

Judith Martinez Lacambra

**Tratamiento de Úlceras Venosas Infectadas con Fotodinamia Daylight:
Ensayo clínico controlado aleatorizado**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Dirigida por la Dra. Alba Roca

Máster en Investigación en Ciencias de la Enfermería



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

Curso 2024-2025

Barcelona

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutora, Alba Roca, por su apoyo constante y su seguimiento tan cercano a lo largo de este proyecto. Su implicación y acompañamiento han sido clave para mantener mi motivación desde el primer día hasta la conclusión del trabajo. Gracias por tu disponibilidad, por tu mirada crítica y constructiva, y por transmitirme confianza incluso en los momentos de mayor incertidumbre. Has sido una guía imprescindible tanto a nivel académico como personal, y una fuente de inspiración para continuar aprendiendo.

A mis padres, gracias por vuestra paciencia infinita, por leeros mil versiones de este trabajo y por escuchar cada idea, duda o entusiasmo que surgía durante el proceso. Vuestro interés y apoyo han sido un pilar fundamental.

A Albert, mi pareja, gracias por estar a mi lado en los días buenos y, especialmente, en los días agotadores. Tu presencia y comprensión han hecho que este camino fuera mucho más llevadero.

También quiero agradecer profundamente a mis compañeras y compañeros de trabajo, por brindarme un apoyo incondicional en la creación de mi protocolo. Gracias por vuestras aportaciones, por creer en el proyecto y por alentarme a seguir investigando. Saber que cuento con vuestro respaldo para desarrollarlo en el futuro es una motivación enorme.

A todas y todos, gracias de corazón.

ÍNDICE DE TABLAS	5
ÍNDICE DE FIGURAS	6
ÍNDICE DE IMÁGENES	7
ÍNDICE DE ANEXOS	8
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	9
RESUMEN	10
1.INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	1
2.ANTECEDENTES	3
3.MARCO CONCEPTUAL	12
3.1. TERAPIA FOTODINÁMICA	12
3.1.1. HISTORIA DE LA TERAPIA FOTODINÁMICA	12
3.1.2. REACCIÓN FOTOFÍSICA Y FOTOQUÍMICA DE LA TERAPIA FOTODINÁMICA ANTIMICROBIANA	13
3.1.3. FOTOSENSIBILIZANTES DISPONIBLES Y SUS APLICACIONES	14
3.1.4.TERAPIA FOTODINAMICA LUZ SOLAR	15
3.1.4.1.APLICACIÓN DESCRITA EN HERIDAS/ÚLCERAS	15
3.1.4.2.TERAPIA FOTODINAMICA LUZ SOLAR EN ESPAÑA	15
3.2. ÚLCERAS DE ETIOLOGIA VENOSA	16
3.2.1. EPIDEMIOLOGÍA	16
3.2.2. FISIOPATOLOGÍA	16
3.2.3. CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD	17
3.2.4. VALORACIÓN DE LA HERIDA	18
3.2.5. TRATAMIENTO LOCAL ESTÁNDAR DE LAS ÚLCERAS VENOSAS	20
3.3. CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE CON ÚLCERAS VENOSAS	21
3.4.ABORDAGE TERAPEUTICO DEL DOLOR AL PACIENTE CON ÚLCERAS VENOSAS	22
4.HIPÓTESIS	23
5.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN PICO	23
6.OBJETIVOS	23
7.METODOLOGÍA	24
7.1.DISEÑO	24
7.2. ÁMBITO DE ESTUDIO	24
7.3.POBLACIÓN Y MUESTRA	25
7.3.1.POBLACIÓN DIANA	25
7.3.2. MUESTRA	25
7.3.3.TAMAÑO MUESTRAL	25
7.3.4.CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	26

7.4.VARIABLES DE ESTUDIO	27
7.5. ANALISIS DE DATOS	27
7.6.INSTRUMENTOS DE RECOGIDA DE DATOS	28
7.7. PLAN DE TRABAJO	30
7.7.1.DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS:.....	30
7.7.2.PLAN DE FORMACIÓN AL EQUIPO INVESTIGADOR.....	41
7.7.3. PLAN DE VISITAS	42
7.7.4. CRONOGRAMA.....	47
7.7.5. PRESUPUESTO.....	48
8.ASPECTOS ÉTICOS.....	49
9.APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS	49
10.LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	50
11.BIBLIOGRAFÍA	50
12.ANEXOS	58

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descriptores usados para la búsqueda en bases de datos y definición de términos.....	5
Tabla 2. Estrategias de búsqueda y artículos seleccionados en cada base de datos sin límite de tiempo sobre Terapia fotodinámica y úlceras	7
Tabla 3. Resultados de la búsqueda bibliográfica	9
Tabla 4. Programación de procedimientos por visitas.....	44
Tabla 5. Cronograma del ensayo clínico	47
Tabla 6. Presupuesto del ensayo clínico	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda basada en el modelo PRISMA 2020.....	8
Figura 2. Clasificación CEAP para la Enfermedad Venosa Crónica	17
Figura 3. Escala de Villalta.....	18
Figura 4. Factores que influyen en la elección del método de desbridamiento.....	33
Figura 5. Esquema del protocolo.....	46

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Marco TIMERS para manejo de heridas complejas.....	20
Imagen 2. Mapa Campus Hospital Universitari Vall d'Hebrón	25
Imagen 3. Recogida de muestras microbiológicas mediante el método punción-aspiración	38

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. PLANTILLA DE REGISTRO ELECTRONICO POR VISITA (fuente propia).....	58
ANEXO 2. ESCALA NUMÉRICA VERBAL (EN).....	61
ANEXO 3. DIARIO DEL DOLOR PARA PACIENTES (Fuente propia).....	62
ANEXO 4. ÍNDICE DE MEDIDA RESVECH 2.0	63
ANEXO 5. CUESTIONARIO CIVIQ-20.....	64
ANEXO 6. TARJETA DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE PARA FOTOGRAFIA DE HERIDAS Y REGLA PARA DIMENSIÓN (Fuente propia).....	68
ANEXO 7. ENCUADRE PARA LA TOMA DE FOTOGRAFÍAS DE HERIDAS (Fuente propia)	68
ANEXO 8. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.....	69
ANEXO 9. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	71

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ALA: Ácido Aminolevulínico

AM: Azul de metileno

BCC: Carcinoma basocelular del inglés *basal cell carcinoma*

DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud

EVA: Escala Visual Analógica

EWMA: *European Wound Management Association*

FB: *Fluorescence Biomodulation* o Biomodulación por Fluorescencia

FS: Fotosensibilizante

HTVA: Hipertensión Venosa Ambulatoria

HUVH: Hospital Universitari Vall d'Hebron

IP: Investigadora Principal

IVC: Insuficiencia Venosa Crónica

IWII: *International Wound Infection Institute*

MAL: Metilaminolevulinato o ácido metilaminolevulínico

MESH: *Medical Subject Headings*

MRSA: *Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus*

RTVA: Reflujo Venoso Patológico Ambulatorio

SF: Suero fisiológico (0,9%)

SPT: Síndrome Post-Trombótico

SVS: Sistema Venoso Superficial

TFD: Terapia fotodinámica

TFDLD: Terapia fotodinámica con luz de día

UEI: Úlcera Extremidad Inferior

UEV: Úlcera de Etiología Venosa

UPP: Úlcera por Presión

RESUMEN

Introducción

Las úlceras venosas de la extremidad inferior son lesiones crónicas de alta prevalencia en personas mayores, con una elevada tasa de infección y recurrencia. La presencia de *biofilm* bacteriano complica su curación, reduciendo la efectividad del tratamiento convencional. La terapia fotodinámica (TFD) ha mostrado eficacia antimicrobiana sin inducir resistencias. Su modalidad con luz de día (TFDLD) es indolora, ambulatoria y coste-efectiva, pero escasamente estudiada en este contexto clínico.

Objetivo:

Verificar la reducción del tiempo de curación de las úlceras venosas infectadas con cultivo bacteriológico positivo en pacientes sometidos a cura estándar de la herida y terapia fotodinámica con luz de día y su asociación a mejora de la calidad de vida.

Metodología:

Ensayo clínico aleatorizado, controlado y prospectivo que prevé la inclusión de 128 pacientes (64 por grupo), con úlceras de etiología venosa infectadas, atendidos en el Hospital Universitari Vall d'Hebron. El grupo intervención recibirá el tratamiento estándar junto con TFDLD. Se recogerán variables clínicas (dimensiones de la úlcera, dolor, signos de infección), microbiológicas (cultivo y carga bacteriana) y de calidad de vida. El análisis estadístico se realizará con JAMOVI, con un nivel de significación del 95%.

Palabras clave: úlcera venosa, terapia fotodinámica, luz de día, azul de metileno, luz azul, infección.

