

## Uso de una matriz autóloga en el tratamiento de úlceras de pie diabético, con espectroscopia de infrarrojo cercano y medidor de pH dérmico

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de una matriz autóloga en el tratamiento de úlceras de pie diabético (UPD) de difícil cicatrización, y analizar la respuesta inmune a la aplicación de la matriz con un escáner de infrarrojo cercano (NIRS, por sus siglas en inglés) y un medidor de pH dérmico.

**Método:** Tres pacientes fueron tratados con una matriz de coágulo de sangre completa (WBC, por sus siglas en inglés) autóloga. La matriz se realizó en el punto de atención, mezclando la sangre del paciente con una suspensión coloidal de gluconato de calcio/caolín, e inyectándola en una bandeja de coagulación. Se formó un gel de WBC y se aplicó a las heridas. El gel de WBC se mantuvo en su lugar con apósitos primarios y secundarios.

**Resultados:** Hubo una reducción del tamaño de las UPD de 70% tras dos aplicaciones, 97,6% después de tres

aplicaciones, y 90,9% tras cuatro aplicaciones. El NIRS midió un aumento en la saturación de oxígeno tisular. No hubo reacciones adversas.

**Conclusión:** La matriz autóloga fue eficaz en el tratamiento de las UPD. La superficie de las UPD se redujo después de cada aplicación y se logró el cierre completo de las heridas. Se necesitan más ensayos clínicos para comprender mejor los beneficios de la matriz de WBC en UPD.

**Conflicto de interés:** RedDress Ltd. (Pardes-Hanna, Israel) proporcionó los suministros y materiales del estudio. Bennett Health Inc. ayudó con el desarrollo del protocolo y capacitó al personal sobre la aplicación del producto para coágulos sanguíneos. JA es accionista de Bennett Health Inc. No hubo interés financiero para ninguno de los investigadores o participantes.

matriz autóloga • úlcera de pie diabético • medidor de pH • NIRS • angiogénesis

### Use of an autologous matrix on diabetic foot ulcers, with near-infrared spectroscopy and pH measurement

**ABSTRACT Objective:** Evaluate the efficiency of an autologous whole blood clot (WBC) matrix on diabetic foot ulcers (DFU), and analyse its immune response with near-infrared spectroscopy (NIRS) and pH measurement. **Method:** Three patients were treated with a WBC. The matrix was produced at the point of care, using a WBC system. A WBC gel was formed and applied onto the wounds. The gel remained in place with primary and secondary dressings. **Results:** Wound-size reduction was 70% after two applications, 97.6% after three applications, and 90.9% after four applications. The NIRS skeletal muscle oxygen saturation (StO<sub>2</sub>) increased in all cases. **Conclusion:** The autologous matrix was efficient in treating DFU. The wound area surface reduced after each application and wound healing was achieved in all cases. More studies are needed to understand the benefits of using a WBC matrix on DFU.

**CONFLICT OF INTEREST** RedDress Ltd. (Pardes-Hanna, Israel) supplied the materials needed for this study. Bennett Health Inc. helped develop the protocol and trained the staff on product application. JA is a shareholder at Bennett Health Inc. None of the participants had financial interests.

autologous matrix • diabetic foot ulcer • pH measurement • NIRS • angiogenesis

\*Leticia Vallejo,<sup>1-4</sup> PhD, RN, FNP, MSN, CWS, FCCWS, CSWS, CLWT, MBS. Jean Achterberg,<sup>5</sup> DC.

\*Correspondencia: vallejo1@suagm.edu

1 Presidenta, Wound Care Plus Research and Education Center, San Juan, Puerto Rico. 2 Presidenta, Puerto Rico Wound Healing Society, Puerto Rico. 3 Vicepresidenta, Confederación Multidisciplinaria Latinoamericana de Heridas, Estomas e Incontinencias (COMLHEI). 4 Profesora, Universidad Ana G. Méndez, San Juan, Puerto Rico. 5 Presidenta, Bennett Health, Inc.

Las úlceras de pie diabético (UPD) son una de las complicaciones más costosas y devastadoras de la diabetes. Los pacientes con UPD suelen presentar neuropatía y/o enfermedad arterial periférica del miembro inferior, que complican el proceso de curación.<sup>1</sup> Las UPD se encuentran en un 4-10% de la población diabética estadounidense.<sup>2-4</sup>

Lograr un tratamiento eficaz es fundamental, ya que la amputación de las extremidades inferiores es entre 15 y 46 veces más probable en pacientes diabéticos.<sup>5,6</sup>

Es deseable que los profesionales de la salud utilicen mediciones objetivas para seleccionar, evaluar y modificar el tratamiento de UPD. Es necesario, también, evaluar cuidadosamente la eficacia de los protocolos de tratamiento utilizados, y buscar señales tempranas de mejora en los marcadores objetivos medibles.

