre la técnica de los injertos cutáneos en sello. Esta RS incluyó estudios publicados a partir del año 2000, y observaron que

el perfil de paciente más frecuentemente tratado con esta técnica presenta úlceras venosas de las extremidades inferiores, tenía unos 77 años de edad y presenta una úlcera con un tamaño mediano de 11 cm². Los autores objetivaron que la tasa media de cicatrización de las heridas tratadas con injertos cutáneos en sello fue de un 65,8 % (73 heridas cicatrizadas de un total de 111 heridas tratadas), y que la cicatrización completa se alcanzó en un tiempo mediano de 8 semanas (unos 60 días). Los resultados de efectividad clínica obtenidos por los autores (72) son comparables a los presentados en esta evaluación. Otras tres publicaciones de interés han sido la de **Fourgeaud et al.** (67), **Kadia et al.** (114) y **Caboche-Salouhi et al.** (66). Estas tres publicaciones no cumplieron los criterios de inclusión del informe por realizarse la técnica en el ámbito hospitalario, y se presentan en la **Tabla A4**. **Fourgeaud et al.** (67) examinaron un conjunto de pacientes con úlceras de diferentes etiologías tratados con injertos cutáneos en sello y observaron una reducción tanto en la sensación general de dolor como en los picos de dolor que experimentaban los pacientes. En el mismo sentido, **Caboche-Salouhi et al.** (66) también observaron una reducción en la sensación de dolor y el consumo de fármacos analgésicos de tipo opiode tras un tratamiento con injertos cutáneos en sello en pacientes con la enfermedad de células falciformes. Asimismo, el tamaño de las úlceras tratadas disminuyó tras aplicar los injertos cutáneos en sello. Finalmente, **Kadia et al.** (114) analizaron una población anciana con heridas de difícil cicatrización y observaron una tasa de cicatrización del 83 % de las heridas tratadas en un tiempo medio de 12 semanas (unos 80 días), pero no pudieron objetivar una mejoría estadísticamente significativa en la sensación de dolor de los pacientes tratados. En esta publicación se observó un efecto adverso relevante en un paciente, que fue el rechazo al injerto implantado. En general, todos los resultados de la literatura científica sugieren que el tratamiento con injertos cutáneos en sello presenta una efectividad clínica entre moderada y elevada en pacientes con heridas de difícil cicatrización. Si bien la tasa de cicatrización de las heridas tratadas no suele ser significativamente superior en comparación con el manejo convencional, la cicatrización parece conseguirse en un tiempo de tratamiento menor, y llevar asociada una reducción en la sensación de dolor de los pacientes tratados.

Es relevante discutir la mejor localización asistencial para el manejo asistencial de estos pacientes. Uno de los objetivos de este informe ha sido evaluar la eficacia y la efectividad comparativas del tratamiento con injertos cutáneos en sello respecto a otras alternativas terapéuticas. En esta evaluación, sin embargo, la información disponible sobre el manejo terapéutico de estos pacientes en el ámbito hospitalario y mediante injertos cutáneos en sello de grosor total ha sido inexistente, imposibilitando poder extraer conclusiones firmes al respecto. Se han reseñado tres publicaciones previamente (66, 67, 114) que han realizado la técnica de los injertos cutáneos en sello en pacientes ingresados. Sin embargo, y esto es relevante, no parece

intuirse en estas publicaciones ningún beneficio adicional de haber realizado el tratamiento con injertos cutáneos en sello en el ámbito hospitalario, apoyando la hipótesis que esta técnica puede realizarse sin dificultades como un procedimiento de cirugía menor, en un ámbito asistencial ambulatorio. Adicionalmente, realizar esta técnica en el ámbito ambulatorio puede asociarse a una reducción de costes económicos. Una publicación de **Öien et al.** (78) del año 2001 presentó un análisis del coste económico de realizar los injertos cutáneos en sello en el ámbito ambulatorio respecto a realizarlos en el ámbito hospitalario, demostrando que realizar los injertos cutáneos en sello en el ámbito ambulatorio comportaba unos costes entre 3,3 y 5,9 veces inferiores respecto a realizarlos en el ámbito hospitalario. Una de las publicaciones incluidas en este informe, **Selva-Sevilla et al.** (37), ha presentado un análisis de coste-utilidad y coste-beneficio de la técnica de los injertos cutáneos en sello en comparación con el manejo convencional de las heridas de difícil cicatrización. En esta publicación se demostró que el uso de los injertos cutáneos en sello en comparación con el manejo convencional produce un ahorro de costes económicos y que es la alternativa dominante en términos de coste-utilidad (37). Por lo tanto, y a pesar de las limitaciones existentes, es posible afirmar que el manejo diagnóstico y terapéutico de un/a paciente con heridas de difícil cicatrización puede hacerse en el ámbito asistencial ambulatorio con resultados satisfactorios. Asimismo, es relevante que se ha observado que la técnica de los injertos cutáneos en sello se encuentra ampliamente presente en el SNS de España. El equipo autor ha identificado, también, que existe un proyecto piloto para el tratamiento con injertos cutáneos en sello en el ámbito de la atención primaria del área asistencial Metropolitana Sur (Cataluña) (115). Según datos preliminares (no publicados), los resultados obtenidos son satisfactorios, ya que los pacientes reportan una reducción de la sensación de dolor y se alcanza la cicatrización de las heridas abiertas tras el tratamiento. Este proyecto se encuentra impulsado por la *Unitat Funcional de Ferides Cròniques* (UFECAP) de la provincia de Barcelona.

Otra consideración relevante que puede realizarse en la evaluación sobre la eficacia y la efectividad clínica de los injertos cutáneos en sello es que se ha observado una heterogeneidad en los resultados presentados por las distintas publicaciones incluidas. La tasa de cicatrización de las heridas, el tiempo hasta alcanzar la cicatrización completa o la sensación de dolor reportada por los pacientes han sido significativamente variables entre los estudios analizados. Una posible explicación para estos resultados podría ser que la técnica de los injertos cutáneos en sello presentase un perfil de eficacia y efectividad más favorable en ciertos grupos poblacionales que en otros. Esta hipótesis ya ha sido apuntada previamente en la literatura científica. Por ejemplo, **Groening et al.** (82), tras analizar los resultados del tratamiento con injertos cutáneos en sello en un conjunto heterogéneo de pacientes, se cuestionaron si podría existir un subconjunto de pacientes que

se beneficiara especialmente de esta técnica. Si bien el equipo autor cree que existen elementos suficientes para sustentar esta hipótesis, no ha sido posible obtener suficiente evidencia científica para poder sugerir cuál podría ser este perfil clínico concreto. Son necesarias más investigaciones para poder profundizar en este aspecto. Un tercer aspecto relevante a reseñar es que sería necesario disponer de información adicional sobre la eficacia y la efectividad clínica del tratamiento con injertos cutáneos en sello en pacientes con úlceras de pie diabético y en pacientes con úlceras de presión. Las úlceras de presión afectan a un 6,1 % de las personas ingresadas en centros residenciales para mayores o centros sociosanitarios de España (20) y a un 0,2 % de la población mayor de 65 años atendida en el ámbito de la atención primaria (21). Asimismo, aproximadamente un tercio de los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus presentará una úlcera de pie diabético como mínimo una vez en su vida. Según los últimos datos de la Sociedad Española de Diabetes y la Federación Internacional de Diabetes, en España la diabetes afecta al 14,8 % de la población adulta, lo que representa una cifra total de 5,1 millones de adultos. Conocer si la técnica de los injertos cutáneos en sello podría aportar valor en el tratamiento de estas dos tipologías de heridas permitiría ofrecer una alternativa terapéutica a un número significativo de pacientes que conviven con unas heridas crónicas, dolorosas y que causan un gran impacto en su calidad de vida (1, 2, 7, 26).

Otro elemento de interés es si la técnica de los injertos cutáneos en sello es óptima en su diseño actual o podría beneficiarse de modificaciones. En la publicación de **Martínez et al., 2016** (85), incluida en este informe, se ha analizado el uso de injertos cutáneos en sello con y sin folículos pilosos. La definición de la intervención estándar de los injertos cutáneos en sello no incluye los folículos pilosos y, de hecho, las zonas donantes más frecuentes son el muslo, el abdomen o la cara frontal del brazo (5, 30, 72, 73, 83). Estas zonas presentan típicamente una baja densidad de folículos pilosos. Sin embargo, en esta publicación los autores reseñaron que los injertos cutáneos en sello con folículos pilosos –extraídos del cuero cabelludo– tenían un mejor resultado clínico, y que eran más sencillos de manipular y colocar en la herida que los injertos cutáneos en sello sin folículos pilosos. Sin embargo, los mismos autores (85) apuntaban a la posibilidad de que la mejor capacidad de cicatrización presentada por los injertos cutáneos en sello con pelo pudiera no ser consecuencia del pelo, sino de otras células madre adultas no foliculares (por ejemplo, de tipo adiposo). Independientemente de si la capacidad de cicatrización es producida por el folículo piloso o por otras células no foliculares, el equipo autor considera que se trata de un hallazgo de interés que merece futura consideración en evaluaciones posteriores. Finalmente, una consideración relevante a esta evaluación ha sido la calidad de la evidencia obtenida. No se ha obtenido un cuerpo de evidencia elevado con diseño de estudio comparativo, y las publicaciones que han analizado diversos grupos lo han hecho mayormente mediante una aproximación no

aleatorizada. **Jeha et al.** (72), también destacaron que el número limitado de estudios comparativos existentes en la actualidad condiciona la capacidad de extraer conclusiones sólidas sobre la eficacia y efectividad clínica de los injertos cutáneos en sello. En la misma línea que **Jeha et al.** (72), el equipo autor considera necesario realizar esfuerzos adicionales para determinar si el uso de los injertos cutáneos autólogos en sello mejora la cicatrización de las heridas crónicas y si este proceso de cicatrización se produce más rápido, en comparación con el manejo convencional de este tipo de heridas.