ABSTRACT

Introduction:

Venous leg ulcers are chronic wounds with high prevalence in older adults, often associated with high infection and recurrence rates. The presence of bacterial biofilm complicates healing and reduces the effectiveness of conventional treatment. Photodynamic therapy (PDT) has shown antimicrobial efficacy without inducing resistance. Its daylight modality (dPDT) is painless, ambulatory, and cost-effective, but remains scarcely studied in this clinical context.

Objective:

To assess the reduction in healing time of infected venous ulcers with positive bacterial cultures in patients treated with standard wound care combined with daylight photodynamic therapy (dPDT), and its association with improved quality of life.

Methodology:

Randomized, controlled, prospective clinical trial including 128 patients (64 per group) with infected venous ulcers treated at Hospital Universitari Vall d'Hebron. The intervention group will receive standard treatment combined with dPDT. Clinical variables (ulcer size, pain, signs of infection), microbiological data (bacterial culture and load), and quality of life indicators will be collected. Statistical analysis will be conducted using JAMOVI software, with a 95% confidence level.

Keywords: venous ulcer, photodynamic therapy, daylight, methylene blue, blue light, infection.

1.INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La Terapia fotodinámica (TFD) es una alternativa mínimamente invasiva para tratar lesiones cutáneas con resultados altamente efectivos¹⁻². Desde la antigüedad las reacciones fotoquímicas ya se usaban para el tratamiento de afecciones dermatológicas como el vitiligo y la psoriasis, a lo largo de la historia múltiples figuras investigaron las propiedades de los fotosensibilizantes y las reacciones celulares, obteniendo resultados prometedores para esta técnica¹⁻².

La TFD consiste en la aplicación de un fotosensibilizante (FS) en la zona a tratar, el cual penetra en los tejidos acumulándose de forma selectiva en las células diana, y posteriormente iluminarlas con la longitud de onda indicada según el FS, en dosis adecuada y en presencia de oxígeno, lo que produce su destrucción a partir de reacciones fotoquímicas que interfieren con la vía de síntesis de porfirinas, generando radicales libres que inducen la muerte celular (apoptosis/necrosis celular)¹⁻³.

Los FS son moléculas que transforman la energía lumínica en una reacción química celular. Existen múltiples tipos de FS según sus características fotoquímicas, para el tratamiento con TFD se deben tener en cuenta la capacidad de penetración sobre las membranas biológicas, la selectividad celular, el tiempo de acumulación tisular, y su eliminación prematura de las células normales. En dermatología se usan FS tópicos mayoritariamente, ya que permite su aplicación únicamente en la zona a tratar¹⁻³. Los más destacados en la bibliografía por su eficacia demostrada son el Azul de Metileno (AM), el Ácido Aminolevulínico (ALA) y el Metilaminolevulinato (MAL)^{1,3}.

La fuente de luz escogida determina la longitud de onda con la que se trabaja y en consecuencia el nivel de penetración en los tejidos que se aplicará durante el tratamiento. Dentro de las modalidades de TFD, se encuentra la Terapia fotodinámica con luz de día o *daylight* (TFDLD), la cual como su propio nombre indica, usa como fuente lumínica el espectro de luz visible al aire libre. La luz de día se compone en un 87% por espectro de luz azul, con una longitud de onda corta (400-495nm), que penetra la barrera cutánea de forma muy superficial (2mm), lo que permite trabajar con afecciones en las capas más superficiales de la piel y en áreas de tratamiento extensas, ya que a diferencia de la TFD convencional, la TFDLD es casi indolora impactando significativamente en la tolerancia y calidad de vida del paciente durante el tratamiento¹⁻³. Un aspecto importante al hacer uso de la luz de día (luz azul) es la localización geográfica, las condiciones meteorológicas y la época del año, ya que estos factores condicionaran la posibilidad de llevar a cabo la técnica. La dosis efectiva y el tiempo de exposición a la luz de día variará según la latitud y los meses del año, de este modo en Australia, América Latina y sur de Europa podrán realizar TFDLD a lo largo de todo el año. Cabe destacar que España y Portugal gozan de un intervalo entre las 10 y las 18 horas en el que la luz de día alcanza los niveles de intensidad

establecida por consenso internacional para aplicar el tratamiento con TFDLD durante todo el año³⁻⁴.

Entre las indicaciones descritas para la TFD y TFDLD para dermatología, destacan mayoritariamente patologías dermatológicas como la queratosis actínica, carcinoma escamoso *in situ*, carcinoma basocelular (BCC) superficial, enfermedad de Bowen... Pero también en otro tipo de patologías inflamatorias, fotoenvejecimiento e infecciones¹⁻⁵. En cuanto a las infecciones, han sido un campo de investigación impulsado por el creciente reto que suponen las resistencias microbianas a tratamientos sistémicos. Esto se debe a que bacterias, hongos y líquenes tienen la capacidad de crecer en ecosistemas formando biopelículas o *biofilm*, más allá de su crecimiento en forma de células planctónicas, que dada su formación bioquímica y su desarrollo de mecanismos de resistencia impiden la acción de los antibióticos y antifúngicos dificultando su eliminación⁶. Este *biofilm* lo hallamos en cerca del 80% de heridas crónicas, debido a la sobrecolonización microbiana del lecho de la herida, lo que dificulta y retrasa la curación de la misma siendo un problema⁶⁻⁸.

Las úlceras de extremidad inferior (UEI) se definen por el Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP)⁹, como aquellas lesiones espontáneas o accidentales que con su etiología pueden referirse a un proceso patológico sistémico o de la extremidad que no cicatriza en el intervalo de tiempo esperado. El mecanismo que produce la ulceración es el déficit de oxígeno en los tejidos, el cual viene provocado por distintas etiologías como la hipertensión venosa, la isquemia arterial, la neuropatía, las infecciones, etc.⁹ Entre las EUI, las úlceras de etiología venosa (UEV) son las más frecuentes¹⁰, la revisión sistemática y metaanálisis realizada por Probst et al.¹¹, mostró una prevalencia agrupada del 0,32% y una incidencia agrupada del 0,17%, otro estudio realizado en Cataluña expone que la incidencia entre 2010 y 2014 se duplica de 0,5 a 1/1.000 personas, destacando como población mayoritaria personas mayores de 65 años, llegando incluso a multiplicarse por 9 la cifra en personas mayores a 80 años¹⁰. Se definen por su origen, determinado por la presencia de insuficiencia venosa crónica (IVC), derivada de un retorno sanguíneo anormal en las venas superficiales, profundas o perforantes¹⁰. La IVC aparece como consecuencia directa de la alteración hemodinámica generado por una incompetencia de las válvulas vasculares¹⁰.

Según la *European Wound Management Association (EWMA)* clasificamos a las heridas o úlceras como complejas, a aquellas que no responden a los cuidados estandarizados basados en la evidencia científica por su difícil cicatrización, independientemente de su etiología¹². Tal y como se ha expuesto, uno de los motivos de retraso en la cicatrización, de cronificación y aumento de la complejidad del abordaje es la presencia de una infección o sobrecarga bacteriana resistente (*biofilm*), ya que este proceso retrasa la fase inflamatoria impidiendo que la herida evolucione

hacia sus siguientes fases de curación. La infección, aparte de prolongar la cicatrización, incrementa el dolor por lo que es otro ítem que aumenta la complejidad a la hora de tratar estas heridas.^{6,8-9,13}

La última guía del 2022 de la *International Wound Infection Institute (IWII)*¹⁴, establece como tratamiento estándar para el cuidado de úlceras con infección local o sistémica el conjunto ordenado de los siguientes procedimientos, tras el diagnóstico realizado a partir de los signos y síntomas por parte del personal sanitario: limpieza terapéutica de la herida, desbridamiento (si hay presencia de tejido desvitalizado), cultivo microbiológico, tratamiento antimicrobiano tópico (en casos indicados), antibióticos tópicos y tratamientos antimicrobianos (en casos indicados), cura en ambiente húmedo con apósitos (hidrogeles, hidrocoloides, alginatos, poliuretanos...). Cabe destacar, que se añadirán más o menos procedimientos en función de las características y etiología individuales de cada úlcera¹³⁻¹⁵.

Dadas las limitaciones que presenta el tratamiento estándar para curar las UEI con presencia de infección local⁷⁻⁹ y en especial por la prevalencia poblacional aumentada de las UEV, y teniendo en cuenta el impacto en la calidad de vida que comporta causado entre otras cosas por las múltiples curas sin avances y el dolor que estas provocan¹²⁻¹⁵, es interesante valorar la aplicación de nuevas técnicas basadas en la evidencia científica que puedan contribuir a mejorar los protocolos actuales. Por ello, el presente trabajo se realiza con el objetivo de verificar la reducción del tiempo de curación de las úlceras venosas infectadas con cultivo bacteriológico positivo en pacientes sometidos a cura estándar de la herida y terapia fotodinámica con luz de día y su asociación a mejora de la calidad de vida.