Los déficits circulatorios y la falta de perfusión alrededor de la herida retrasan la cicatrización en el paciente diabético. Se deben considerar los dispositivos de imágenes avanzados para evaluar los problemas subyacentes.<sup>7</sup> Los escáneres de infrarrojo cercano (NIRS, por sus siglas en inglés) son una herramienta valiosa para evaluar las áreas de mala perfusión dentro y alrededor de las heridas, y predecir su probabilidad de curación.<sup>8,9</sup> Las imágenes NIRS, o de espectroscopia de infrarrojo cercano, se utilizan para medir la saturación de oxígeno tisular ( $StO_2$ ) en las úlceras de las piernas antes y durante el curso del tratamiento. El oxígeno es un factor crucial en la curación de heridas, y es necesario para regenerar el tejido afectado.<sup>10,11</sup> El análisis cuidadoso de estos parámetros objetivos es particularmente importante en el paciente diabético con heridas, debido a su alto riesgo de amputación y potencial mortalidad.<sup>5</sup>

La cicatrización normal de heridas pasa por cuatro fases principales: hemostasia, inflamación, reparación y remodelación. Las heridas de difícil cicatrización suelen quedar estancadas en la etapa inflamatoria<sup>12</sup> y requerir la intervención de protocolos de cuidado de heridas avanzados para progresar a la cicatrización. Las matrices dérmicas acelulares son injertos de tejido conectivo blando, fabricados mediante un proceso de descelularización que preserva la matriz cutánea extracelular intacta.<sup>13</sup> Está documentado que la matriz extracelular (MEC) juega un papel importante en la progresión de la curación de UPD y otras heridas de difícil cicatrización.<sup>14</sup> Los componentes de la MEC son cruciales en todo el proceso de cicatrización, ya que permiten la adhesión celular, quimiotaxis y migración de células.<sup>15</sup>

Un estudio reciente concluyó que el uso de una nueva matriz de coágulo de sangre completa (WBC, por sus siglas en inglés) autóloga es segura y eficaz en el tratamiento de UPD.<sup>16,17</sup> El WBC sirve como una capa protectora, que mantiene un ambiente húmedo debajo de la herida, y permite que se lleve a cabo la remodelación del tejido.<sup>16,17</sup>

Este estudio evaluó la respuesta inmune de una matriz de WBC autóloga en UPD, aplicada en intervalos de una semana. El objetivo secundario fue medir la respuesta de cicatrización de la herida, basada en la mejora de la perfusión de oxígeno, la reepitelización, y la reducción porcentual del área (PAR, por sus siglas en inglés).

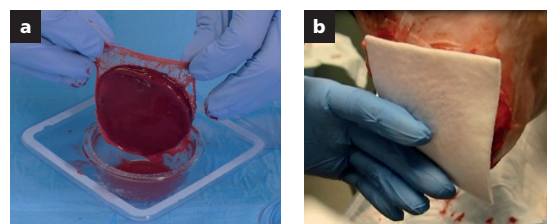
## Métodos y materiales

Este estudio prospectivo y de etiqueta abierta se realizó en pacientes tratados por UPD en una clínica privada de atención ambulatoria de heridas en San Juan, Puerto Rico, entre enero y marzo de 2020. Se utilizó una matriz de WBC autóloga, creada con el sistema RD1 (RedDress Ltd, Pardes-Hanna, Israel). Este sistema se utiliza en el punto de atención para preparar un gel de WBC, a partir de una pequeña muestra de la propia sangre periférica del paciente, que se aplica tópicamente para tratar heridas cutáneas exudativas, como úlceras en las extremidades.

Todos los pacientes presentaron su consentimiento informado por escrito para participar del estudio. Fueron incluidos aquellos pacientes que, al presentarse en la clínica, tuvieran una UPD durante, al menos, cuatro semanas sin cicatrizar. Se excluyeron los pacientes con UPD de más de nueve meses.

Los pacientes con heridas de difícil cicatrización fueron tratados con WBC. La sangre de cada paciente se extrajo con una jeringa, se mezcló con una suspensión coloidal de gluconato de calcio/caolín, y se inyectó en una bandeja de coagulación. Luego de 10 minutos, se formó un coágulo, se colocó sobre la herida, y se fijó con apósitos primarios y secundarios (de espuma simple y gasa).<sup>18</sup> El producto del coágulo de sangre sirve como una MEC funcional y natural para el proceso de curación de heridas.<sup>17</sup>

**Figura 1.** Creación de la matriz de coágulo de sangre completa (WBC) autóloga. **a)** El WBC, creado con el sistema RD1. **b)** La matriz, cubierta con un apósito primario.