En conclusión, la evidencia científica sobre la eficacia y la efectividad clínica de los injertos cutáneos en sello sugiere que se trata de un tratamiento que, aunque no incrementa de forma significativa la tasa de cicatrización de las heridas crónicas, sí parece reducir el tiempo necesario hasta alcanzar la cicatrización total de la herida. Asimismo, en términos de sensación de dolor, parece observarse una reducción del dolor en las personas tratadas con injertos cutáneos en sello. Este tratamiento puede realizarse como un procedimiento de cirugía menor dermatológica. Sin embargo, la certeza de la evidencia es baja.

VI.3 Lagunas de conocimiento existentes sobre los injertos cutáneos autólogos en sello

En los resultados obtenidos en este informe de ETS no ha sido posible obtener suficiente evidencia sobre:

- La seguridad clínica, la eficacia y la efectividad clínica de los injertos cutáneos en sello en úlceras de pie diabético y en úlceras de presión.
- La calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes tratados con injertos cutáneos en sello.
- La satisfacción y aceptabilidad del tratamiento con injertos cutáneos en sello por parte de los y las pacientes.
- La tipología de dolor experimentada por los y las pacientes, y el consumo de analgésicos asociado a la sensación de dolor percibida.
- La seguridad clínica, la eficacia y la efectividad clínicas de los injertos cutáneos en sello en comparación con los injertos cutáneos de grosor total realizados como procedimientos de cirugía mayor.
- La seguridad clínica, la eficacia y la efectividad clínicas de los injertos cutáneos en sello en comparación con otras tipologías de injertos cutáneos autólogos realizados como procedimientos de cirugía menor.

- La existencia de recidivas de la herida original tras la cicatrización.

Todos estos aspectos pueden ser considerados lagunas de conocimiento identificadas por este informe de ETS.

VII. Conclusiones

Este informe de ETS tiene como objetivo evaluar la evidencia científica disponible sobre la seguridad clínica y la eficacia y efectividad comparativa de los injertos cutáneos autólogos de tipo injerto en sello en pacientes adultos con heridas de difícil cicatrización y su aplicabilidad como procedimiento de cirugía menor. Para ello, se ha definido el injerto cutáneo autólogo en sello como un injerto de grosor parcial, sin folículos pilosos y realizado sin ingreso hospitalario, y se ha utilizado como comparadores el manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización y el uso de otras tipologías de injertos cutáneos autólogos aplicadas como procedimientos de cirugía mayor o cirugía menor. Las principales conclusiones de este informe de ETS, tanto a nivel general como en función de la dimensión evaluada y el comparador considerado, se presentan a continuación:

Conclusiones generales sobre la evaluación de los injertos cutáneos en sello

- La técnica de los injertos cutáneos autólogos en sello es sencilla y puede ser realizada con resultados satisfactorios como un procedimiento de cirugía menor, sin requerir ingreso hospitalario.
- La técnica de los injertos cutáneos autólogos en sello puede representar una alternativa adecuada para el manejo terapéutico de los pacientes con heridas de difícil cicatrización.
- El uso de la técnica de los injertos cutáneos autólogos en sello está ampliamente implantada en el Sistema Nacional de Salud de España.
- La certeza de la evidencia existente es baja o muy baja, por lo que se recomienda que el proceso de toma de decisiones tenga en cuenta esta limitación.

Conclusiones específicas sobre la evaluación de los injertos cutáneos en sello respecto al manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización

- La técnica de los injertos cutáneos en sello es segura, con bajo riesgo de desarrollo de efectos adversos tanto en la zona receptora como en la zona donante de los injertos cutáneos.

- El tratamiento con injertos cutáneos en sello, aunque no incrementa significativamente la tasa de cicatrización de las heridas de difícil cicatrización, parece reducir el tiempo necesario hasta alcanzar la cicatrización total de una herida de difícil cicatrización. Asimismo, el tratamiento con injertos cutáneos en sello parece disminuir el dolor en las personas con heridas de difícil cicatrización, pero la evidencia científica disponible no es consistente.
- No ha sido posible determinar el impacto del tratamiento con injertos cutáneos en sello en la calidad de vida relacionada con la salud, ni en términos de satisfacción y aceptabilidad por parte de los y las pacientes debido a la escasa evidencia obtenida.

Conclusiones específicas sobre la evaluación de los injertos cutáneos en sello respecto al uso de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía mayor

- No existe evidencia científica para determinar si los injertos cutáneos en sello son una alternativa más segura, eficaz y/o efectiva que los injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía mayor para el tratamiento de las heridas de difícil cicatrización.

Conclusiones específicas sobre la evaluación de los injertos cutáneos en sello respecto al uso de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía menor

- No hay suficiente evidencia científica para determinar si los injertos cutáneos en sello son una alternativa más segura, eficaz y/o efectiva que otras tipologías de injertos cutáneos autólogos realizados como cirugía menor para el tratamiento de las heridas de difícil cicatrización.

VIII. Recomendaciones de investigación futura

Considerando las lagunas de conocimiento sobre los injertos cutáneos autólogos en sello existentes, se considera que podría ser de utilidad para el SNS de España la generación de evidencia adicional.

- Se recomienda la realización de un estudio clínico observacional, prospectivo y multicéntrico en el marco del SNS de España, que compare la seguridad clínica y la eficacia/efectividad comparativa del tratamiento con injertos cutáneos autólogos en sello en una población de personas adultas con heridas de difícil cicatrización, incorporando un análisis de subgrupos para determinar si ciertos grupos poblacionales podrían beneficiarse o no en mayor grado de la tecnología sanitaria evaluada.
 - Se recomienda incluir en este estudio una proporción significativa de pacientes con úlceras de pie diabético o con úlceras de presión.
 - Se sugiere seleccionar como principales desenlaces de interés la tasa de cicatrización de la herida, el tiempo transcurrido hasta la cicatrización, la sensación de dolor de los y las pacientes y la existencia de recidivas de la herida original.
 - Se recomienda considerar un tiempo de seguimiento mínimo de seis meses para poder evaluar correctamente el impacto de la intervención realizada.
 - Se sugiere utilizar instrumentos de medida de resultados y experiencias informadas por el/la paciente (patient-reported outcome measures o PROMS y patient-reported experience measures o PREMS) adecuados para los pacientes a estudio, como el cuestionario de CVRS, diseñado específicamente para pacientes con heridas de difícil cicatrización (cuestionario Wound-QoL).⁵

⁵ Disponible la versión española validada. Conde-Montero et al. Validación de la versión española del cuestionario Wound-QoL. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2021; 112(1):44-51.

- Se recomienda valorar la posibilidad de llevar a cabo este estudio tanto en el contexto de la atención primaria y comunitaria (centros de salud), como en el ámbito asistencial hospitalario.
- Como complemento a la recomendación de investigación anterior, y con el objetivo de obtener evidencia científica con bajo sesgo, se recomienda valorar la factibilidad de realizar un ensayo clínico prospectivo, con grupo de comparación, aleatorizado o no aleatorizado y en el marco del SNS de España. Este estudio debería analizar la seguridad clínica y la eficacia/efectividad del tratamiento con injertos cutáneos autólogos en sello respecto al manejo conservador de las heridas de difícil cicatrización.
- Se recomienda la realización de un estudio cualitativo en el SNS de España para conocer la percepción de los y las pacientes respecto a la técnica de los injertos cutáneos en sello, poniendo especial interés en la determinación del impacto de la técnica en la CVRS.

IX. Referencias

1. Guisado Muñoz S, Conde Montero E, de la Cueva Dobao P. Punch Grafting for the Treatment of Martorell Hypertensive Ischemic Leg Ulcer. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019;110(8):689-90.
2. Servicio Andaluz de Salud. Guía de práctica clínica para la prevención y cuidados de las úlceras arteriales. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud; 2009.
3. Conde Montero E, Guisado Muñoz S, Pérez Jerónimo L, Peral Vazquez A, Montoro Lopez JJ, Hocajada Reales C, et al. Martorell Hypertensive Ischemic Ulcer Successfully Treated With Punch Skin Grafting. *Wounds*. 2018;30(2):e9-e12.
4. Meaume S, Fromantin I, Teot L. Neoplastic wounds and degeneration. *J Tissue Viability*. 2013;22(4):122-30.
5. Seo J, Kim J, Nam KA, Zheng Z, Oh BH, Chung KY. Reconstruction of large wounds using a combination of negative pressure wound therapy and punch grafting after excision of acral lentiginous melanoma on the foot. *J Dermatol*. 2016;43(1):79-84.
6. Lee SG, Nam KA, Oh BH, Chung KY, Roh MR. Comparison of full-thickness skin graft and punch grafting in the reconstruction of plantar defects. *J Dermatol*. 2024;51(1):76-80.
7. Pérez Santos L, Cañadas Núñez F, García Aguilar R, Turrado Muñoz MA, Fernández García GA, Moreno Noci M. Guía de práctica clínica para el cuidado de personas con úlceras neoplásicas. Madrid: Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación; 2015.
8. Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Vasculitis-What Do We Have to Know? A Review of Literature. *Int J Low Extrem Wounds*. 2018;17(4):218-26.
9. Atkin L, Bučko Z, Conde Montero E, Cutting K, Moffatt C, Probst A, et al. Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *J Wound Care*. 2019;23(Sup3a):S1-S50.
10. Iglesias C, Nelson EA, Cullum NA, Torgerson DJ. VenUS I: a randomised controlled trial of two types of bandage for treating venous leg ulcers. *Health Technol Assess*. 2004;8(29):iii, 1-105.
11. Kottner J, Cuddigan J, Carville K, Balzer K, Berlowitz D, Law S, et al. Pressure ulcer/injury classification today: An international perspective. *J Tissue Viability*. 2020;29(3):197-203.
12. Blanco Zapata RM, López García E, Quesada Ramos C. Guía de actuación para la prevención y cuidados de las úlceras por presión. Vitoria-Gasteiz: Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Osakidetza; 2017.
13. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-75.
14. McDaniel HB, Marston WA, Farber MA, Mendes RR, Owens LV, Young ML, et al. Recurrence of chronic venous ulcers on the basis of clinical, etiologic, anatomic, and pathophysiologic criteria and air plethysmography. *J Vasc Surg*. 2002;35(4):723-8.
15. Finlayson KJ, Parker CN, Miller C, Gibb M, Kapp S, Ogrin R, et al. Predicting the likelihood of venous leg ulcer recurrence: The diagnostic accuracy of a newly developed risk assessment tool. *Int Wound J*. 2018;15(5):686-94.
16. Milic DJ, Zivic SS, Bogdanovic DC, Karanovic ND, Golubovic ZV. Risk factors related to the failure of venous leg ulcers to heal with compression treatment. *J Vasc Surg*. 2009;49(5):1242-7.

17. Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers: A Review. *JAMA*. 2023;330(1):62-75.
18. Posnett J, Gottrup F, Lundgren H, Saal G. The resource impact of wounds on health-care providers in Europe. *J Wound Care*. 2009;18(4):154-61.
19. Jiménez-Hernández F, Pérez-Martínez R, Morales-Sánchez MA, Peralta-Pedrero ML. Tratamiento de úlceras venosas en las extremidades inferiores con autoinjertos en sacabocado más compresión contra compresión elástica. *Dermatol Rev Mex*. 2014;58:501-7.
20. Torra-Bou JE, Soldevilla-Agreda JJ, Pancorbo-Hidalgo PL, López-Franco MD, García-Fernández FP. Prevalencia de las lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia en residencias de mayores y centros sociosanitarios de España: resultados del 6.º Estudio Nacional del GNEAUPP 2022: Gerokomos; 2024.
21. López-Franco MD, Soldevilla-Agreda JJ, Torra-Bou JE, Pancorbo-Hidalgo PL, Martínez-Vázquez S, García-Fernández FP. Prevalencia de las lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia en centros de atención primaria de salud de España: resultados del 6.º Estudio Nacional del GNEAUPP 2022: Gerokomos; 2024.
22. European Wound Management Association (EWMA). Documento de Posicionamiento: Heridas de difícil cicatrización: un enfoque integral. Londres: MEP Ltd.; 2008.
23. Vuerstaek JD, Vainas T, Wuite J, Nelemans P, Neumann MH, Veraart JC. State-of-the-art treatment of chronic leg ulcers: A randomized controlled trial comparing vacuum-assisted closure (V.A.C.) with modern wound dressings. *J Vasc Surg*. 2006;44(5):1029-37.
24. Graves N, Henry Z. The prevalence and incidence of chronic wounds: a literature review. *Wound Practice & Research: Journal of the Australian Wound Management Association*. 2014;22(1):4-19.
25. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A, et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol*. 2019;29:8-15.
26. Perdomo Pérez E, Soldevilla-Agreda JJ, García Fernández FP. Relación entre calidad de vida y proceso de cicatrización en heridas crónicas complicadas. *Gerokomos*. 2020;31(3):166-72.
27. Beidler SK, Douillet CD, Berndt DF, Keagy BA, Rich PB, Marston WA. Inflammatory cytokine levels in chronic venous insufficiency ulcer tissue before and after compression therapy. *J Vasc Surg*. 2009;49(4):1013-20.
28. Lazaro JL, Izzo V, Meaume S, Davies AH, Lobmann R, Uccioli L. Elevated levels of matrix metalloproteinases and chronic wound healing: an updated review of clinical evidence. *J Wound Care*. 2016;25(5):277-87.
29. Instituto Mexicano del Seguro Social. Prevención, Diagnóstico y Manejo de las Úlceras por Presión. México Instituto Mexicano del Seguro Social; 2015.
30. Conde-Montero E, Bohbot S, Grado Sanz R, Peral Vázquez A, Recarte-Marín L, Pérez-Jerónimo L, et al. Association of autologous punch grafting, TLC-NOSF dressing and multitype compression therapy to rapidly achieve wound closure in hard-to-heal venous leg ulcers. *J Med Vasc*. 2020;45(6):316-25.
31. Monfort JB, Senet P. Leg Ulcers in Sickle-Cell Disease: Treatment Update. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020;9(6):348-56.
32. Platsidaki E, Kouris A, Christodoulou C. Psychosocial Aspects in Patients With Chronic Leg Ulcers. *Wounds*. 2017;29(10):306-10.
33. Goodridge D, Trepman E, Embil JM. Health-related quality of life in diabetic patients with foot ulcers: literature review. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2005;32(6):368-77.
34. Green J, Jester R, McKinley R, Pooler A. The impact of chronic venous leg ulcers: a systematic review. *J Wound Care*. 2014;23(12):601-12.

35. Guest JF, Fuller GW, Vowden P, Vowden KR. Cohort study evaluating pressure ulcer management in clinical practice in the UK following initial presentation in the community: costs and outcomes. *BMJ Open*. 2018;8(7):e021769.
36. Chan B, Cadarette S, Wodchis W, Wong J, Mittmann N, Krahn M. Cost-of-illness studies in chronic ulcers: a systematic review. *J Wound Care*. 2017;26(sup4):s4-s14.
37. Selva-Sevilla C, Conde-Montero E, Gerónimo-Pardo M. Bayesian Regression Model for a Cost-Utility and Cost-Effectiveness Analysis Comparing Punch Grafting Versus Usual Care for the Treatment of Chronic Wounds. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11).
38. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiab Study, a prospective cohort study. *Diabet Med*. 2008;25(6):700-7.
39. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Wound Bed Preparation in Practice [edición en Español] [Internet]. Londres: EWMA; 2004. Available from: Disponible en: <https://ewma.org/wp-content/uploads/2004/07/pos-doc-Spanish-04-final.pdf>.
40. Kanapathy M, Smith OJ, Hachach-Haram N, Bystrzonowski N, Mosahebi A, Richards T. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of epidermal grafting for wound healing. *Int Wound J*. 2017;14(6):921-8.
41. Turczynski R, Tarpila E. Treatment of leg ulcers with split skin grafts: early and late results. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1999;33(3):301-5.
42. Nordström A, Hansson C. Punch-grafting to enhance healing and to reduce pain in complicated leg and foot ulcers. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(4):389-91.
43. Kanapathy M, Bystrzonowski N, Hachach-Haram N, Twyman L, Becker DL, Richards T, et al. Lower donor site morbidity and higher patient satisfaction with epidermal grafting in comparison to split thickness skin grafting: A randomized controlled trial (EPIGRAFT Trial). *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020;73(8):1556-64.
44. Díaz Herrera MA, Baltà Domínguez L, Blasco García MC, Fernández Garzón M, Fuentes Camps EM, Gayarre Aguado R. Maneig i tractament d'úlceres d'extremitats inferiors. Barcelona Servei Català de la Salut; 2018
45. Marinello Roura J, Verdú Soriano JC. Conferencia nacional de consenso sobre las úlceras de la extremidad inferior (C.O.N.U.E.I.). Documento de consenso 2018. Barcelona: GNEAUPP; 2018.
46. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of chronic venous leg ulcers: a national guideline [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2010. Available from: Disponible en: <https://www.oxfordhealth.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/08/SIGN-Guidelines-foer-the-Management-of-Venous-Leg-Ulcers.pdf>.
47. O'Donnell TF, Jr., Passman MA, Marston WA, Ennis WJ, Dalsing M, Kistner RL, et al. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery © and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2014;60(2 Suppl):3s-59s.
48. Jones JE, Nelson EA, Al-Hity A. Skin grafting for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):Cd001737.
49. Santema TB, Poyck PP, Ubbink DT. Skin grafting and tissue replacement for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):Cd011255.
50. O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, Dumville JC. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11(11):Cd000265.
51. Dumville JC, Land L, Evans D, Peinemann F. Negative pressure wound therapy for treating leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):Cd011354.