2.ANTECEDENTES

Para conocer los antecedentes del tema de estudio se realizó una revisión sistematizada de la literatura con el objetivo de presentar la evidencia científica disponible sobre la terapia fotodinámica con luz de día aplicada a patología infecciosa en úlceras venosas. Para llevarla a cabo se han consultado las bases de datos de PubMed, Cochrane y CINAHL. Con el propósito de dirigir la búsqueda hacia artículos relevantes se usaron los descriptores en términos libres y Medical Subject Headings (MeSH), indicados en la Tabla 1.

Se describieron los siguientes criterios de selección:

- Criterios de inclusión:
 - o Artículos que incluyan información sobre terapia fotodinámica relacionada con úlceras de extremidad inferior infectadas, incluyendo como etiologías úlceras venosas.

- Artículos que incluyan únicamente infecciones bacterianas, sin hacer distinción entre sus características microbiológicas.
- Criterios de exclusión:
 - Se rechazará cualquier tipo de artículo que hable de úlcera no cutánea o ubicada en otra localización que no sea de extremidad inferior.
 - Se rechazaran artículos que hablen de úlceras de origen oncológico
 - Se rechazaran artículos orientados a etiologías infecciosas no bacterianas (víricas, fúngicas o protozoarias)
 - Literatura gris

Tabla 1. Descriptores usados para la búsqueda en bases de datos y definición de términos

MESH	TERMINO LIBRE	DEFINICIÓN
<i>Photochemotherapy</i>	<i>“photodynamic therapy”</i>	<i>Therapy using oral or topical photosensitizing agents with subsequent exposure to light</i>
<i>Blue light</i>		<i>That portion of the electromagnetic spectrum with wavelengths between 450 to 495 nm.</i>
<i>Ulcer</i>		<i>A lesion on the surface of the skin or a mucous surface, produced by the sloughing of inflammatory necrotic tissue.</i>
<i>Varicose Ulcer</i>		<i>Skin breakdown or ulceration in the drainage area of a VARICOSE VEIN, usually in the leg.</i>
<i>Pressure Ulcer</i>		<i>An ulceration caused by prolonged pressure on the SKIN and TISSUES when one stays in one position for a long period of time, such as lying in bed. The bony areas of the body are the most frequently affected sites which become ischemic (ISCHEMIA) under sustained and constant pressure.</i>
<i>Leg Ulcer</i>		<i>Ulceration of the skin and underlying structures of the lower extremity. About 90% of the cases are due to venous insufficiency (VARICOSE ULCER), 5% to arterial disease, and the remaining 5% to other causes.</i>
<i>Skin Ulcer</i>		<i>An ULCER of the skin and underlying tissues.</i>

Fuente: Elaboración propia

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Los descriptores se han formulado en múltiples estrategias de búsqueda, añadiendo el operador booleano AND, con el fin de encontrar artículos más específicos.

Una vez obtenidos los resultados de las búsquedas, se aplicaron los siguientes filtros: *free full text*, idioma castellano e inglés. Se eliminaron los artículos duplicados y/o con información insuficiente, y se seleccionaron los que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. Tras el primer cribaje, se usó un filtro de tiempo de publicación en los últimos 5 años, y dado que únicamente se obtuvo información respecto a la terapia fotodinámica con espectro de luz azul en relación con tratamiento microbiológico, se decidió realizar otra búsqueda complementaria sin limitación en el tiempo de publicación en búsqueda de evidencia de la técnica en úlceras exclusivamente, incluyendo luz azul o TFD convencional, y el resto de etiologías de UEI, incluyendo las causadas por presión, con la finalidad de revisar toda la bibliografía existente relacionada con el objeto de estudio, permitiendo la inferencia de dicha evidencia científica a la hipótesis que se plantea en el presente estudio (Tabla 2).

Tabla 2. Estrategias de búsqueda y artículos seleccionados en cada base de datos sin límite de tiempo sobre Terapia fotodinámica y úlceras

Base de Datos	Fórmula	Resultados	Descartados	Motivo de descarte	Seleccionados
Pubmed	((blue light) AND (photodynamic therapy)) AND (ulcer)	8	7	No cumple criterios o Duplicado	1
	(photochemotherapy)) AND (varicose ulcer)	5	4	No cumple criterios o sin acceso	1
	(photochemotherapy)) AND (pressure ulcer)	4	3	No cumple criterios	1
	(photochemotherapy)) AND (leg ulcer)	7	6	No cumple criterios	1
	(photochemotherapy)) AND (skin ulcer)	21	19	No cumple criterios	2
Cochrane	photochemotherapy AND ulcer	34	34	No cumple criterios	0
CINAHL	((photochemotherapy) AND (blue light)) AND (ulcer)	5	5	Duplicados, información insuficiente o No cumple criterios	0
	((photodynamic therapy) AND (leg ulcer)	4	2	Información insuficiente	2
TOTAL	87 ARTÍCULOS		76	-	8

Fuente: Elaboración propia

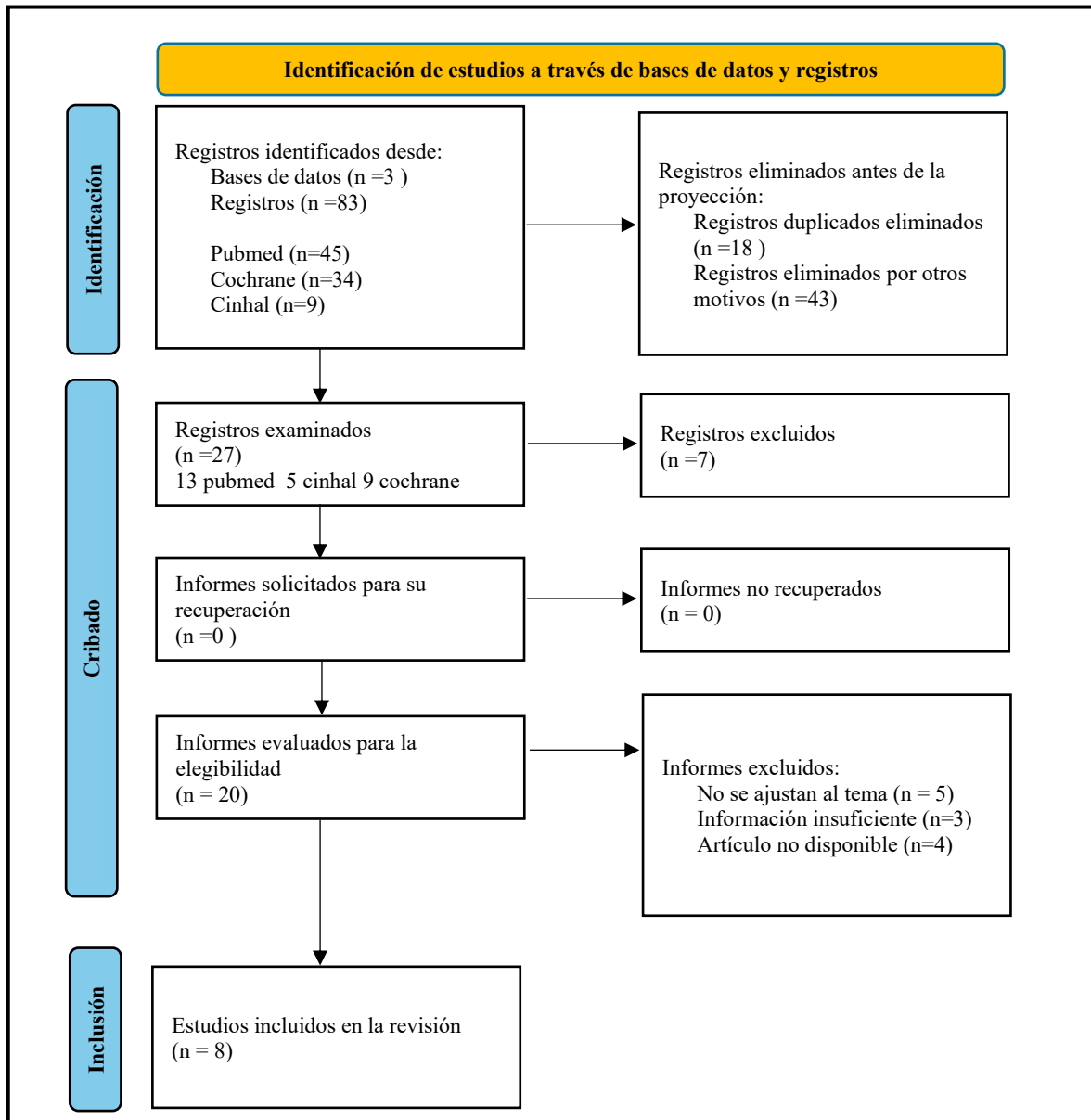
RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

Tras la lectura crítica de los artículos, se han seleccionado finalmente 8 para llevar a cabo la revisión bibliográfica. De estos, 4 son estudios de casos, 1 una revisión sistemática, 1 un estudio observacional y 2 estudios experimentales (in vivo e in vitro). Cabe destacar que los resultados obtenidos comprenden metodologías, longitudes de onda, FS, y etiologías muy heterogéneas, únicamente 5 de los 8 artículos hablan de UEV, aun así el efecto directo de la TFD en úlceras infectadas recae en la eliminación de la carga bacteriana, y de forma indirecta en la curación de estas, por lo que todos aportan información valiosa para establecer los antecedentes del trabajo. La mayoría se centraron en valorar la capacidad antimicrobiana de la TFD en las úlceras, la mitad de los estudios valoran el dolor causado por la técnica, y destacan los estudios que han trabajado con luz azul como aquellos mejor tolerados respecto a los que han usado luz roja. Las conclusiones han sido comunes para todos los artículos, han coincidido en resaltar la TFD como técnica prometedora implicada en el tratamiento de úlceras de extremidad inferior.