Se utilizó el dispositivo Snapshot NIRS (Kent Imaging, Calgary, Canadá) para medir la  $StO_2$ , hemoglobina (Hb), oxihemoglobina ( $HbO_2$ ), y hemoglobina total (tHb) del tejido en la base de la herida y el área periulceral. Se usó el medidor de pH dérmico de heridas NAWA TR26 (NAWA Technology Ltd., Núrenberg, Alemania) para medir el pH y la temperatura de la base de la herida (Figura 1).

Tres pacientes con UPD de difícil cicatrización fueron tratados con entre dos y cuatro aplicaciones, una vez cada siete días. Se tomaron medidas con el dispositivo NIRS y el medidor de pH dérmico, antes y durante el tratamiento.

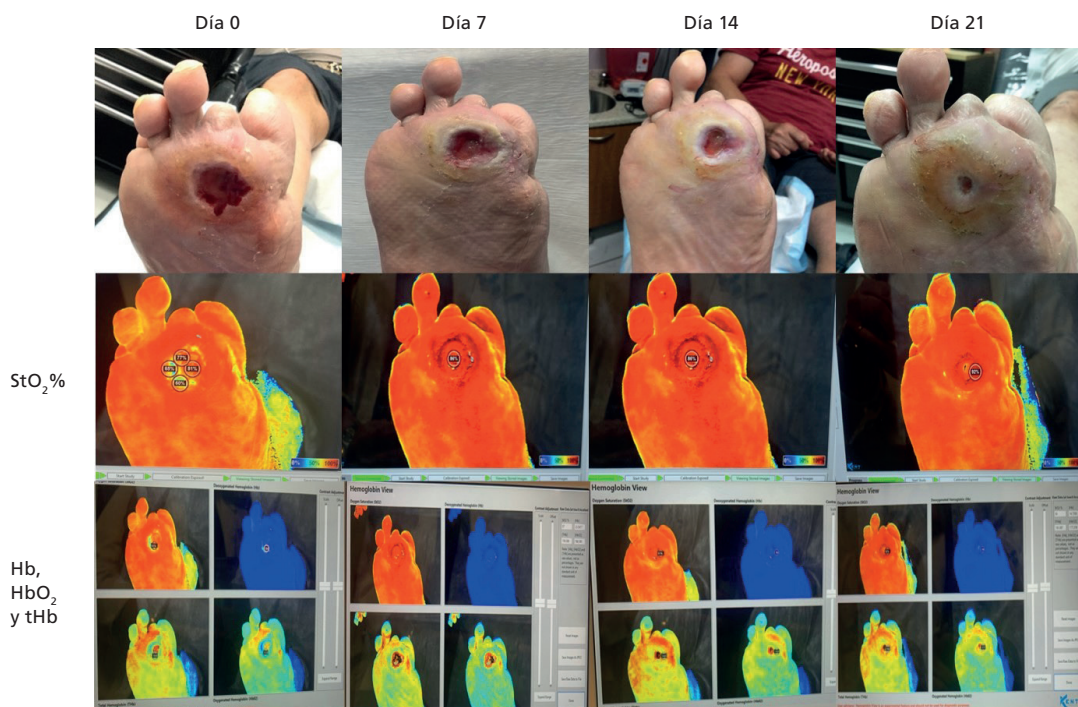
## Resultados

Tras la aplicación de la matriz autóloga, los tres pacientes con UPD de difícil cicatrización presentaron una reducción en el tamaño de sus heridas y un aumento en la  $StO_2$ . Los siguientes casos de estudio resumen los resultados obtenidos.

### Caso 1

El primer caso describe un hombre de 58 años con una UPD de 18 meses de evolución (grado 3, en la clasificación de Wagner), localizada en las cabezas del primer, segundo y tercer metatarsiano del pie derecho. El paciente presentó las siguientes comorbilidades:

**Figura 2.** Imágenes de espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS). Mediciones de  $StO_2$ , Hb,  $HbO_2$  y tHb para el Caso 1 en la visita inicial del paciente (día 0), y para los días 7, 14 y 21 de tratamiento



$StO_2$ : saturación de oxígeno tisular, de mayor a menor (rojo, amarillo, verde y azul). Hb: hemoglobina.  $HbO_2$ : oxihemoglobina. tHb: hemoglobina total