52. Edmonds ME, Bodansky HJ, Boulton AJM, Chadwick PJ, Dang CN, D'Costa R, et al. Multicenter, randomized controlled, observer-blinded study of a nitric oxide generating treatment in foot ulcers of patients with diabetes-ProNOx1 study. *Wound Repair Regen.* 2018;26(2):228-37.
53. Health Quality Ontario. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2017;17(5):1-142.
54. Hirase T, Ruff E, Surani S, Ratnani I. Topical application of platelet-rich plasma for diabetic foot ulcers: A systematic review. *World J Diabetes.* 2018;9(10):172-9.
55. Martí-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola S, Simancas-Racines D, Reveiz L, Oliva P, et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(10):Cd008548.
56. Piaggese A, Lâuchli S, Bassetto F, Biedermann T, Marques A, Najafi B, et al. Advanced therapies in wound management: cell and tissue based therapies, physical and bio-physical therapies smart and IT based technologies. *J Wound Care.* 2018;27(Sup6a):s1-s137.
57. Raffetto JD. Which dressings reduce inflammation and improve venous leg ulcer healing. *Phlebology.* 2014;29(1 suppl):157-64.
58. Meaume S, Truchetet F, Cambazard F, Lok C, Debure C, Dalac S, et al. A randomized, controlled, double-blind prospective trial with a Lipido-Colloid Technology-Nano-OligoSaccharide Factor wound dressing in the local management of venous leg ulcers. *Wound Repair Regen.* 2012;20(4):500-11.
59. Edmonds M, Lázaro-Martínez JL, Alfayate-García JM, Martini J, Petit JM, Rayman G, et al. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(3):186-96.
60. National Institute for Health and Care Excellence. *UrgoStart for treating diabetic foot ulcers and leg ulcers.* London: NICE; 2023.
61. Guy H. Pressure ulcer risk assessment. *Nurs Times.* 2012;108(4):16, 8-20.
62. Huang C, Leavitt T, Bayer LR, Orgill DP. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Curr Probl Surg.* 2014;51(7):301-31.
63. Instituto Nacional de Estadística. *Estadística Continua de Población (ECP). 1 de julio de 2024. Datos provisionales [Internet]. 2024 [Citado el 17 de octubre de 2024]. Available from: <https://www.ine.es/dyngs/Prensa/es/ECP2T24.htm>.*
64. Yuen WY, Huizinga J, Jonkman MF. Punch grafting of chronic ulcers in patients with laminin-332-deficient, non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(1):93-7, 7.e1-2.
65. Brekelmans W, Leijnen M, Borger van de Burg BLS, Hoencamp R. The Reverdin Graft: The Forgotten Skin Transplant. *Adv Skin Wound Care.* 2021;34(9):498-501.
66. Caboche-Salouhi P, Le Seac'h A, Lionnet F, Santin A, Mattioni S, Tamboura F, et al. "SCULP" study: The benefits of skin graft pellets on the pain of sickle cell leg ulcers (SCLU). *J Med Vasc.* 2023;48(3-4):100-4.
67. Fourgeaud C, Moulouise G, Michon-Pasturel U, Bonhomme S, Lazareth I, Meaume S, et al. Interest of punch skin grafting for the treatment of painful ulcers. *J Mal Vasc.* 2016;41(5):329-34.
68. Lahiri K, Malakar S, Sarma N, Banerjee U. Repigmentation of vitiligo with punch grafting and narrow-band UV-B (311 nm)--a prospective study. *Int J Dermatol.* 2006;45(6):649-55.
69. Rajan N, Langtry JA. The punch and graft technique: a novel method of surgical treatment for chondrodermatitis nodularis helices. *Br J Dermatol.* 2007;157(4):744-7.
70. Hafner J, Salomon D. [The role of surgery in the treatment of acne scars]. *Rev Med Suisse.* 2006;2(63):1100-3.

71. Reverdin JL. "Grefe epidermique—experience faite dans le service de M. le docteur Guyon, a l'hôpital Necker". *Bulletin de la Societé Imperiale de Chirurgie de Paris*. 1869;10:511-5.
72. Jeha GM, Hill E, Taylor L, Davis M, Greenway HT, Kelley B. Pinch grafting: A systematic review of modern perspectives and applications in dermatologic surgery and wound healing. *Dermatol Surg*. 2024;50(8):727-30.
73. Ogbonna JC, Sanders EA, Tomich A, Habershaw G. Pinch grafting: An alternative skin grafting technique. *Foot & Ankle Surgery: Techniques, Reports & Cases*. 2022;2(3):100214.
74. García-Madrid M, Sanz-Corbalán I, Tardáguila-García A, Molines-Barroso RJ, López-Moral M, Lázaro-Martínez JL. Punch grafting for the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers: a prospective case series. *Int J Low Extrem Wounds*. 2023;22(3):542-7.
75. Suárez Alonso A, Palomar Llatas F, Fornes Pujalte B. Injertos autólogos con sellos de piel. *Enfermería Dermatológica*. 2012;16:20-5.
76. García Velarte M, Barcelona Blasco C, García García LR, Millán Duarte Y, García Sacramento AC, Garcés Fuertes P. Injerto de piel en sello en el tratamiento de heridas crónicas. Artículo monográfico. *Revista Sanitaria de Investigación*. 2021;2(11):398.
77. Maruccia M, Onesti MG, Sorvillo V, Albano A, Dessy LA, Carlesimo B, et al. An alternative treatment strategy for complicated chronic wounds: negative pressure therapy over mesh skin graft. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8395219.
78. Oien RF, Håkansson A, Ahnli I, Bjellerup M, Hansen BU, Borgquist L. Pinch grafting in hospital and primary care: a cost analysis. *J Wound Care*. 2001;10(5):164-9.
79. Hafner J, Nobbe S, Partsch H, Läuchli S, Mayer D, Amann-Vesti B, et al. Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: a model of ischemic subcutaneous arteriosclerosis. *Arch Dermatol*. 2010;146(9):961-8.
80. Conde-Montero E, de Farias Khayat Y, Pérez Jerónimo L, Vázquez AP, Marín LR, Guisado S, et al. Punch grafting for pain reduction in hard-to-heal ulcers. *J Wound Care*. 2020;29(3):194-7.
81. Mackay DR, Miraliakbari R. Skin grafts. *Operative techniques in general surgery* 2006; 8(4):[197-206 pp.].
82. Groening L, Holthuis LD, Polesie S, Sönnergren HH. Clinical outcomes of punch-grafting for chronic leg and foot ulcers: A retrospective non-comparative cohort study. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(1):131-2.
83. Quintana-Castanedo L, Conde-Montero E, Recarte-Marín L, Peral-Vázquez A, Pérez-Jerónimo L, de la Cueva-Dobao P. Pain control with punch grafting in ulcers with underlying arteriosclerosis. *J Wound Care*. 2022;31(4):356-9.
84. García Ruiz MP, Orozco Cuadrado A, Nava Anguis V. Uso de terapia de presión negativa e injertos en sello en domicilio: caso clínico. *Gerokomos*. 2022;33(4):274-82.
85. Martínez ML, Escario E, Poblet E, Sánchez D, Buchón FF, Izeta A, et al. Hair follicle-containing punch grafts accelerate chronic ulcer healing: A randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(5):1007-14.
86. Instituto Nacional de Estadística. Actualización de rentas con el IPC general (sistema IPC base 2021) para periodos anuales completos [Internet]. 2024 [Available from: Disponible en: <https://www.ine.es/calcula/?lang=es>].
87. Kristensen FB, Lampe K, Wild C, Cerbo M, Goettsch W, Becla L. The HTA Core Model®—10 Years of Developing an International Framework to Share Multidimensional Value Assessment. *Value Health*. 2017;20(2):244-50.
88. Puñal-Riobó J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz M, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela, Madrid: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. 151 p.

89. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024)*; Cochrane; 2024.
90. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med.* 2021;18(3):e1003583.
91. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. [GRADE system: classification of quality of evidence and strength of recommendation]. *Cir Esp.* 2014;92(2):82-8.
92. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
93. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898.
94. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.
95. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. *Actualización del sistema de trabajo compartido para revisiones sistemáticas de la evidencia científica y lectura crítica (Plataforma FLC 3.0)*. Vitoria, Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017.
96. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Research Synthesis Methods.* 2020.
97. *Covidence systematic review software* [Internet]. Melbourne, Australia: Veritas Health Innovation; [Available from: Disponible en: www.covidence.org].
98. Gallastegui Calvache E, Martínez Díaz PI, Estrada Sabadell MD. *Procedimiento de participación de pacientes en los informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) de la RedETS. v2 (20/04/23)*. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2023. Available from: <https://aquas.gencat.cat/web/contenut/minisite/aquas/fem/avaluacio/procediments/procedimiento-participacion-pacientes-informes-redets-es.pdf>.
99. Moltó Puigmartí C, Segur Ferrer J, Estrada Sabadell MD, Vivanco Hidalgo RM. *Guía de buenas prácticas en la participación de los/las profesionales sanitarios/as en los informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) realizados por AQUAS*. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2022.
100. Conde Montero E, Sommer R, Augustin M, Blome C, Cabeza Martínez R, Horcajada Reales C, et al. Validation of the Spanish Wound-QoL Questionnaire. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021;112(1):44-51.
101. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199-208.
102. Blome C, Baade K, Debus ES, Price P, Augustin M. The "Wound-QoL": a short questionnaire measuring quality of life in patients with chronic wounds based on three established disease-specific instruments. *Wound Repair Regen.* 2014;22(4):504-14.
103. Augustin M, Conde Montero E, Zander N, Baade K, Herberger K, Debus ES, et al. Validity and feasibility of the wound-QoL questionnaire on health-related quality of life in chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 2017;25(5):852-7.
104. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328(7454):1490.
105. Hofmann F, Hameed AF, Schleussinger T, Lawrence F. Reverdin Pinch Grafts for Surgical Closure after Removal of Nonmelanoma Skin Cancer Lesions of the Leg. *Journal of Dermatology and Dermatologic Surgery.* 2018;22(1):16-20.