En el diagrama de flujo (Figura 1) se exponen los resultados obtenidos, y el proceso de selección o descarte empleado siguiendo las recomendaciones del modelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta.Analysis) ¹⁶.

Siguiendo las recomendaciones del informe PRISMA 2020¹⁶, se ha desglosado la información obtenida en la Tabla 3 incluyendo los criterios: autor, año, país, diseño del estudio, participantes, resultados y conclusiones.

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda basada en el modelo PRISMA 2020



Fuente: Elaboración propia a partir de 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.* *pBMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Tabla 3. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Autor y País	Año	Diseño	Población estudiada	Resultados	Conclusiones principales
Piksa M et al ¹⁷ Polonia	2023	Estudio experimental in vitro	Estudio in vitro, usó cultivos de úlceras de pie diabético de 10 pacientes, e identificaron en ellas 32 cepas, con 22 especies bacterianas	Aplicación de TFD con luz OLED (<i>organic light emitting diode</i>) roja (669-737nm) con AM como FS. Todas las bacterias cultivadas fueron aerobias, cada paciente presentaba entre 2-4 bacterias distintas en su cultivo, siendo las más frecuentes <i>Staphylococcus aureus</i> . Se obtuvo una reducción significativa de las bacterias grampositivas, con un 99,9% de células bacterianas muertas en los <i>Staphylococcus</i> (género aislado más común)	La TFD antimicrobiana en cepas bacterianas in vitro es altamente eficaz. Dado que la aplicación es superficial y local, supone una alternativa prometedora para los pacientes con infecciones resistentes a antibióticos o con resultados insuficientes. El uso aprobado de AM en humanos y la aplicación de longitudes de onda ya estudiadas hace que sea una terapia segura para los pacientes, permitiendo además su aplicación de forma ambulatoria. Es una terapia con potencial para reducir los costes sanitarios
Brandão MGSA et al ¹⁸ Brasil	2023	Revisión sistemática de la literatura	4 estudios de Brasil, Italia y Reino Unido comprendidos entre los años 2013 y 2018	La longitud de onda más usada fue entre 560-689nm. El FS más usado fue AM. El número de sesiones osciló entre 1 y 23 (entre 2 y 3 veces por semana). La TFD resultó en una reducción significativa de la carga bacteriana y la reparación tisular en las intervenciones respecto los grupos control. La TFD mejoró el control de la infección y fue bien tolerada por los pacientes. La tasa de amputación se vio reducida en 35 veces inferior respecto a los grupos control.	La TFD es significativamente más eficaz en úlceras de pie diabético que el tratamiento convencional (antibióticos sistémicos) Se observa una reducción significativa de la tasa de infección y mejora de la cicatrización tras la primera dosis de TFD, lo que implica una reducción exponencial de la necesidad de amputación. La TFD supone un tratamiento con mejor costo-beneficio en los servicios sanitarios. Ya hay protocolos de TFD validados por ensayos clínicos que exponen la seguridad de la terapia.
Marchelli M et al ¹⁹ Italia	2021	Serie de casos	19 pacientes con heridas crónicas de distintas patologías que no responden al tratamiento convencional, por lo que se les aplicó TFD con luz azul (EmoLED®, 400-430nm) complementariamente a la cura de la herida.	De las 19 heridas, 16 respondieron al tratamiento alcanzando estas una reepitelización media del 50% en un plazo máximo de observación de 10 semanas. Del grupo de úlceras venosas, 7 de 9 respondieron al tratamiento con una media de reepitelización del 65%. En 2 casos no hubo respuesta. Se trató de pacientes diabéticos. Las 3 úlceras postraumáticas respondieron al tratamiento con una reepitelización media del 77%. Los 3 pacientes con vasculitis respondieron al tratamiento con una reepitelización media del 43%. De las úlceras arteriales solo una respondió al tratamiento. El tratamiento fue bien tolerado por todos los pacientes y no se reportaron eventos adversos.	De todas las úlceras un 84% respondió al tratamiento durante las 10 semanas de observación, por lo que se concluye en que la TFD contribuyó significativamente al proceso de curación. La TFD con el dispositivo EmoLED® demostró ser fácil de usar y seguro.
Vernaci M et al ²⁰ Italia	2020	Serie de casos	10 pacientes con úlceras en miembros inferiores de distintas etiologías que no responden al tratamiento convencional, los cuales se deciden tratar con dos terapias fotónicas: TFD con luz azul sin FS, y biomodulación por fluorescencia (FB) (LED luz azul + FS descrito como “gel fotoconvertidor con cromóforos”). Las dos terapias fueron complementarias a tratamiento convencional y parte de la preparación del lecho de la herida. La terapia con luz azul se proporcionó con EmoLED®, 400-430nm. La terapia de biomodulación por fluorescencia se proporcionó con LumiHeal® (luz azul 410-470nm).	Todas las heridas respondieron a ambas terapias fotónicas, observando un aumento del tejido de granulación del lecho de la herida, y disminuyendo el tamaño de su superficie. Las heridas tratadas con FB alcanzaron una media de reepitelización del 51,2% . El dolor reportado fue EVA \geq 4 en los 5 pacientes de la rama FB en la primera visita. 4/5 pacientes experimentaron una reducción del dolor en un 56%, mientras que el paciente restante no notó mejoría. El dolor reportado fue EVA \geq 4, en 3 pacientes de la rama TFD luz azul en su primera visita. Los mismos pacientes experimentaron una reducción del 93% del dolor al final del periodo de tratamiento. El resto de pacientes del grupo toleraron bien la luz azul. No se reportaron eventos adversos.	Todas las heridas respondieron a ambas terapias fotónicas. La TFD con luz azul fue más fácil de administrar y mejor tolerada por los pacientes. Las terapias fotónicas pueden contribuir significativamente a la cicatrización heridas crónicas complejas.