**Cuadro 1. Mediciones cuantitativas de pH,  $StO_2$ , Hb, tHb y  $HbO_2$  (Caso 1)**

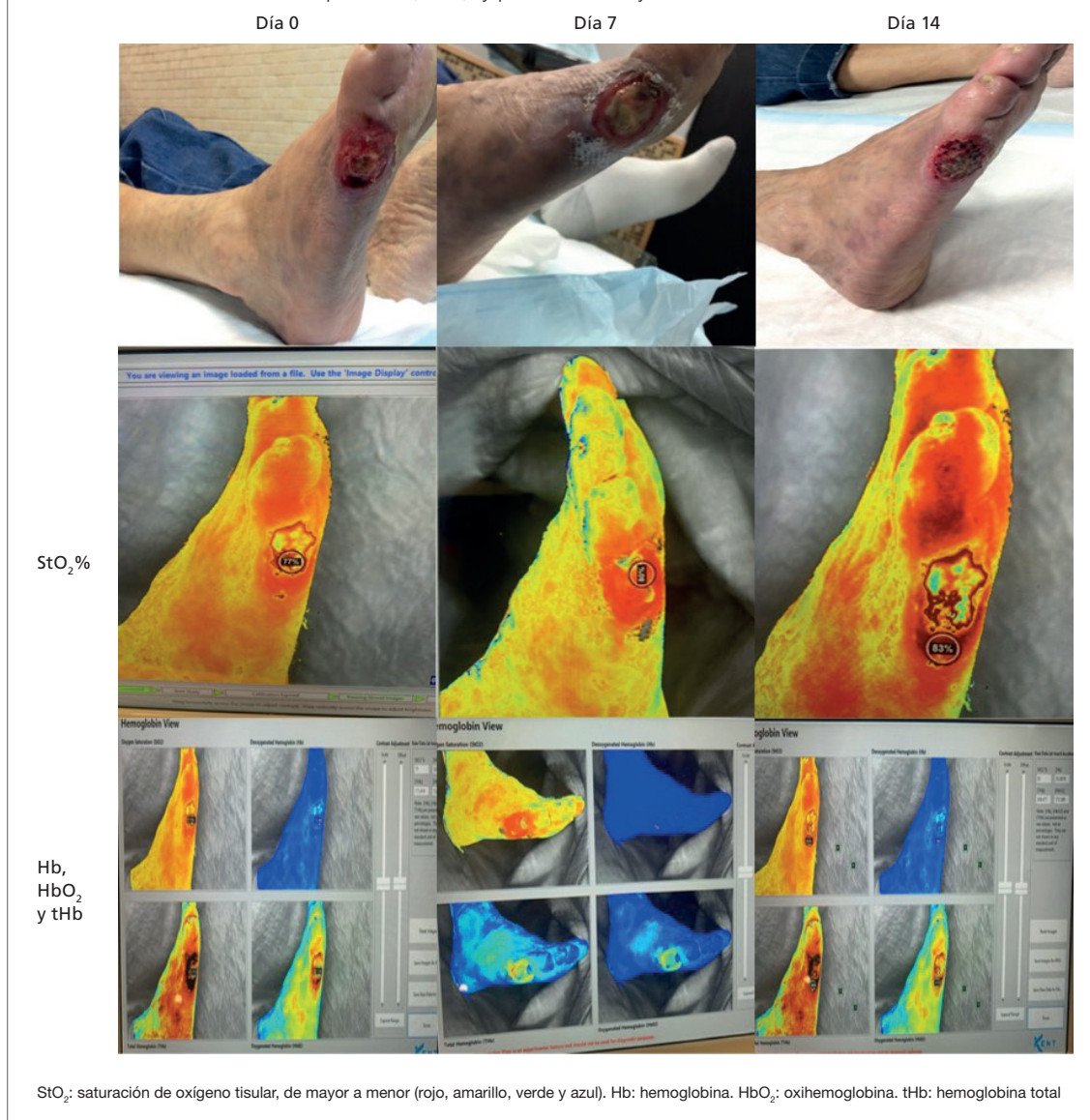
Día	Solicitud #	pH	$StO_2$	Hb	tHb	$HbO_2$
0	1	7	66%	54,39	168,9	114,55
7	2	7,4	87%	23,54	190,1	166,54
14	3	7,3	91%	14,04	166,4	152,4
21	Evaluación	7,9	92%	14,7	192,1	177,3

$StO_2$ : saturación de oxígeno tisular. Hb: hemoglobina.  $HbO_2$ : oxihemoglobina. tHb: hemoglobina total

diabetes mellitus tipo 2, neuropatía, atrofia de la grasa metatarsiana, y amputación previa de la segunda falange del pie derecho.

En el comienzo del tratamiento con el sistema de WBC, la herida presentó una  $StO_2$  de 66%, y el tejido regional mostró buena perfusión sin signos de isquemia.

**Figura 3.** Imágenes de espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS). Mediciones de  $StO_2$ , Hb,  $HbO_2$  y tHb para el Caso 2 en la visita inicial del paciente (día 0), y para los días 7 y 14 de tratamiento



**Cuadro 2. Mediciones cuantitativas de pH,  $StO_2$ , Hb, tHb y  $HbO_2$  (Caso 2)**

Día	Solicitud #	pH	$StO_2$	Hb	tHb	$HbO_2$
0	1	8,9	77%	39,3	171,4	132,7
7	2	7,9	81%	29,8	165,8	136
14	Evaluación	7,6	83%	35,8	208,4	172,5

StO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno tisular. Hb: hemoglobina. HbO<sub>2</sub>: oxihemoglobina. tHb: hemoglobina total

Después del primer tratamiento con el sistema de WBC, se tomó una nueva medida de StO<sub>2</sub> que arrojó 87%, es decir, un aumento de 32%, lo que indicó un alza en la angiogénesis y la perfusión tisular. La StO<sub>2</sub> en la herida ascendió a 92% después de tres aplicaciones de la matriz autóloga. La tHb, a su vez, aumentó 13,7% después de tres semanas. Luego de tres aplicaciones y 21 días, la herida estaba casi cicatrizada (Figura 2 y Cuadro 1).