106. Singh M, Nuutila K, Collins KC, Huang A. Evolution of skin grafting for treatment of burns: Reverdin pinch grafting to Tanner mesh grafting and beyond. *Burns*. 2017;43(6):1149-54.
107. Komen L, Vrijman C, Prinsen CA, van der Veen JP, Luiten RM, Wolkerstorfer A. Optimising size and depth of punch grafts in autologous transplantation of vitiligo and piebaldism: a randomised controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(1):86-91.
108. Callender VD, Lawson CN, Onwudiwe OC. Hair transplantation in the surgical treatment of central centrifugal cicatricial alopecia. *Dermatol Surg*. 2014;40(10):1125-31.
109. Bayat A, McGrouther DA, Ferguson MW. Skin scarring. *BMJ*. 2003;326(7380):88-92.
110. Garg SP, Weissman JP, Reddy NK, Varghese J, Ellis MF, Kim JYS, et al. Patient-reported outcomes of scar impact: Comparing of abdominoplasty, breast surgery, and facial surgery patients. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022;10(10):e4574.
111. Taal LA, Faber AW. Posttraumatic stress and maladjustment among adult burn survivors 1-2 years postburn. *Burns*. 1998;24(4):285-92.
112. Price P, Fogh K, Glynn C, Krasner DL, Osterbrink J, Sibbald RG. Managing painful chronic wounds: the Wound Pain Management Model. *Int Wound J*. 2007;4(Suppl 1):4-15.
113. Olsson M, Järbrink K, Divakar U, Bajpai R, Upton Z, Schmidtchen A, et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound Repair Regen*. 2019;27(1):114-25.
114. Kadia BM, Dimala CA, Aroke D, Ekabe CJ, Kadia RS, Mefire AC. A prospective analysis of pinch grafting of chronic leg ulcers in a series of elderly patients in rural Cameroon. *BMC Dermatol*. 2017;17(1):4.
115. Institut Català de la Salut. Centres d'atenció primària comencen a aplicar microempelts de pell per tractar ferides cròniques complexes i els resultats són excel·lents [Internet]. 2023 [Available from: <https://ics.gencat.cat/ca/detall/noticia/metrosud-microempelts-ferides-croniques>].
116. Vicente Herrero MT, Delgado Bueno S, Bandrés Moyá F, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevila García L. Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Rev Soc Esp Dolor*. 2018;25(4):228-36.
117. Sullivan T, Smith J, Kermode J, McIver E, Courtemanche DJ. Rating the burn scar. *J Burn Care Rehabil*. 1990;11(3):256-60.
118. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Med Clin (Barc)*. 1999;112 Suppl 1:79-85.

X. Anexos

Anexo 1. Búsqueda bibliográfica

Anexo 1.1 Estrategias de búsqueda bibliográfica

En la **Tabla A1** se presentan los detalles específicos de las estrategias de búsqueda bibliográfica realizadas en las siete bases de datos consultadas (Medline/OVID, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Epistemonikos, International HTA Database y BRISA).

Tabla A1. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión sistemática sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad comparativa de los injertos cutáneos en sello.

Base de datos y fecha de búsqueda	Búsqueda	Resultados
Medline (OVID) 20.06.2024	#1.exp "Wounds and Injuries"/	1.036.207
	#2. exp Wound Healing/	148.202
	#3. exp Skin Ulcer/	52.564
	#4. (wound\$ and burn\$).ab,ti.	14.850
	#5. (injur* or trauma*).ab,ti.	1.300.864
	#6. ((skin or pressure or foot or feet or varicose) adj3 (ulcer* or laceration*)).ab,ti.	25.901
	#7. or/1-6	2.033.537
	#8. (((punch or pinch) adj2 graft*) or (greffe adj2 pastille\$)).ab,ti.	309
	#9. 7 and 8	133
	#10. limit 9 to yr="2013 -Current"	50
Embase 20.06.2024	#1. 'injury'/exp	2.933.170
	#2. 'skin ulcer'/exp	78.250
	#3. 'wound healing'/exp	210.704
	#4. wound\$:ab,ti OR burn\$:ab,ti	404.202
	#5. injur*:ab,ti OR trauma*:ab,ti	1.730.888
	#6. ((skin OR pressure OR foot OR feet OR varicose) NEAR/3 (ulcer* OR laceration*)):ab,ti	36.120
	#7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3.717.890
	#8. (((punch OR pinch) NEAR/2 graft*):ab,ti) OR ((greffe NEAR/2 pastille\$):ab,ti)	382
	#9. #7 AND #8 AND [2013-2024]/py	77

Tabla A1. Estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para la revisión sistemática sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad comparativa de los injertos cutáneos en sello (continuación).

Base de datos y fecha de búsqueda	Búsqueda	Resultados
Cochrane Library 20.06.2024	#1. [mh "Wounds and Injuries"]	38.715
	#2. [mh "skin ulcer"]	4.103
	#3. [mh "Wound Healing"]	8.228
	#4. ((wound OR wounds) OR (burn OR burns)):ti,ab	32.743
	#5. (injur* OR trauma*):ti,ab	81.905
	#6. ((skin OR pressure OR foot OR feet OR varicose) NEAR/3 (ulcer* OR laceration*)):ti,ab	4.881
	#7. #1 OR #2 OR #3 #4 OR #5 OR #6	112.141
	#8. (((punch OR pinch) NEAR/2 graft*) OR (greffe NEAR/2 pastille\$)):ti,ab	40
	#9. #7 AND #8 with Cochrane Library publication date Between Jan 2013 and Jun 2024	10
Web of Science 20.06.2024	#1. TS=(wound\$ OR burn\$ OR skin OR pressure OR foot OR feet OR varicose)	3.921.172
	#2. TS=((skin OR pressure OR foot OR feet OR varicose) NEAR/3 (ulcer* OR laceration*))	30.303
	#3. #1 OR #2	3.922.074
	#4. TS=(((punch OR pinch) NEAR/2 graft*) OR (greffe NEAR/2 pastille\$))	284
	#5. (PY=(2013-2024))	35.382.957
	#6. #3 AND #4 AND #5	63
Epistemonikos 18.06.2024	#1. title:(wound OR wounds OR Burn OR Burns OR skin OR pressure OR foot OR feet OR varicose) AND ((ulcer OR ulcers) OR laceration* OR injur* OR trauma*) AND ("punch graft*" OR punch-graft* OR "pinch graft" OR pinch-graft OR "punch skin graft*" OR "greffe en pastille") OR abstract:(wound OR wounds OR Burn OR Burns OR skin OR pressure OR foot OR feet OR varicose) AND ((ulcer OR ulcers) OR laceration* OR injur* OR trauma*) AND ("punch graft*" OR punch-graft* OR "pinch graft" OR pinch-graft OR "punch skin graft*" OR "greffe en pastille")	7
International HTA Database 18.06.2024	#1. (wound OR wounds OR Burn OR Burns OR skin OR pressure OR foot OR feet OR varicose) AND ((ulcer OR ulcers) OR laceration* OR injur* OR trauma*) AND ("punch graft*" OR punch-graft* OR "pinch graft" OR pinch-graft OR "punch skin graft*" OR "greffe en pastille")	0
BRISA 18.06.2024	#1. (wound OR wounds OR Burn OR Burns OR skin OR pressure OR foot OR feet OR varicose) AND ((ulcer OR ulcers) OR laceration* OR injur* OR trauma*) AND ("punch graft*" OR punch-graft* OR "pinch graft" OR pinch-graft OR "punch skin graft*" OR "greffe en pastille")	0

Anexo 1.2 Publicaciones excluidas tras lectura a texto completo

La **Tabla A2** presenta la referencia y el motivo de exclusión de las 70 publicaciones obtenidas en la búsqueda bibliográfica sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad comparativa de los injertos cutáneos en sello que no cumplieron uno o más criterios de inclusión en la fase de elegibilidad a texto completo (ver **Figura 2**).

Tabla A2. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión sistemática sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad clínica de los injertos cutáneos en sello tras su lectura a texto completo, junto con el motivo de exclusión.

N.º	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
1	Ahnlide, I.; et al. Efficacy of pinch grafting in leg ulcers of different aetiologies. <i>Acta Dermato-Venereologica</i> 1997; 77: 144-145.	Fecha de publicación
2	Bitsh, M.; et al. Standardised method of surgical treatment of chronic leg ulcers. <i>Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery</i> 2005; 39: 162-169.	Fecha de publicación
3	Boggio, P.; et al. Is there an easier way to autograft skin in chronic leg ulcers? 'Mincedmicrografts', a new technique. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> 2008; 22: 1168-1172.	Fecha de publicación
4	Brekelmans, W.; et al. The Reverdin Graft: The Forgotten Skin Transplant. <i>Advances in Skin & Wound Care</i> 2021; 34(9): 498-501.	Diseño del estudio erróneo
5	Brekelmans, W.; et al. The Reverdin Graft: The Forgotten Skin Transplant. <i>Advances in Skin & Wound Care</i> 2021; 34(9): 498-501.	Duplicado
6	Caboche-Salouhi, P.; et al. "SCULP" study: The benefits of skin graft pellets on the pain of sickle cell leg ulcers (SCLU). <i>Journal de Médecine Vasculaire</i> 2023; 48(3-4): 100-104.	Contexto asistencial
7	Canonico, S.; et al. The use of a dermal substitute and thin skin grafts in the cure of "complex" leg ulcers. <i>Dermatologic Surgery</i> 2009; 35: 195-200.	Fecha de publicación
8	Ceilley, R. I.; et al. Pinch grafting for chronic ulcers on lower extremities. <i>The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology</i> 1977; 3: 303-309.	Fecha de publicación
9	Christiansen, J.; et al. Pinch grafting of leg ulcers. A retrospective study of 412 treated ulcers in 146 patients. <i>Acta Dermato-Venereologica</i> 1997; 77: 471-473.	Fecha de publicación
10	Christiansen, J.; et al. Pinch grafting of leg ulcers. A retrospective study of 412 treated ulcers in 146 patients. <i>Acta Dermato-Venereologica</i> 1997; 77: 471-473.	Duplicado
11	Chu, H.; et al. Reconstruction of large wounds using a combination of negative pressure wound therapy (NPWT) and punch skin grafts. <i>The Journal of Dermatology</i> 2014; 41: 11-11.	Diseño del estudio erróneo
12	Conde-Montero, E.; et al. Martorell hypertensive ischemic ulcer successfully treated with punch skin grafting. <i>Wounds</i> 2018; 30(2): E9-E12.	Duplicado
13	Conde-Montero, E.; et al. Punch grafting for pain reduction in hard-to-heal ulcers. <i>Journal of Wound Care</i> 2020; 29: 194-197.	Duplicado
14	Conde-Montero, E.; et al. TLC-NOSF dressing and two-layer compression system in the local management of venous ulcers treated by punch grafting: Results of a spanish clinical trial. <i>Journal of Wound Care</i> 2020; 29(Suppl. 7B): 176.	Diseño del estudio erróneo

Tabla A2. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión sistemática sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad clínica de los injertos cutáneos en sello tras su lectura a texto completo, junto con el motivo de exclusión (continuación).