Mosti G, et al. ²¹ Italia	2018	Estudio observacional	36 pacientes con úlceras de pierna infectadas de origen venoso o mixto, programados para un procedimiento de injerto cutáneo.	Cada paciente recibió 2 sesiones de TFD: la primera al inicio del estudio y la segunda 72 horas después. Se aplicó luz roja (630nm) con RLP068 (VULNOFAST plus) como FS. El tamaño de la úlcera fue de 60 ± 25 cm.2. La duración de la úlcera fue de 13 ± 6 meses. Todas las úlceras estaban infectadas, se observaron signos clínicos de biopelícula en 23 úlceras. Las especies bacterianas más comunes en las muestras de hisopado fueron grampositivas. Al final del segundo tratamiento, la carga bacteriana era cercana a cero en todas las úlceras excepto dos. El dolor intolerable durante el primer tratamiento, requirió la interrupción inmediata de 4 pacientes. En 13 pacientes, el dolor permaneció sin cambios durante el tratamiento, y en 19 aumentó ligeramente, pero permaneció en un rango tolerable. El dolor basal disminuyó en el día cuatro probablemente debido al control de la infección	Representa un procedimiento prometedor para el tratamiento de heridas, eficaz para controlar la carga bacteriana con tan solo dos aplicaciones en un período de 72 horas. Esto permitió, en este estudio, realizar injertos de piel en pacientes crónicos con úlceras infectadas. Se demostró su eficacia sin añadir antibióticos sistémicos ni antisépticos locales
Aspiroz C et al. ²² España	2017	Caso clínico	Caso 1: mujer de 76 años con úlcera varicosa crónica de grado IV en extremidad inferior derecha con infección por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Fusarium</i> spp. Caso 2: mujer de 38 años trasplantada de riñón y páncreas, con quemaduras simétricas en zona gemelar infectadas con <i>Corynebacterium striatum</i> y <i>Fusarium oxysporum</i>	Caso 1: Tras tratamiento con desbridamiento quirúrgico y antibióticos sistémicos endovenosos varios, la evolución de la úlcera fue tórpida y con múltiples complicaciones por lo que se procede al uso de TFD. TFD con luz roja (lámpara Aktelite®, 630nm) + AM 1% semana 1 (3/semana), 2 y 3 (2/semana), y TFDLD bisemanales durante 6 meses hasta curación total. Durante el seguimiento tardío apareció en el cultivo MRSA, y se añadió al tratamiento con TFDLD, mupirocina tópica, desapareciendo al siguiente control microbiológico. Caso 2: La paciente fue tratada inicialmente con antibiotioterapia durante una semana y se inició TFD con el mismo protocolo expuesto en el Caso 1. A las 8 semanas el cultivo se negativizó para bacterias y hongos. A los dos meses se evidenció cicatrización en la pierna derecha, mientras que en la izquierda se aisló MRSA, reiniciando la TFD con mupirocina tópica entre sesiones. Al tercer mes, las dos lesiones se encontraban cicatrizadas.	La TFD con AM resultó eficaz para las dos úlceras tórpidas sobreinfectadas con bacterias de difícil tratamiento, en cuanto a reducción de la carga bacteriana y promover la cicatrización. La TFD antimicrobiana puede constituir una terapia adyuvante segura, sencilla, y económica, exenta de crear resistencias microbiológicas, de amplio espectro y puede tener efecto frente al <i>biofilm</i> . La TFD evita terapias agresivas para la microbiota y no tiene interacciones, por lo que puede ser especialmente útil para pacientes inmunosuprimidos, diabéticos y ancianos polimedicados. El AM es seguro, barato, de fácil disponibilidad en el ambiente hospitalario, de uso tópico o endovenoso testado y con contraindicaciones definidas. Los pacientes no reportaron dolor durante el tratamiento con TFD ni TFDLD, únicamente reportaron molestias relacionadas con el tinte azul del AM en la piel y la orina.
Lanzafame RJ et al. ²³ New York	2013	Estudio experimental in vivo (en ratones)	Se crearon úlceras por presión (UPP) en 40 ratones y se infectaron con <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la metilina (MRSA)	Aplicación de TFD con luz azul (455nm) con compuesto Colageno-flavina fotoactivado (PCF en inglés) Reducción estadísticamente significativa de los recuentos bacterianos 24h después del tratamiento. La reducción de carga bacteriana con un tratamiento único fue de 2log, mientras que el tratamiento múltiple aumentó el porcentaje de éxito. Los efectos antimicrobianos persistieron tras la última terapia en el cultivo de 7 días post.	Las PCF reducen significativamente la contaminación bacteriana y su efecto aumenta con los tratamientos sucesivos. La TFD es una opción terapéutica emergente para un amplio tratamiento de patógenos incluyendo bacterias y virus. Se ha demostrado que tanto la luz azul como la luz ultravioleta presenta capacidad antimicrobiana. La aplicación de TFD luz azul presenta una aplicabilidad limitada dado su penetración superficial, lo que provoca una actividad antimicrobiana heterogénea
Devirgilis V et al. ²⁴ Italia	2011	Caso clínico	Mujer de 79 años con úlcera venosa crónica infectada con <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Enterococcus faecalis</i> que no responde a antibiotioterapia.	TFD con luz roja (lámpara Aktelite®, 630nm) + MAL como FS. El tratamiento fue bien tolerado por el paciente, reportó dolor leve que no requirió anestesia tópica. Se realizó 1 ciclo semanal durante 4 semanas.	Se observa una mejora clínica significativa tras el último ciclo de TFD, apoyado por la negativización de los cultivos microbiológicos obtenidos de la herida. El paciente reportó molestias leves, tratamiento bien tolerado. Dada la eficacia en el paciente, se puede afirmar que MAL puede inactivar mediante fototerapia bacterias grampositivo que colonizan úlceras cutáneas de pacientes inmunocompetentes. La TFD puede participar en la cicatrización de heridas mejorando la reepitelización, granulación y organización del colágeno.

Fuente: Elaboración propia

El conjunto de evidencias analizado confirma que la TFD, ya sea con luz roja convencional o con el espectro azul de la modalidad luz de día (TFDL), constituye una alternativa antimicrobiana prometedora y bien tolerada para las úlceras de extremidad inferior con infección local. La reducción significativa de la carga bacteriana descrita en cultivos in vitro e in vivo, así como en pacientes con úlceras venosas, diabéticas o por presión, respalda su potencial para acortar los plazos de cicatrización y disminuir la necesidad de antibióticos sistémicos¹⁷⁻²⁴.

Estudios que emplearon luz roja, demostraron una eliminación casi completa de la biopelícula tras una o dos sesiones^{17,21}. Dichas investigaciones evidenciaron profundidades de acción superiores y la capacidad de erradicar cepas resistentes grampositivo como *Staphylococcus aureus*^{17-18,21}. Sin embargo, la tolerancia fue variable: hasta un 11 % de los pacientes requirieron interrupción temporal por dolor agudo durante la irradiación²¹.

Por el contrario, los trabajos que utilizaron luz azul (400-430 nm), reportaron niveles comparables de reducción microbiana con las de la luz roja, aunque con una experiencia subjetiva de dolor mínima o inexistente, lo que se tradujo en mayor adherencia terapéutica^{19-20,23}. En el modelo murino infectado, demostró que úlceras por presión colonizadas con *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) redujeron significativamente a las 24h de la primera aplicación de TFD, y el porcentaje aún se vio aumentado con la sucesión de ciclos²³. En humanos con úlceras de extremidad inferior con distintas etiologías, la aplicación de luz azul obtuvo de nuevo resultados prometedores con una tasa de curación elevada, y, en algunos casos, tasas de cicatrización superiores, reportando una tolerancia positiva, carente de dolor o con leves molestias por parte de los pacientes, y pudiendo establecer una relación causal entre la TFD con luz azul y la participación en el proceso de cicatrización de la herida¹⁹⁻²⁰. Por tanto, la luz azul ofrece la ventaja de causar un dolor mínimo o inexistente debido a su baja penetración tisular, lo que también evidencia que para eliminar bacterias superficiales en las úlceras no es imprescindible el uso de luz con mayor longitud de onda, siendo una muy buena opción para tratarlas, prometiendo una mayor facilidad a la adherencia por parte del paciente por su mejor tolerancia.

Cabe destacar que para lograr la eficacia de la terapia fotodinámica, el FS seleccionado tiene un papel fundamental, ya que según el tipo de bacteria diana (grampositivo o gramnegativo), poseen características bioquímicas distintas y no todos logran cruzar la membrana y destruir la célula^{17-19,23}. Respecto a tratamiento en úlceras con carga bacteriana, la bibliografía expone una clara preferencia por el Azul de metileno tóxico como FS, siendo este altamente eficaz con bacterias grampositivas, y capaz de eliminar bacterias gramnegativas por encima de otros FS debido a su carga catiónica^{17-18,21}. Teniendo en cuenta la problemática con las resistencias antibióticas, y la dificultad añadida que tienen otros FS en traspasar las membranas de las bacterias gramnegativas, es importante valorar la eficacia de estos frente a los dos grupos celulares. Los autores lo describen

como seguro, de fácil disponibilidad, de bajo coste y con posibilidad de uso tanto tópico como endovenoso^{18,22}. Actualmente un gran porcentaje poblacional sufre o sufrirá UEV, y los recursos de los que dispone la población son una variable a tener en cuenta para que el tratamiento sea accesible para todos, es por eso, que a parte de sus características fotoquímicas, el AM se convierte en un FS de alto potencial y valor para el tratamiento de esta dolencia.

En cuanto a TFDLD relacionada con úlceras, aún hay poco descrito, aunque, un estudio de casos con dos úlceras etiológicamente distintas (venosa y quemadura), a las que aplicó, tras el fracaso de la terapia antibiótica sistémica, un protocolo combinado de TFD convencional con luz roja durante las tres primeras semanas y posteriormente, TFDLD bisemanal durante los siguientes controles de forma ambulatoria con azul de metileno 1% tópico, obteniendo resultados de cicatrización total en ambos casos, sin ningún evento adverso²². Esta eficacia combinada podría explicarse por un efecto sinérgico de diferentes longitudes de onda en la eliminación bacteriana y en la estimulación directa de mecanismos fisiológicos relacionados con la reparación tisular, como la activación de fibroblastos y la modulación de la respuesta inflamatoria local. A pesar de los resultados de eficacia, evidenciados de forma significativa en la bibliografía mencionada, cabe destacar que por ahora son un impulso a seguir desarrollando estudios con una mayor muestra que permita extrapolar los resultados a un contexto clínico actual.

La escasez de información sobre TFDLD pone de manifiesto lo reciente que es la técnica, y la temporalidad de publicación de los artículos empleados refuerza la necesidad de ahondar en la temática del presente trabajo, dado su aplicabilidad y relevancia clínica. Es por la evidencia demostrada de la TFD convencional con luz roja, y posteriormente con luz azul en el tratamiento de úlceras de extremidad inferior con presencia de carga bacteriana, y la falta de bibliografía in vivo con TFDLD, siendo esta última, una terapia de bajo coste, de capacidad de tratamiento ambulatorio y con reportes de alta tolerancia y bajo dolor por parte de los pacientes, la que motiva la temática del presente trabajo con la intención de comparar la eficiencia del tratamiento estándar frente a la combinación del mismo con terapia fotodinámica con luz de día en úlceras venosas de extremidad inferior con presencia de carga bacteriana resistente a antibióticos.