Antes de la primera aplicación de la matriz autóloga, la herida midió 3cm x 3,5cm x 0,5cm, con una superficie de 10,5cm<sup>2</sup>. Pasados los 21 días, la herida se contrajo a 0,5cm x 0,5cm x 0,3cm, y una superficie de 0,25 cm<sup>2</sup>. Es decir, una reducción en tamaño de 97,6% después de tres aplicaciones en 21 días.

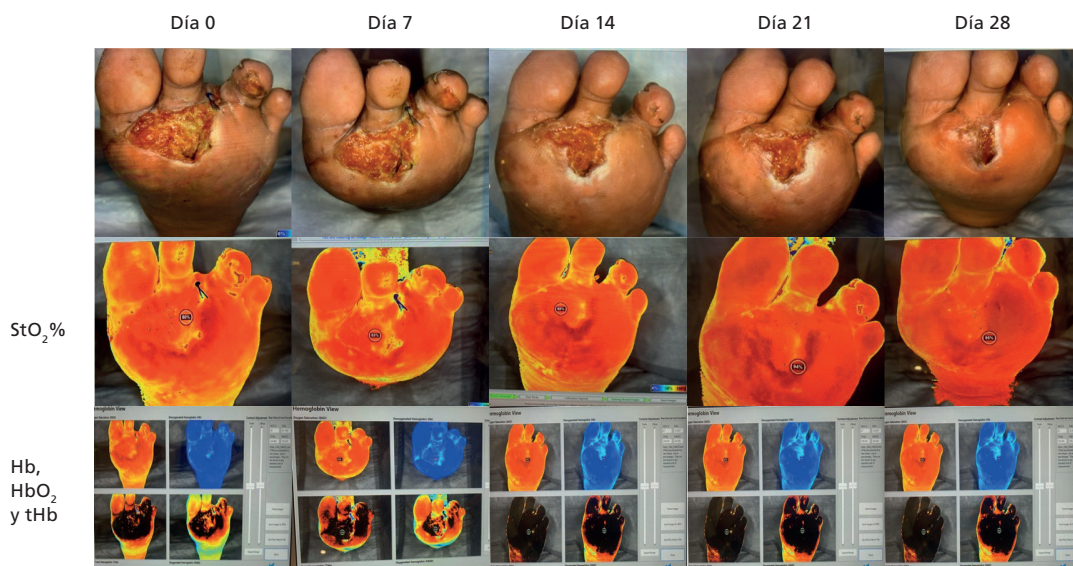
Además del tratamiento con la matriz autóloga, el paciente recibió descarga simple y elevación de la extremidad inferior.

### Caso 2

El segundo caso describe una mujer de 68 años con una UPD de un mes de evolución (grado 2, en la clasificación de Wagner), localizada en la cara lateral del quinto metatarsiano del pie derecho. La paciente presentó diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia arterial.

En el inicio del tratamiento con el sistema de WBC, la herida arrojó una StO<sub>2</sub> de 77% y el tejido regional mostró mala perfusión, como lo indican las áreas en color amarillo del pie del paciente (Figura 3). Después del primer tratamiento con el sistema de WBC, se tomó una nueva medida de StO<sub>2</sub> que presentó 81%, es decir, un aumento de 5%. La StO<sub>2</sub> en la herida ascendió a 83% después de dos aplicaciones de la matriz autóloga, lo que representó un aumento de 7,8% en 14 días. La tHb, a su vez, aumentó 21,6% en ese período (Cuadro 2).