N.º	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
15	DaGregorio, G.; Guillet, G. A retrospective review of 20 hypertensive leg ulcers treated with mesh skin grafts. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> 2006; 20(2): 166-169.	Fecha de publicación
16	DaGregorio, G.; Guillet, G. A retrospective review of 20 hypertensive leg ulcers treated with mesh skin grafts. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> 2006; 20(2): 166-169.	Duplicado
17	Dumville, J. C.; et al. Negative pressure wound therapy for treating leg ulcers. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015; 7.	Comparador incorrecto
18	Fourgeaud, C.; et al. Interest of punch skin grafting for the treatment of painful ulcers. <i>Journal des Maladies Vasculaires</i> 2016; 41(5): 323-328.	Contexto asistencial
19	Fourgeaud, C.; et al. Interest of punch skin grafting for the treatment of painful ulcers. <i>Journal des Maladies Vasculaires</i> 2016; 41(5): 323-328.	Duplicado
20	García-Madrid, M.; et al. Punch Grafting for the Management of Hard-to-Heal Diabetic Foot Ulcers: A Prospective Case Series. <i>The International Journal of Lower Extremity Wounds</i> 2023; 22(3): 542-547.	Diseño del estudio erróneo
21	Gostynski, A.; et al. Successful therapeutic transplantation of revertant skin in epidermolysis bullosa. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2014; 70(1): 98-101.	Diseño del estudio erróneo
22	Greer, N.; et al. Advanced wound care therapies for nonhealing diabetic, venous, and arterial ulcers. <i>Annals of Internal Medicine</i> 2013; 159: 532-542.	Revisión incluye estudios que no cumplen con criterios de inclusión
23	Groening, L.; et al. Clinical outcomes of punch grafting for chronic leg and foot ulcers: a retrospective non-comparative cohort study. <i>Acta Dermato-Venereologica</i> 2017; 97: 131-132.	Duplicado
24	Guisado-Muñoz, S.; et al. Punch Grafting for the Treatment of Martorell Hypertensive Ischemic Leg Ulcer. <i>Actas Dermo-Sifiliográficas</i> 2019; 110(8): 689-690.	Diseño del estudio erróneo
25	Guisado-Muñoz, S.; et al. Punch Grafting for the Treatment of Martorell Hypertensive Ischemic Leg Ulcer. <i>Actas Dermo-Sifiliográficas</i> 2019; 110(8): 689-690.	Duplicado
26	Hjerppe, A.; et al. Pinch grafting of chronic leg ulcers: a retrospective analysis of 104 patients with 169 ulcers. <i>Journal of Wound Care</i> 2010; 19: 37-40.	Fecha de publicación
27	Hjerppe, A.; et al. Pinch grafting of chronic leg ulcers: a retrospective analysis of 104 patients with 169 ulcers. <i>Journal of Wound Care</i> 2010; 19: 37-40.	Duplicado
28	Hofmann, F.; et al. Reverdin pinch grafts for surgical closure after removal of non-melanoma skin cancer lesions of the leg. <i>Journal of Dermatology and Dermatologic Surgery</i> 2018; 22: 16-20.	Población incorrecta
29	Inoue, H.; et al. Intractable foot ulcer treatment using pinches graft with PRP. <i>Wound Repair and Regeneration</i> 2014; 22(1): A7-A7.	Diseño del estudio erróneo
30	Jankunas, V.; et al. An analysis of the effectiveness of skin grafting to treat chronic venous leg ulcers. <i>Wounds</i> 2007; 19: 128-137.	Fecha de publicación
31	Jayaseelan, E.; Aithal, VV. Pinch skin grafting in non-healing leprosy ulcers. <i>International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases</i> 2004; 72: 139-142.	Fecha de publicación
32	Jeha, G. M.; et al. Pinch Grafting: A Systematic Review of Modern Perspectives and Applications in Dermatologic Surgery and Wound Healing. <i>Dermatologic Surgery</i> 2024; 50(8): 727-730.	Revisión incluye estudios que no cumplen los criterios de inclusión

Tabla A2. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión sistemática sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad clínica de los injertos cutáneos en sello tras su lectura a texto completo, junto con el motivo de exclusión (continuación).

N.º	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
33	Jeha, G. M.; et al. Pinch Grafting: A Systematic Review of Modern Perspectives and Applications in Dermatologic Surgery and Wound Healing. <i>Dermatologic Surgery</i> 2024; 50(8): 727-730.	Duplicado
34	Jeng, J. C. Pinch Grafting ... or Is It Punch Grafting? A Thought Experiment Suggesting Functionally Invisible Donor Sites, and Recipient Sites That Heal Seamlessly With Surrounding Skins' Morphology. <i>Journal of Burn Care & Research</i> 2024; 45(4): 1085.	Diseño del estudio erróneo
35	Jones, J. E.; Nelson, E. A. Skin grafting for venous leg ulcers. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2007; 1: CD001737.	Fecha de publicación
36	Jones, J. E.; Nelson, E. A. Skin grafting for venous leg ulcers. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2007; 1: CD001737.	Duplicado
37	Jones, J. E.; et al. Skin grafting for venous leg ulcers. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013; 1: Art. No.: CD001737.	Revisión incluye estudios que no cumplen los criterios de inclusión
38	Jones, J. E.; et al. Skin grafting for venous leg ulcers. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013; 1: Art. No.: CD001737.	Duplicado
39	Kadia, B. M.; et al. A prospective analysis of pinch grafting of chronic leg ulcers in a series of elderly patients in rural Cameroon. <i>BMC Dermatology</i> 2017; 17(1): 4.	Contexto asistencial
40	Kadia, B. M.; et al. A prospective analysis of pinch grafting of chronic leg ulcers in a series of elderly patients in rural Cameroon. <i>BMC Dermatology</i> 2017; 17(1): 4.	Duplicado
41	Kirsner, R. S.; et al. Skin grafts as pharmacological agents: pre-wounding of the donor site. <i>The British Journal of Dermatology</i> 1996; 135: 292-296.	Fecha de publicación
42	Lee, S. G.; et al. Comparison of full-thickness skin graft and punch grafting in the reconstruction of plantar defects. <i>The Journal of Dermatology</i> 2024; 51: 76-80.	Contexto asistencial
43	Lukito, A. M.; et al. Mini punch graft for chronic leg ulcers, case series. <i>Dermatology Reports</i> 2019; 11: 136-138.	Diseño del estudio erróneo
44	Martínez-Martínez, M. L.; et al. Hair follicle-containing punch grafts accelerate chronic ulcer healing: a randomized controlled trial. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2016; 75(5): 1007-1014.	Duplicado
45	Martínez-Martínez, M. L.; et al. Healing of recalcitrant chronic venous leg ulcers by punch grafts harvested from the scalp. <i>Dermatologic Surgery</i> 2015; 41: 1085-1087.	Duplicado
46	Meaume, S.; et al. Quality of life in patients with leg ulcers: results from CHALLENGE, a double blind randomised controlled trial. <i>Journal of Wound Care</i> 2017; 26: 368-379.	Intervención incorrecta
47	Millard, L. G.; et al. Chronic leg ulcers treated by the pinch graft method. <i>The British Journal of Dermatology</i> 1977; 97: 289-295.	Fecha de publicación
48	Nordström, A.; Hansson, C. Punch-grafting to enhance healing and to reduce pain in complicated leg and foot ulcers. <i>Acta Dermato-Venereologica</i> 2008; 88: 389-391.	Fecha de publicación
49	Nordström, A.; Hansson, C. Punch-grafting to enhance healing and to reduce pain in complicated leg and foot ulcers. <i>Acta Dermato-Venereologica</i> 2008; 88: 389-391.	Duplicado

Tabla A2. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión sistemática sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad clínica de los injertos cutáneos en sello tras su lectura a texto completo, junto con el motivo de exclusión (continuación).

N.º	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
50	Nowak, M. A.; et al. Assessment of the effect of punch full-thickness skin grafting on wound epithelialization. <i>Dermatology Review / Przegląd Dermatologiczny</i> 2021; 109(4): 266-274.	Diseño del estudio erróneo
51	Öien, R. F.; et al. Pinch grafting of leg ulcers in primary care. <i>Acta Dermato-Venereologica</i> 1998; 78: 438-439.	Fecha de publicación
52	Öien, R. F.; et al. Pinch grafting of leg ulcers in primary care. <i>Acta Dermato-Venereologica</i> 1998; 78: 438-439.	Duplicado
53	Öien, R. F.; et al. Pinch grafting of chronic leg ulcers in primary care: fourteen years' experience. <i>Acta Dermato-Venereologica</i> 2002; 82: 275-278.	Fecha de publicación
54	Öien, R. F.; et al. Pinch grafting of chronic leg ulcers in primary care: fourteen years' experience. <i>Acta Dermato-Venereologica</i> 2002; 82: 275-278.	Duplicado
55	Öien, R. F.; et al. Leg ulcers in patients with rheumatoid arthritis--a prospective study of aetiology, wound healing and pain reduction after pinch grafting. <i>Rheumatology</i> 2001; 40: 816-820.	Fecha de publicación
56	Quintana-Castanedo, L.; et al. Ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum successfully treated with topical sevoflurane and punch grafting. <i>International Wound Journal</i> 2019; 16: 1234-1236.	Duplicado
57	Richmond, N. A.; et al. Evidence-based management of common chronic lower extremity ulcers. <i>Dermatologic Therapy</i> 2013; 26: 187-196.	Diseño del estudio erróneo
58	Ruiz-Salas, V.; et al. Pinch grafting: a unique application? <i>Journal of Wound Care</i> 2021; 30: 504-505.	Duplicado
59	Saber, A. A.; et al. A new approach in the management of chronic nonhealing leg ulcers. <i>Journal of Investigative Surgery</i> 2005; 18: 321-323.	Fecha de publicación
60	Salomé, G. M.; et al. The impact of skin grafting on the quality of life and self-esteem of patients with venous leg ulcers. <i>World Journal of Surgery</i> 2014; 38: 233-240.	Intervención incorrecta
61	Selva-Sevilla, C.; et al. Bayesian regression model for a cost-utility and cost-effectiveness analysis comparing punch grafting versus usual care for the treatment of chronic wounds. <i>International Journal of Environmental Research and Public Health</i> 2020; 17: E3823.	Duplicado
62	Seo, J.; et al. Reconstruction of large wounds using a combination of negative pressure wound therapy and punch grafting after excision of acral lentiginous melanoma on the foot. <i>The Journal of Dermatology</i> 2016; 43: 79-84.	Duplicado
63	Simman, R. Medial plantar arch pinch grafts are an effective technique to resurface palmar and plantar wounds. <i>Annals of Plastic Surgery</i> 2004; 53: 256-260.	Fecha de publicación
64	Simman, R. & Abbas, F. T. Foot Wounds and the Reconstructive Ladder. <i>Plastic and Reconstructive Surgery</i> 2021; 9(12): 7.	Intervención incorrecta
65	Steele, K. Pinch grafting for chronic venous leg ulcers in general practice. <i>The Journal of the Royal College of General Practitioners</i> 1985; 35: 574-575.	Fecha de publicación
66	Thami, G.; et al. Surgical pearl: Full-thickness punch grafting in chronic nonhealing ulcers. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2004; 50: 99-100.	Fecha de publicación
67	Thami, G.; et al. Surgical pearl: Full-thickness punch grafting in chronic nonhealing ulcers. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2004; 50: 99-100.	Duplicado