3.MARCO CONCEPTUAL

3.1. TERAPIA FOTODINÁMICA

3.1.1. HISTORIA DE LA TERAPIA FOTODINÁMICA

A lo largo de la historia, la luz se ha utilizado como tratamiento en diversas culturas, práctica también conocida como helioterapia. En la antigua Grecia se usaba como método de restauración de la salud, los egipcios, chinos e indios también aplicaban los beneficios de la luz solar combinada con la aplicación o ingesta de tintes y plantas con el fin de tratar y curar enfermedades como el raquitismo, el vitíligo y la psicosis^{1,25}.

A finales del siglo XVIII y principios del siglo XIX la luz se empezó a usar en Francia como tratamiento para patologías como el escorbuto, la psoriasis, la tuberculosis, el reumatismo, la parálisis y la debilidad muscular. Con la llegada del siglo XX se descubrieron las propiedades bactericidas de la luz ultravioleta en combinación con la adicrina, lo que supuso un tratamiento revolucionario para las infecciones y la fototerapia se popularizó^{1,25-26}.

Niels Finsen, Oscar Raab y Hermann Von Tappeiner dedicaron sus investigaciones a profundizar en los efectos y funcionamiento de la fototerapia de la época, obteniendo resultados prometedores, probando nuevas aplicaciones y comprobando su seguridad^{1, 25-26}. Tappeiner introdujo en 1904 el término de terapia “fotodinámica” o terapia dependiente de la luz para describir las reacciones químicas consumidoras de oxígeno inducidas por fotosensibilización, y en 1913 el alemán Friedrich Meyer-Betz informó de la selectividad de las hematoporfirinas hacia las células cancerosas, y la efectividad de su destrucción tras irradiar la piel con luz, lo que significó un gran avance y apertura de las líneas de investigación posterior para el diagnóstico y tratamiento de tumores con TFD^{3, 25-26}.

En los años siguientes múltiples autores, investigaron y experimentaron tanto in vitro como in vivo con la técnica y los FS en el campo de la oncología obteniendo resultados significativos muy favorables entre los años 1942 y 1975, pero dado los efectos fototóxicos de larga duración, se inició la búsqueda de nuevos FS^{3,25}. En Estados Unidos durante el año 1999 se hallaron usos de TFD en oftalmología y se produjo un gran hallazgo en dermatología con su aplicación en queratosis actínicas, su tratamiento combinado con ácido 5-aminolevulinico (ALA) y metilaminolevulinato (MAL) como FS resultó revolucionario hasta la fecha actual. En 2007 la TFD ganó importancia no solo en oncología y dermatología sino que añadió en su lista la microbiología, la combinación de distintos FS con distintos espectros lumínicos dio como resultado efectos antimicrobianos de elevada eficacia²⁵. A pesar de todos los avances descritos, la TFD se sigue considerando una terapia emergente y de reciente estudio, por lo que a fecha actual aún presenta un gran número de líneas de investigación pendientes de desarrollo^{1,3, 25-26}.

3.1.2. REACCIÓN FOTOFÍSICA Y FOTOQUÍMICA DE LA TERAPIA FOTODINÁMICA ANTIMICROBIANA

El flujo de fotones provenientes de la luz solar no únicamente participa en procesos naturales como la fotosíntesis bacteriana y vegetal, sino que también induce otros procesos fotofísicos y fotoquímicos. El término fotosensibilización se refiere al proceso mediante el cual ocurre una alteración fotoquímica o fotofísica en una entidad molecular como resultado de la absorción inicial de radiación por otra entidad molecular llamada fotosensibilizador⁶.

La técnica de la TFD combina tres elementos: el fotosensibilizante, la luz y el oxígeno. El proceso fotoquímico comienza con la administración del FS, que se acumula selectivamente en el tejido afectado^{3,27}. Una vez que el FS se ha acumulado en concentraciones adecuadas, se administra luz de una longitud de onda específica sobre el área afectada. Cuando la luz incide sobre el FS, este absorbe fotones y entra en un estado excitado, que lo hace interactuar con el oxígeno presente en los tejidos^{3,6,17,27}. Esta interacción produce especies reactivas de oxígeno (ROS) y oxígeno molecular, su combinación genera estrés oxidativo liberando radicales libres (OH) en las células patógenas, que produce en última instancia muerte celular (apoptosis). A diferencia del tejido humano normal, las células anormales se caracterizan por una mayor sensibilidad al estrés oxidativo^{17,27}.

3.1.3. FOTSENSIBILIZANTES DISPONIBLES Y SUS APLICACIONES

Los fotosensibilizantes son moléculas capaces de absorber fotones en el rango visible o ultravioleta y transferir esta energía, en presencia de oxígeno molecular, para generar especies reactivas de oxígeno (ROS), como oxígeno singlete (1O_2) o radicales libres^{6,27-29}. Entre las principales familias de FS que se usan para TFD se encuentran las porfirinas y clorinas, ampliamente utilizadas en terapia fotodinámica y en celdas solares sensibilizadas por colorante⁶, y los sistemas supramoleculares, que integran unidades fotosensibilizantes en estructuras más complejas para mejorar la selectividad, solubilidad y eficiencia terapéutica en contextos biomédicos como el tratamiento del cáncer y las infecciones bacterianas⁶.

En concreto, los FS para aplicaciones antimicrobianas no necesitan absorber luz en la “ventana fototerapéutica” (rango específico del espectro electromagnético, comprendido aproximadamente entre 650 y 1300 nm), como en el caso de los FS anticancerígenos, ya que la naturaleza superficial de las infecciones y contaminaciones microbianas no requiere una penetración profunda de la luz, siendo también muy eficientes las moléculas FS que absorben luz azul⁶. Cabe destacar que la porosidad de la pared externa de las bacterias Gram (+), ubicada fuera de la membrana citoplasmática, permite el paso fotosensibilizadores supramoleculares. Por contra, las bacterias Gram (-) poseen una membrana externa adicional, asimétrica y altamente organizada, a la cual los componentes como porinas, lipopolisacáridos y lipoproteínas le confieren una alta densidad de carga negativa⁶. Esta barrera extralimita la permeabilidad celular, permitiendo el paso únicamente de moléculas pequeñas, dificultando la eficacia de ciertos FS. Las bacterias Gram (+) por tanto, son las más susceptibles a la terapia fotodinámica antimicrobiana⁶.

El azul de metileno es un fármaco aprobado por la FDA que se utiliza para tratar el envenenamiento por cianuro, el envenenamiento por monóxido de carbono y la metahemoglobinemia, aparte de ello se ha demostrado su capacidad como FS prometedor para la

terapia fotodinámica. No solo funciona como un FS bajo exposición a la luz, sino que también se dirige a las mitocondrias disfuncionales de las células, generando oxígeno singlete en altas cantidades lo que conduce las células a la apoptosis³⁰. Su aplicación para TFD en dermatología es tópica, se suele usar en su forma diluida al 1%, y más allá de su capacidad de tinción, se considera una sustancia segura sin riesgos de toxicidad, corrosión o irritación en contacto con la piel³¹.

3.1.4.TERAPIA FOTODINAMICA LUZ SOLAR

La terapia fotodinámica con luz de día (Terapia fotodinámica *daylight*) es una variante simplificada de la fototerapia convencional en la que, tras la aplicación de un fotosensibilizante tópico, la activación se realiza con luz natural continua, siendo una técnica fotodinámica catalogada como poco dolorosa o indolora, por lo que permite tratar zonas de mayor extensión, además elimina la necesidad de lámparas específicas o salas oscuras^{1-3,32}.

En España, la ficha técnica incluye como indicaciones de TFDLD las queratosis actínicas no hiperqueratósicas ni pigmentadas (Grados I-II), la enfermedad de Bowen y el carcinoma basocelular superficial, siempre que el diámetro de la lesión no supere 2 cm¹⁻⁵.

3.1.4.1.APLICACIÓN DESCRITA EN HERIDAS/ÚLCERAS

Aunque la TDFLD nació en dermatología oncológica, diversos autores han explorado su potencial en heridas crónicas. Series piloto con luz roja convencional, y luz azul han mostrado reducción significativa de la carga bacteriana y aceleración de la cicatrización en úlceras venosas infectadas, úlceras de pie diabético y úlceras por presión, sin eventos adversos graves^{19-20,33}. Estudios recientes con azul de metileno y TFDLD sugieren resultados similares, proponiendo su uso como coadyuvante cuando la carga microbiana o el *biofilm* limitan la evolución^{19-20,24}. No obstante, los datos aún son escasos, heterogéneos y derivados de muestras pequeñas, por lo que se requieren ensayos controlados que confirmen eficacia y establezcan protocolos de dosificación específicos para úlceras.