**Figura 4.** Imágenes de espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS). Mediciones de StO<sub>2</sub>, Hb, HbO<sub>2</sub> y tHb para el Caso 3 en la visita inicial del paciente (día 0), y para los días 7, 14, 21 y 28 de tratamiento



StO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno tisular, de mayor a menor (rojo, amarillo, verde y azul). Hb: hemoglobina. HbO<sub>2</sub>: oxihemoglobina. tHb: hemoglobina total

**Cuadro 3. Mediciones cuantitativas de pH, StO<sub>2</sub>, Hb, tHb y HbO<sub>2</sub> (Caso 3)**

Día	Solicitud #	pH	StO <sub>2</sub>	Hb	tHb	HbO <sub>2</sub>
0	1	8,2	80%	41,1	204,4	163,3
7	2	7,4	83%	39,8	243,8	203,9
14	3	7,6	87%	33,2	236,5	203,3
21	4	7,8	94%	11,7	207,8	196
28	Evaluación	8	95%	13,3	248,3	235

StO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno tisular. Hb: hemoglobina. HbO<sub>2</sub>: oxihemoglobina. tHb: hemoglobina total

Previo a la primera aplicación de la matriz autóloga, la herida midió 3cm x 2,5cm x 0,3cm, con una superficie de 7,5cm<sup>2</sup>. Después de 12 días, la herida redujo su tamaño a 1,5cm x 1,5cm x 0,3cm, y una superficie de 2,25cm<sup>2</sup>. Es decir, una contracción de 70% después de dos aplicaciones en 14 días.

El paciente también recibió descarga simple y elevación de la extremidad inferior.

### Caso 3

El tercer caso describe un hombre de 58 años con una UPD de un mes de evolución (grado 3, en la clasificación de Wagner), localizada sobre la amputación de la tercera falange del pie izquierdo, extendida sobre la zona del segundo metatarsiano. El paciente presentó las siguientes comorbilidades: diabetes mellitus tipo 2 no controlada, polineuropatía, y amputación de la falange del pie izquierdo con gangrena.

En el comienzo del tratamiento con el sistema de WBC, la herida presentó una StO<sub>2</sub> de 80% y el tejido regional mostró buena perfusión, como lo indica el área en color rojo que rodea el lecho de la herida (Figura 4). La StO<sub>2</sub> en la herida aumentó a 95% después de cuatro aplicaciones de la matriz autóloga, es decir, un incremento de 19%. El día 28, estaba casi cicatrizada. En ese período, la tHb aumentó 21,5% (Cuadro 3).

Antes de la primera aplicación de la matriz autóloga, la herida midió 3cm x 5,5cm x 0,5cm, con una superficie de 16,5 cm<sup>2</sup>. Después de 12 días, la herida se contrajo a

1,5cm x 1cm x 0,3cm, y una superficie de 1,5cm<sup>2</sup>. Esto significó una reducción de 90,9% del tamaño de la herida después de cuatro aplicaciones en 28 días.

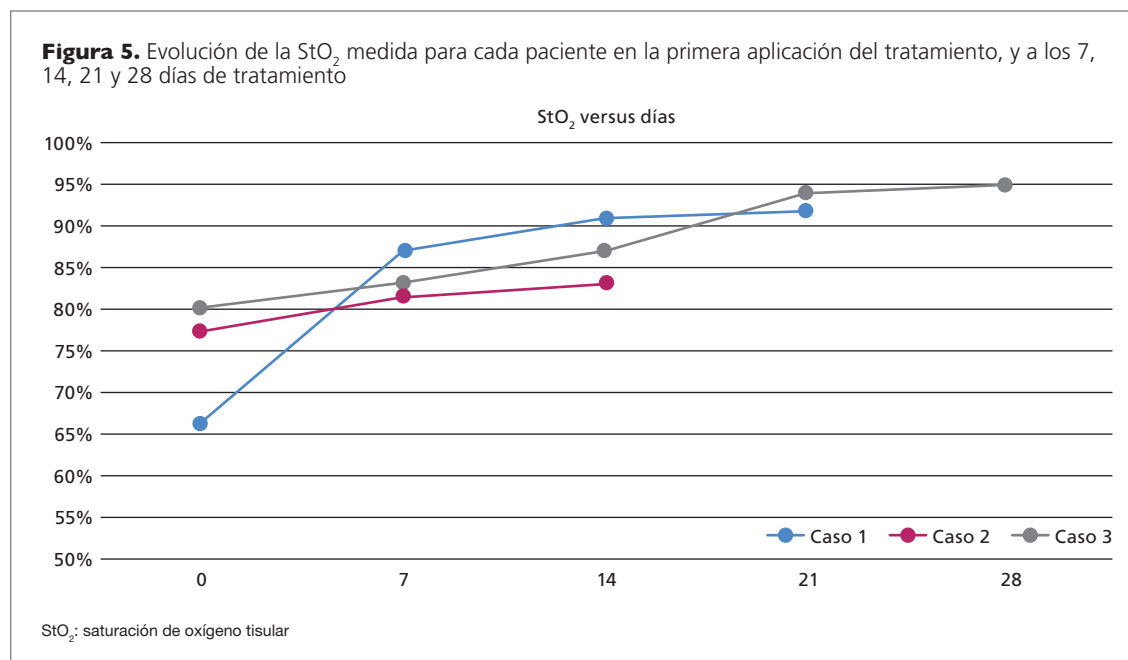
Además del tratamiento con la matriz autóloga, el paciente recibió descarga simple y elevación de la extremidad inferior.