Tabla A2. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia de la revisión sistemática sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad clínica de los injertos cutáneos en sello tras su lectura a texto completo, junto con el motivo de exclusión (continuación).

N.º	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión
68	Vallipriya, V.; et al. The evidence for the use of specific dressings for different types of chronic ulcers: a systematic review. <i>International Journal of Academic Medicine and Pharmacy</i> 2023; 6(1): 176-180.	Revisión incluye estudios que no cumplen los criterios de inclusión
69	Weyandt, G. H.; et al. Split-skin grafting from the scalp: the hidden advantage. <i>Dermatologic Surgery</i> 2009; 35: 1873-1879.	Fecha de publicación
70	Yuen, W. Y.; et al. Punch grafting of chronic ulcers in patients with laminin-332-deficient, non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2013; 68(1): 93-97.E2.	Población incorrecta
71	Yuen, W. Y.; et al. Punch grafting of chronic ulcers in patients with laminin-332-deficient, non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2013; 68(1): 93-97.E2.	Duplicado

Anexo 2. Tablas de evidencia

Tabla A3 Características de las ocho publicaciones incluidas en la síntesis de la evidencia científica sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad clínica de los injertos cutáneos en sello en pacientes adultos con heridas de difícil cicatrización.

Referencia	País de realización	Financiación	Diseño estudio	Objetivo específico	N.º pacientes incluidos	Género pacientes	Edad pacientes	Contexto asistencial	Tiempo evolución herida	Tamaño de la herida
#1 Jiménez-Hernández 2014 (19)	México (América)	ND	Estudio clínico aleatorizado, unicéntrico, comparativo de dos grupos, abierto.	Objetivo específico 1	24 pacientes: Intervención n=12 Control n=12	58,3 % hombres 41,7 % mujeres	Intervención: 63,5 (17,2) años. Control: 69,5 (28) años. (mediana [IQR])	No determinado	Intervención: 12 (22,2) meses. Control: 11 (40) meses. (mediana [IQR])	Intervención: 5,5 (5,2) cm ² . Control: 6,3 (5,2) cm ² . (mediana [IQR])
#2 Seo 2016 (5)	Corea del Sur (Asia)	National Research Foundation of Korea (NRF).	Estudio retrospectivo de cohortes con comparación intragrupos.	Objetivo específico 1	41 pacientes: Intervención n = 15 Control n = 26 (n=13 cura segunda intención y n=13 terapia presión negativa)	Intervención: 10 mujeres, 5 hombres. Control 1 (cura segunda intención): 6 mujeres, 7 hombres. Control 2 (terapia presión negativa): 5 mujeres, 8 hombres.	Intervención: 55,9 ± 17,3 años. Control 1 (cura segunda intención): 64,9 ± 13,9 años. Control 2 (terapia presión negativa): 61,8 ± 15,4 años.	Ambulatorio	ND	Intervención: 32,6 ± 16,4 cm ² . Control 1 (cura segunda intención): 34,2 ± 17,4 cm ² . Control 2 (terapia presión negativa): 32 ± 18,2 cm ² .
#3 Groening 2017 (82)	Suecia (Europa)	ND	Estudio observacional descriptivo, unicéntrico y retrospectivo.	Objetivo específico 1	213 pacientes	83 hombres (39 %) 130 mujeres (61 %)	73,2 ± 13,6 años (media ± SD). Rango: 23 - 96 años	No determinado	24,9 ± 33,8 meses (media ± SD). En el 68 % de los pacientes la úlcera tenía más de 6 meses de evolución.	ND

Tabla A3 Características de las ocho publicaciones incluidas en la síntesis de la evidencia científica sobre la seguridad clínica, la eficacia y la efectividad clínica de los injertos cutáneos en sello en pacientes adultos con heridas de difícil cicatrización (continuación).

Referencia	País de realización	Financiación	Diseño estudio	Objetivo específico	N.º pacientes incluidos	Género pacientes	Edad pacientes	Contexto asistencial	Tiempo evolución herida	Tamaño de la herida
#4 Conde - Montero 2020a (30)	España (Europa)	Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.	Estudio observacional descriptivo, unicéntrico y prospectivo.	Objetivo específico 1	42 pacientes (51 úlceras)	23 hombres (55 %) 19 mujeres (45 %)	70,6 ± 14,8 años (media ± SD). Rango: 36 - 91 años.	Ambulatorio	64 ± 119 semanas (media ± SD). 20 semanas (mediana). 4 - 676 semanas (rango).	12,6 ± 24,2 cm2 (media ± SD). 5 cm2 (mediana). 0,5 - 135 cm2 (rango).
#5 Conde - Montero 2020b (80)	España (Europa)	ND	Estudio observacional descriptivo, unicéntrico y prospectivo.	Objetivo específico 1	136 pacientes	62 hombres (46 %) 74 mujeres (54 %)	60 ± 35 años (media ± SD). 91 de 136 pacientes (67 %) tenían más de 65 años	Ambulatorio	ND	ND
#6 Selva Sevilla 2020 (37)	España (Europa)	ND	Estudio de cohortes con comparación intragrupos.	Objetivo específico 1	80 pacientes: Intervención n=46 Control n = 34	Intervención: 56,5 % mujeres. Control: 71,5 % mujeres.	Intervención: 68,4 ± 16,9 años (media ± SD). Control: 72,8 ± 12,9 años (media ± SD).	Ambulatorio	Intervención: 9,2 ± 10,7 meses. Control: 8,4 ± 10,3 meses. (media ± SD)	Intervención: 9,8 ± 15,0 cm2. Control: 14,1 ± 22,8 cm2. (media ± SD)
#7 Quintana Castanedo 2022 (83)	España (Europa)	ND	Estudio de cohortes, unicéntrico, retrospectivo con comparación intragrupos.	Objetivo específico 1	40 pacientes: Intervención n=24 Control n = 16 (*)	7 hombres (17,5 %) 33 mujeres (82,5 %)	75,7 ± 10,8 años (media ± SD). 33 de los 40 participantes (82,5%) tenían más de 65 años.	Ambulatorio	ND	ND
#8 Martínez 2016 (85)	España (Europa)	Parcialmente financiado mediante becas del Hospital General Universitario de Albacete.	Estudio clínico aleatorizado, unicéntrico, comparativo intrasujeto, abierto.	Objetivo específico 3	11 pacientes	33,3 % hombres 66,7 % mujeres	Edad media: 73 años	Ambulatorio	Tiempo medio: 6 años	Intervención: 11,99 cm2. Control: 11,35 cm2

Nota **Tabla A3**. ND: no disponible. (*) Se excluyeron ocho pacientes en el análisis definitivo, sin aportarse información adicional sobre la composición de los grupos de estudio tras la exclusión de estos pacientes.

Anexo 3. Definición de las escalas clínicas de valoración

Durante la realización del informe se ha observado heterogeneidad en las escalas de valoración clínica utilizadas para evaluar los desenlaces de eficacia y efectividad clínicas. A continuación, se describen las escalas identificadas.

Escalas para la evaluación de la sensación de dolor

- **Escala Visual Analógica (EVA):** se trata de una escala diseñada para medir la intensidad del dolor percibida por una persona. Se presenta a la persona una línea de diez centímetros de largo con dos extremos, uno que indica “sin dolor” y otro que indica “el peor dolor imaginable”. La persona marca un punto en la línea que corresponda con su percepción del dolor, que es medido mediante una regla milimetrada. El resultado se expresa en centímetros o milímetros (116).
- **Escala Numérica del Dolor (NPRS):** esta escala es denominada *Numerical Rating Scale* (NRS) en inglés y su objetivo es evaluar la sensación de dolor de una persona. La escala incluye los valores de cero a diez, siendo cero la ausencia del dolor y diez la mayor intensidad de dolor posible.