3.1.4.2.TERAPIA FOTODINAMICA LUZ SOLAR EN ESPAÑA

España figura entre los países europeos con mayor implantación clínica de la TFDLD gracias a su climatología favorable y a la publicación, en 2015, de un consenso hispano-portugués que estandarizó la técnica y difundió un protocolo adaptado a latitudes mediterráneas^{4,34}. Un número creciente de servicios de dermatología hospitalarios (Clínica Universidad de Navarra, Hospital Universitario La Luz, Hospital La Paz, entre otros) ofrecen TFDLD para queratosis actínicas de

campo extenso y carcinoma basocelular superficial; su uso en heridas crónicas se limita a proyectos de investigación en unidades de úlceras complejas y aún no forma parte de las guías nacionales de práctica clínica³⁵.

3.2. ÚLCERAS DE ETIOLOGÍA VENOSA

3.2.1. EPIDEMIOLOGÍA

Las úlceras de etiología venosa (UEV) constituyen la forma más prevalente de las úlceras de la extremidad inferior, concentrando el 75-80 % de los casos y mostrando una incidencia de 2-5/1000 personas-año. Su prevalencia global oscila entre 0,5 % y 0,8 %, pero se eleva al 3-5 % en la población \geq 65 años, segmento que en España, según el Instituto Nacional de Estadística, en 2024, representaba el 20,42 % de la ciudadanía y en el que las mujeres superan a los varones en un 30,5 %, lo que anticipa un incremento adicional de UEV³⁶⁻³⁹. En cuanto al curso clínico, la duración media de la lesión varía de 9 semanas a 31,6 meses (mediana de 22 meses), con una superficie afectada de 5-20 cm² en el 64,8 % de los pacientes³⁸. La recurrencia también es elevada: la media de reaparición se sitúa en 42 semanas, con tasas acumuladas del 22 % a los 3 meses, 39 % a los 6 meses, 57 % al año, 73 % a los 2 años y 78 % a los 3 años³⁸. Estos datos epidemiológicos están sujetos a sesgos derivados de la falta de un código diagnóstico uniforme para las UEI y del uso impreciso del término “úlceras mixtas”; por ello, se recomienda aplicar sistemáticamente las cifras citadas para evaluar la carga real de la UEV y planificar recursos asistenciales³⁶⁻³⁸.

3.2.2. FISIOPATOLOGÍA

La UEV representa la fase clínica terminal de una hipertensión venosa ambulatoria (HTVA) que se ha mantenido durante años sin un control adecuado³⁶. Esta HTVA surge directamente del reflujo venoso patológico ambulatorio (RVPA) causado por una incompetencia valvular: bien primaria o idiopática, o bien secundaria al síndrome post-trombótico (SPT) tras una trombosis venosa profunda^{36,40}. En ambos casos, la presión excesiva se transmite a todo el eje venoso y desencadena dos procesos concomitantes³⁶.

En el sistema venoso superficial se dilatan los plexos de las venas safenas interna y externa y los vasos dérmicos de pequeño calibre; aparecen así varices, telangiectasias y venas reticulares. Al mismo tiempo, en los tejidos cutáneos de la pierna la presión sostenida pone en marcha una secuencia inflamatoria microvascular^{36,39}. Si la HTVA es breve, estos cambios son reversibles; pero cuando se cronifica se vuelve irreversible y daña la microcirculación capilar-venular. La cascada evoluciona de la adhesión leucocitaria al endotelio y el aumento de la permeabilidad capilar a la extravasación de hematíes y leucocitos, la generación de radicales libres y, finalmente,

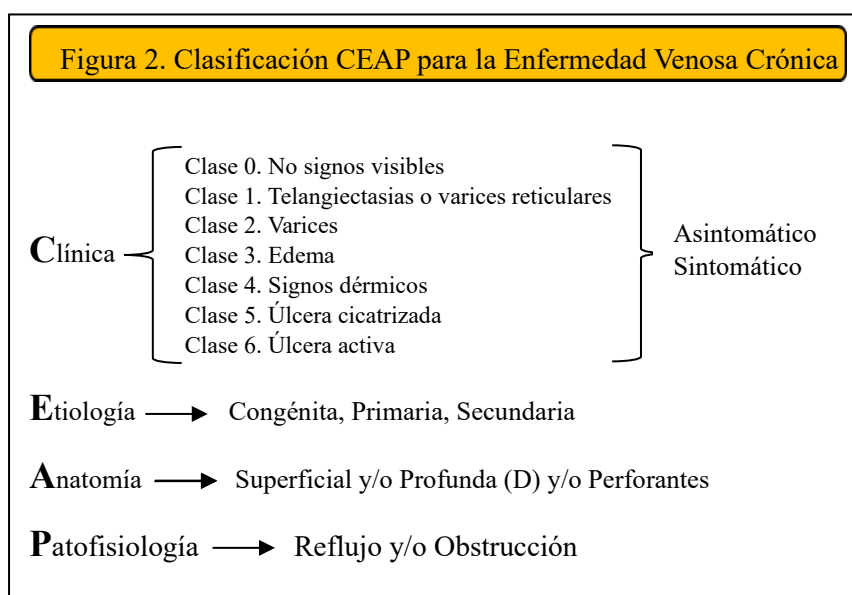
el infarto cutáneo que origina la úlcera. Este deterioro progresa con mayor rapidez en las HTVA secundarias (SPT) que en las primarias³⁶.

El cuadro se agrava con factores como sexo femenino, multiparidad, edad avanzada, ortostatismo prolongado, sedentarismo, obesidad, estreñimiento crónico o antecedentes de flebitis, cirugía mayor y trombosis venosa profunda³⁹⁻⁴⁰. Clínicamente, la lesión se sitúa casi siempre en el tercio distal de la pierna, sobre todo en la cara medial, y se presenta como una úlcera amplia, de bordes irregulares y lecho cubierto de fibrina amarillenta, habitualmente poco dolorosa salvo si se infecta. La piel circundante muestra signos típicos de insuficiencia venosa (dermatitis ocre, hiperqueratosis y atrofia blanca), que confirman la cronicidad del proceso⁴¹.

3.2.3. CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD

Disponer de un sistema estandarizado para clasificar la IVC y, en particular, las UEV, es básico para evaluar heridas, seleccionar tratamientos y estimar el pronóstico. A lo largo de las últimas cuatro décadas se han propuesto diversas escalas; sin embargo, la combinación de la clasificación CEAP (*Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology*), el *Venous Clinical Severity Score* (rVCSS) y la escala de Villalta constituye hoy el estándar de referencia^{9,36,39-40}.

La escala CEAP (Figura 2) se introdujo en 1994, se revisó en 2004 y, de nuevo, en 2019³⁶. Esta última actualización añadió la recurrencia y la presencia de flebectasias dentro de la subclasificación clínica. Cuanto más avanza la IVC por la escala, mayor es el riesgo de desarrollar o reaparecer úlceras previas^{9,36,39-40}.



Adaptado de: Miquel Abbad C, et al. Guía de práctica clínica en enfermedad venosa crónica del Capítulo de Flebología y Linfología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul. *Angiología*. 2016;68(1):55-62.

Para cuantificar la repercusión clínica día a día, el Venous Clinical Severity Score asigna puntuaciones a 10 ítems, incluidos dolor, edema, pigmentación y presencia de úlcera. Esta métrica facilita el seguimiento de la respuesta al tratamiento y permite comparar resultados entre estudios con buena reproducibilidad inter- e intraobservador^{9, 36}.

En los pacientes cuyo trastorno venoso es secundario a SPT, la escala de Villalta (Figura 3) se considera la herramienta de elección. Evalúa síntomas (dolor, calambres, parestesias) y signos (edema, hiperpigmentación, induración, úlcera), generando una puntuación total que lo clasifica como leve, moderado o grave, y se correlaciona estrechamente con la calidad de vida y los desenlaces terapéuticos^{9,36, 40}.

Figura 3. Escala de Villalta

ESCALA DE VILLALTA Síntomas y Signos Clínicos				
Síntomas	Ninguno	Leve	Moderado	Grave
Dolor	0	1	2	3
Calambres	0	1	2	3
Pesadez	0	1	2	3
Parestesias	0	1	2	3
Prurito	0	1	2	3
Signos	Ninguno	Leve	Moderado	Grave
Edema pretibial	0	1	2	3
Induración de la piel	0	1	2	3
Hiperpigmentación	0	1	2	3
Enrojecimiento	0	1	2	3
Ectasia venosa	0	1	2	3
Dolor al presionar la pantorrilla	0	1	2	3

Adaptado de: Marinello Roura J, Verdú Soriano J, coordinators. Conferencia nacional de consenso sobre las úlceras de la extremidad inferior (C.O.N.U.E.I.). Documento de consenso 2018. 2nd ed. Madrid: Ergon; 2018

Por tanto, la combinación de estas tres herramientas ofrece una caracterización completa y reproducible de la gravedad de las úlceras venosas, favoreciendo tanto la práctica clínica como la investigación.