### Discusión

La matriz de WBC autóloga fue eficaz en la curación de las tres UPD. El procedimiento y la aplicación de la matriz fueron sencillos, y no se observaron reacciones adversas.

Las mediciones de StO<sub>2</sub> tomadas en la visita inicial para cada herida habían sido valores bajos, que indicaron una disminución del suministro de oxígeno y/o una mayor extracción de oxígeno de Hb, debido a un estado hipermetabólico. Sin embargo, las imágenes NIRS mostraron que la StO<sub>2</sub> aumentó tras cada aplicación de la matriz de WBC autóloga (Figura 5). Esto indicó mejoras en la perfusión tisular del área de las heridas, y fue el resultado de un incremento de oxígeno suministrado al área a través de la angiogénesis y/o una disminución en el uso de oxígeno.<sup>19</sup> La medición de la StO<sub>2</sub> es una combinación de las cantidades de oxígeno en capilares, vénulas y arteriolas.<sup>8</sup> La StO<sub>2</sub> del área de la herida depende de la relación entre el oxígeno suministrado al área y el oxígeno consumido por el tejido de la herida. La hipoxia es un factor inhibitorio clave para la cicatrización de UPD, ya que los niveles bajos de oxígeno en el sitio de la herida pueden bloquear la proliferación de fibroblastos,

**Figura 5.** Evolución de la StO<sub>2</sub> medida para cada paciente en la primera aplicación del tratamiento, y a los 7, 14, 21 y 28 días de tratamiento



producción de colágeno y angiogénesis capilar, y aumentar el riesgo de infección.<sup>10,20,19</sup>

Las mediciones cuantitativas tomadas con el NIRS reflejaron un aumento de StO<sub>2</sub>, HbO<sub>2</sub> y tHb, y una disminución en Hb, lo que indicó un crecimiento de la angiogénesis en el tejido del área de la herida local (Cuadros 1, 2 y 3). Esta mejora se relaciona, también, con la reducción de la superficie de las heridas. El muestreo secuencial de las mediciones de pH confirmó que el procedimiento del tratamiento bajó el pH a niveles más favorables (el óptimo es entre 7,2 y 7,6), lo cual facilitó la migración de fibroblastos y queratinocitos, y el cierre acelerado de la herida.

Las heridas de difícil cicatrización, especialmente en pacientes con diabetes, representan desafíos clínicos. A menudo, se requieren productos avanzados para facilitar el cierre de las heridas, como las matrices dérmicas acelulares.<sup>21</sup> Este estudio, si bien fue realizado con una muestra muy pequeña, despierta interés para estudios posteriores, con mayores muestras. La matriz de WBC autóloga fue eficaz en la curación de las tres UPD, y ayudó a mejorar la perfusión del tejido después de cada aplicación. El uso de NIRS y medidores de pH también fue útil para proporcionar al examinador evidencia objetiva de que el tratamiento con la matriz estaba siendo efectivo para avanzar en el cierre de las heridas después de la primera aplicación.

El mecanismo de acción de esta modalidad de tratamiento todavía no se comprende completamente. Se plantea la hipótesis de que el WBC puede estimular la curación y facilitar el movimiento de sustratos críticos, reducir la carga biológica, y fomentar la angiogénesis.<sup>17</sup> Los datos NIRS y PAR obtenidos de los tres casos de estudio presentados apoyan esta hipótesis. Además, se plantea la hipótesis de que el WBC formado consiste en un tapón de plaquetas consolidado con una malla de fibrina, que sirve como andamio para la proliferación fibroblástica y la regeneración de tejidos.<sup>17</sup> Se ha demostrado que los andamios biológicos que comprenden el MEC promueven la remodelación constructiva.<sup>22-24</sup>

Debido al alto riesgo de amputación, es fundamental que el profesional de la salud evalúe con cautela la eficacia de los protocolos de tratamiento al tratar pacientes con UPD. Cuatro semanas podrían ser una buena guía para determinar la eficacia de las estrategias de tratamiento empleadas. Al tratar UPD, un cambio porcentual en la superficie de la herida de 30% o más durante cuatro semanas es un buen indicador de la curación.<sup>25,26</sup> Los medidores de pH y NIRS proporcionan

mediciones adicionales para guiar al profesional de la salud en las decisiones del protocolo de tratamiento.

### Limitaciones

Los dispositivos utilizados para medir la eficacia del tratamiento de forma objetiva (NIRS y medidor de pH) no están habitualmente disponibles en América latina. Es necesario un tamaño muestral mayor para obtener resultados más significativos, y un parámetro comparativo.

### Conclusión

La matriz de WBC autóloga, creada con el sistema RDI, fue crucial para la cicatrización de las heridas estudiadas. En los tres casos, la superficie de la UPD se redujo después de cada aplicación, y se logró el cierre de las heridas.