Escalas para la evaluación de la estética de la cicatrización

- **Escala Vancouver Burn Scar Assessment Scale (VBSAS):** se trata de una herramienta utilizada generalmente para evaluar la estética de las cicatrices de quemaduras. Fue descrita por primera vez por Sullivan *et al.* (117). Evalúa un total de cuatro ítems: (i) pigmentación, (ii) vascularidad, (iii) flexibilidad / pliability y (iv) altura o hundimiento de la cicatriz respecto a la piel circundante, que se puntúan según la inspección visual con valores de entre cero y dos/tres/cinco puntos (dependiendo del ítem). La puntuación máxima de esta escala es de 13 puntos. En ocasiones es citada en la literatura como *Vancouver Scar Scale* (VSS).

Escalas para la evaluación de la CVRS

- **Escala EuroQoL-5D (EQ-5D):** se trata de un cuestionario genérico multidimensional que evalúa la CVRS mediante cinco ítems. En la publicación de Selva-Sevilla *et al.* (37) se utiliza en un formato de tres niveles, en el cual cada ítem debe ser puntuado con un valor de entre un punto (“ningún problema”) y tres puntos (“problemas severos”). Los autores realizaron una adaptación de la escala para transformar sus resultados en resultados de utilidad, según descrito en Badia *et al.* 1999 (118) y expresados en una escala de cero a un punto.
- **Escala EQ-VAS:** esta escala permite hacer una evaluación subjetiva global de la salud de una persona mediante una Escala Visual Analógica que comprende todos los valores entre 0 puntos (“la peor salud que una persona podría imaginar”) y 100 puntos (“la mejor salud posible”).
- **Escala de calidad de vida en personas con heridas (Wound-QoL, (102, 103)):** se trata de un cuestionario para evaluar la CVRS en pacientes con heridas crónicas o de difícil cicatrización. Está formado por 17 ítems que son evaluados con una puntuación de cero puntos (que equivale a “no”, es decir, el mejor estado posible) y cuatro puntos (que equivale a “mucho”, es decir, el peor estado posible). La puntuación global se obtiene realizando una media aritmética de todas las puntuaciones obtenidas.

Escalas para la evaluación de múltiples desenlaces

- **Escala *Global Performance Score*:** esta tipología de escala clínica no corresponde con una escala específica y permite evaluar diferentes elementos y circunstancias clínicas, como el dolor o el confort del o de la paciente. Esta escala se utiliza en la publicación de Conde-Montero *et al.*, 2020a (30) y comprende los valores de cero a cuatro puntos. La interpretación de las puntuaciones es la siguiente: cuatro puntos equivalen a “resultado muy bueno”, tres puntos equivalen a “resultado bueno”, dos puntos equivalen a “resultado medio”, un punto equivale a “resultado bajo” y cero puntos equivalen a “resultado muy bajo”.

Anexo 4. Publicaciones sobre la temática del informe excluidas por el ámbito asistencial de realización o el diseño de la publicación

Anexo 4.1 Publicaciones sobre los injertos cutáneos en sello excluidas de este informe debido al ámbito asistencial de realización

Tal y como se ha indicado en el alcance de este informe de ETS, la definición de la intervención –el injerto cutáneo en sello– ha comprendido que fuera una técnica realizada como cirugía menor dermatológica, sin requerir ingreso hospitalario. Sin embargo, la búsqueda sistemática realizada para los propósitos de este informe ha permitido identificar tres publicaciones en las cuales la intervención de los injertos cutáneos en sello se ha realizado en un ámbito asistencial hospitalario. Estas tres publicaciones cumplen con los demás criterios de inclusión definidos y se presentan en la **Tabla A4**.

Tabla A4. Publicaciones sobre la técnica de los injertos cutáneos en sello identificadas en la literatura científica en las cuales la intervención se realiza en el ámbito hospitalario.

Referencia bibliográfica	Información sobre la publicación:
Fourgeaud, C.; et al. Interest of punch skin grafting for the treatment of painful ulcers. <i>Journal des Maladies Vasculaires</i> 2016; 41(5): 323-328.	Se trata de una publicación realizada en Francia (Europa) el año 2016. Se analizaron 41 pacientes (22 hombres y 19 mujeres) con úlceras de diferentes etiologías (venosas, arteriales, mixtas, debidas a acroangiодermatitis y otras etiologías). Todos los pacientes se encontraban hospitalizados en el momento de la intervención con el objetivo de recibir tratamiento para una o más úlceras. Esta publicación evaluó desenlaces de eficacia y efectividad clínica: dolor y consumo de analgésicos. Esta publicación habría dado respuesta al objetivo específico 1.
Kadia, B. M.; et al. A prospective analysis of pinch grafting of chronic leg ulcers in a series of elderly patients in rural Cameroon. <i>BMC Dermatology</i> 2017; 17(1): 4.	Se trata de una publicación realizada en Camerún (África) el año 2017. Se analizaron 13 pacientes (8 hombres y 5 mujeres) con úlceras venosas de extremidades inferiores y de edad superior a los 65 años. Todos los pacientes se encontraban hospitalizados en un hospital rural de una zona remota de Camerún. Esta publicación evaluó desenlaces de seguridad clínica (tasa de complicaciones) y de eficacia y efectividad clínica: cicatrización de la herida y dolor. Esta publicación habría dado respuesta al objetivo específico 1.
Caboche-Salouhi, P.; et al. "SCULP" study: The benefits of skin graft pellets on the pain of sickle cell leg ulcers (SCLU). <i>Journal de Médecine Vasculaire</i> 2023; 48(3-4): 100-104.	Se trata de una publicación realizada en Francia (Europa) el año 2023. Se analizaron 25 pacientes (17 hombres y 8 mujeres) con úlceras venosas de extremidades inferiores y diagnosticados con la enfermedad de células falciformes. Todos los pacientes se encontraban hospitalizados en el momento de realizarse los injertos cutáneos en sello. Esta publicación evaluó desenlaces de eficacia y efectividad clínica: cicatrización de la herida, dolor, consumo de analgésicos y calidad de vida. Esta publicación habría dado respuesta al objetivo específico 1.

Anexo 4.2 Publicaciones sobre los injertos cutáneos en sello excluidas de este informe debido al ámbito asistencial de realización

Tal y como se ha indicado en las tablas de criterios de selección de este informe (**Tabla 7**, **Tabla 8** y **Tabla 9**), en este informe se han excluido las publicaciones con diseño de serie de casos, atendiendo a la baja calidad de la evidencia que aportan. Sin embargo, la búsqueda sistemática realizada para los propósitos de este informe ha permitido identificar cuatro publicaciones que cumplen con los demás criterios de inclusión definidos en este informe y que se presentan en la **Tabla A5**.

Tabla A5. Publicaciones sobre la técnica de los injertos cutáneos en sello identificadas en la literatura científica y con diseño de serie de casos.

Referencia bibliográfica	Información sobre la publicación:
Guisado-Muñoz, S.; et al. Punch Grafting for the Treatment of Martorell Hypertensive Ischemic Leg Ulcer. <i>Actas Dermo-Sifiliográficas</i> 2019; 110(8): 689-690.	<p>Se trata de una publicación realizada en España (Europa) el año 2019. El diseño del estudio fue una carta al director presentando una serie de tres casos.</p> <p>Se analizaron tres pacientes con úlceras isquémicas hipertensivas de Martorell. No se indicó el ámbito asistencial de realización del tratamiento con injertos cutáneos en sello. Esta publicación evaluó desenlaces de seguridad clínica (tasa de complicaciones) y de eficacia y efectividad clínica: prendimiento del injerto y cicatrización de la herida.</p> <p>Esta publicación habría dado respuesta al objetivo específico 1.</p>
Brekelmans, W.; et al. The Reverdin Graft: The Forgotten Skin Transplant. <i>Advances in Skin & Wound Care</i> 2021; 34(9): 498-501.	<p>Se trata de una publicación realizada en Países Bajos (Europa) el año 2021. El diseño del estudio fue una serie de cuatro casos.</p> <p>Se analizaron cuatro pacientes (dos hombres y dos mujeres) con úlceras de diferentes etiologías. En esta publicación, la técnica del injerto cutáneo en sello se realizó de forma ambulatoria. Esta publicación evaluó desenlaces de seguridad clínica (tasa de complicaciones) y de eficacia y efectividad clínica (cicatrización de la herida).</p> <p>Esta publicación habría dado respuesta al objetivo específico 1.</p>
Nowak, M. A.; et al. Assessment of the effect of punch full-thickness skin grafting on wound epithelialization. <i>Dermatology Review / Przeglad Dermatologiczny</i> 2021; 109(4): 266-274.	<p>Se trata de una publicación realizada en Polonia (Europa) el año 2021. El diseño del estudio fue una serie de cinco casos.</p> <p>Se analizaron cinco pacientes con úlceras venosas de extremidades inferiores. En esta publicación, la técnica del injerto cutáneo en sello se realizó de forma ambulatoria. Esta publicación evaluó desenlaces de seguridad clínica (tasa de complicaciones) y de eficacia y efectividad clínica: prendimiento del injerto, cicatrización de la herida y dolor.</p> <p>Esta publicación habría dado respuesta al objetivo específico 1.</p>
García-Madrid, M.; et al. Punch Grafting for the Management of Hard-to-Heal Diabetic Foot Ulcers: A Prospective Case Series. <i>The International Journal of Lower Extremity Wounds</i> 2023; 22(3): 542-547.	<p>Se trata de una publicación realizada en España (Europa) el año 2023. El diseño del estudio fue una serie de seis casos.</p> <p>Se analizaron seis pacientes (seis hombres) con úlceras de pie diabético. En esta publicación, la técnica del injerto cutáneo en sello se realizó de forma ambulatoria. Esta publicación evaluó desenlaces de seguridad clínica: tasa de complicaciones y tasa de hemorragias. También se evaluaron desenlaces de eficacia y efectividad clínica: prendimiento del injerto, cicatrización de la herida y necesidad de reintervención.</p> <p>Esta publicación habría dado respuesta al objetivo específico 1.</p>