Este estudio demostró, además, los beneficios para el profesional de la salud, capaz de observar factores tanto cualitativos como cuantitativos utilizando la tecnología NIRS y un medidor de pH dérmico, para obtener una curación en menos tiempo y con menores complicaciones. Se necesita un ensayo clínico más amplio para comprender mejor los beneficios y la progresión de la curación de la matriz de WBC autóloga para UPD de difícil cicatrización. **JWC LATAM**

### References

- Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Ther* 2012; 3(1):4. <https://doi.org/10.1007/s13300-012-0004-9>
- Abbott CA, Carrington AL, Ashe H et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 2002; 19:377–384. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00698.x>
- Centers for Disease Control (CDC). Lower extremity disease among persons aged ≥40 years with and without diabetes—United States, 1999–2002. *Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54:1158–1160
- Lauterbach S, Kostev K, Kohlmann T. Prevalence of diabetic foot syndrome and its risk factors in the UK. *J Wound Care* 2010; 19:333–337. <https://doi.org/10.12968/jowc.2010.19.8.77711>
- Lavery LA, Ashry HR, van Houtum W et al. Variation in the incidence and proportion of diabetes-related amputations in minorities. *Diabetes Care* 1996; 19:48–52. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.1.48>
- Armstrong DG, Lavery LA, Quebedeaux TL et al. Surgical morbidity and the risk of amputation due to infected puncture wounds in diabetic versus nondiabetic adults. *South Med J* 1997; 90:384–389. <https://doi.org/10.1097/00007611-199704000-00004>
- Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 Suppl 1:45–74. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2699>
- Mancini DM, Bolinger L, Li H et al. Validation of near-infrared spectroscopy in humans. *Journal of Applied Physiology* 1994; 77:2740–2747. <https://doi.org/10.1152/jappl.1994.77.6.2740>
- Landsman AS, Barnhart D, Sowa M. Near-infrared spectroscopy imaging for assessing skin and wound oxygen perfusion. *Clin Podiatr Med Surg* 2018; 35:343–355. <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2018.02.005>
- Kimmel HM, Grant A, Ditata J. The presence of oxygen in wound healing. *Wounds* 2016; 28:264–270
- Bowen RE. Changes in oxygen consumption and oxygen delivery following open heart surgery. *Critical Care Med* 1984; 12:307
- Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73:3861–3885. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>
- International consensus. Acellular matrices for the treatment of wounds. An expert working group review. London: Wounds International, 2010 <https://tinyurl.com/y4ssk66> (se accedió el 5/10/20)

- 14** Xue M, Jackson CJ. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2015; 4(3):119–136. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0485>
- 15** Olczyk P, Mencner Ł, Komosińska-Vashev K. The role of the extracellular matrix components in cutaneous wound healing. *Biomed Res Int* 2014; 2014:747584. <https://doi.org/10.1155/2014/747584>
- 16** Kushnir I, Kushnir A, Serena TE, Garfinkel D. Efficacy and safety of a novel autologous wound matrix in the management of complicated, chronic wounds: a pilot study. *Wounds* 2016; 28:317–327
- 17** Serena TE, Kushnir I, Kushnir A et al. The safety of an autologous whole blood clot product applied to full thickness dermal wounds in a porcine model for up to 18 days. *Chronic Wound Care Management and Research* 2019; 6:39–49. <https://doi.org/10.2147/CWCMR.S189836>
- 18** Red Dress. RD1 Instruction for use. <https://tinyurl.com/y36raod5> (se accedió el 29/10/20)
- 19** Heng MC, Harker J, Csathy G et al. Angiogenesis in necrotic ulcers treated with hyperbaric oxygen. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46:18–28, 30–2
- 20** Wang L, Miao X, Ali J et al. Quantification of oxygen nanobubbles in particulate matters and potential applications in remediation of anaerobic environment. *ACS Omega* 2018; 3:10624–10630. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00784>
- 21** ASTM F3163-16. Standard Guide for Classification of Cellular and/or Tissue-Based Products (CTPs) for Skin Wounds. ASTM International, 2016. <https://doi.org/10.1520/F3163-16>
- 22** Turner NJ, Badylak SF. The use of biologic scaffolds in the treatment of chronic nonhealing wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2015; 4:490–500. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0604>
- 23** Snyder RJ. Treatment of nonhealing ulcers with allografts. *Clin Dermatol* 2005; 23:388–395. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2004.07.020>
- 24** Tavis MJ, Thornton J, Danet R et al. Current status of skin substitutes. *Surg Clin North Am* 1978; 58:1233–1248. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)41688-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)41688-9)
- 25** Kantor J, Margolis DJ. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. *Br J Dermatol* 2000; 142:960–964. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03478.x>
- 26** Sheehan P, Jones P, Caselli A et al. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care* 2003; 26:1879–1882. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1879>