3.2.4. VALORACIÓN DE LA HERIDA

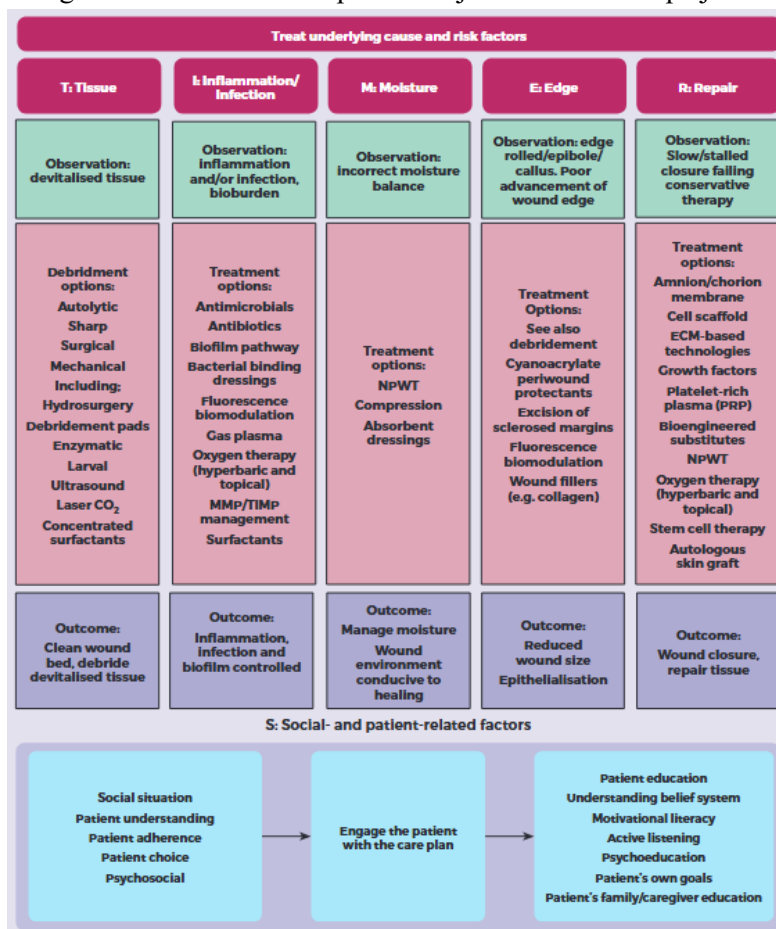
La valoración integral comienza con una historia clínica detallada³⁶. Deben explorarse los antecedentes de trombosis venosa profunda, cirugías previas, episodios anteriores de úlcera y

factores que agravan la insuficiencia venosa (obesidad, inmovilidad, tabaquismo, embarazos múltiples)^{9,36}. También es esencial registrar comorbilidades que enlentecen la cicatrización (diabetes, insuficiencia cardíaca, vasculopatía periférica, artritis), la medicación actual (anticoagulantes, corticoides, inmunosupresores) y los factores psicosociales que puedan afectar la adherencia (dolor, soporte familiar, acceso a curas)³⁶.

En la valoración moderna de heridas crónicas se partía del acrónimo TIME (T = tejido, I = infección-inflamación, M = humedad, E = bordes)⁴¹. Sin embargo, el consenso internacional publicado en *Journal of Wound Care* en 2019 amplió el modelo al incorporar dos dimensiones adicionales: R (regeneración-reparación) y S (factores sistémicos y sociales), dando lugar al marco TIMERS (Imagen 1)⁴¹. Esta actualización respondió a la necesidad de evaluar no solo el lecho ulceroso sino también la capacidad intrínseca del tejido para cicatrizar y las barreras del paciente que pueden frenar el proceso⁴¹.

Si el área de la úlcera no disminuye al menos un 40-50 % tras cuatro semanas de cuidados estándar (compresión adecuada, apósitos basados en la humedad y control de la biocarga), la herida se cataloga como difícil de curar y se recomienda reevaluar la etiología o derivar a una unidad especializada⁴¹.

Imagen 1. Marco TIMERS para manejo de heridas complejas



Fuente: 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;28(Suppl 3a):S1–S50.

3.2.5. TRATAMIENTO LOCAL ESTÁNDAR DE LAS ÚLCERAS VENOSAS

El tratamiento estándar de la úlcera venosa se estructura siguiendo la secuencia TIMERS, de modo que cada paso controla un obstáculo distinto en la cicatrización. Para comenzar, la limpieza del lecho debe realizarse en todas las curas con suero fisiológico o agua estéril, aplicando una presión de arrastre; los antisépticos tópicos solo se reservan para momentos concretos (antes o después del desbridamiento, biopsia o cultivo), porque su uso rutinario resulta citotóxico para granulocitos, fibroblastos y tejido de granulación^{9,41}.

A continuación se procede al desbridamiento, que puede ser quirúrgico o cortante si existe abundante tejido necrótico; mecánico o hidroquirúrgico cuando se requiere retirar biopelícula; enzimático con colagenasas si el paciente no tolera métodos cortantes, o autolítico con hidrogeles y apósitos oclusivos en el ámbito ambulatorio^{9,39,41}. El objetivo es eliminar barreras físicas y reducir la carga bacteriana para reiniciar la cicatrización.

El tercer paso aborda la infección-inflamación. Las úlceras crónicas están siempre colonizadas, pero solo necesitan tratamiento cuando presentan signos clínicos de infección local o celulitis. Entonces se realiza un cultivo, se aplica un apósito antimicrobiano durante 10-14 días y, si existe repercusión sistémica, se pauta antibiótico sistémico. El desbridamiento en serie y la irrigación vigorosa ayudan a romper la biopelícula^{9,41}.

El cuidado de la piel periulceral es esencial para evitar maceración y eczema venoso. Se utilizan películas barrera acrílicas o cremas de óxido de zinc, y corticoides tópicos de baja potencia en caso de dermatitis. Se debe ajustar la frecuencia de las curas en base a la capacidad de absorción del apósito, para impedir que la humedad deteriore la piel sana^{9,41}.

La selección del apósito se basa en el volumen de exudado y la condición del lecho. El apósito ideal absorbe el exudado, minimiza el trauma al retirarlo y no induce alergias; si en 2-4 semanas la lesión no progresa, debe revalorarse la etiología y plantear terapias avanzadas^{9,39}.

Por último, la terapia compresiva constituye la piedra angular del manejo de la insuficiencia venosa^{9, 36,38-39}. Antes de instaurarla se verifica que el paciente presente un índice tobillo-brazo $\geq 0,8$; con valores entre 0,6 y 0,8 se reduce la presión, y por debajo de 0,6 se remite a valoración vascular especializada^{9,36,38}. La terapia de compresión cumple distintas funciones en las UEV: aproximan las válvulas venosas, refuerzan la bomba muscular, favorecen el retorno sanguíneo, reducen el edema y aceleran la cicatrización; además disminuyen las recidivas y mejoran la calidad de vida³⁸. Para obtener estos beneficios, la compresión debe indicarse adecuadamente, aplicarse por personal entrenado y revisarse con regularidad^{9,36,38}.

3.3. CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE CON ÚLCERAS VENOSAS

La salud, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), no se limita a la ausencia de patología: desde 1948 se describe como un estado completo de bienestar físico, mental y social, y en 1994 la OMS amplió el concepto al definir la calidad de vida como la percepción que un individuo tiene de su lugar en el mundo, condicionada por la cultura, el sistema de valores y sus propias metas, expectativas y preocupaciones⁴². De esta visión integral nació el término «calidad de vida relacionada con la salud» (CVRS), entendido como el valor que una persona confiere a la duración de su vida cuando experimenta limitaciones físicas, psicológicas o sociales, además de la pérdida de oportunidades, ocasionadas por la enfermedad, sus secuelas, el tratamiento o las políticas sanitarias^{36,38,42}.

En las úlceras venosas de la extremidad inferior, la CVRS se ve afectada de forma especialmente intensa: el dolor persistente, el exudado maloliente, la ruptura del sueño, la dependencia para los cuidados, la disminución de la movilidad y el estigma social deterioran tanto el bienestar físico

como el emocional, y cuanto más tiempo persiste la lesión, mayor es su impacto. Varios estudios confirman que una peor CVRS se correlaciona con un tamaño de herida mayor, inflamación mantenida, dolor intenso y tiempos de cicatrización más prolongados; por el contrario, controlar el dolor, reducir el área ulcerosa y prevenir amputaciones se asocia a mejoras significativas del bienestar percibido⁴².

Para objetivar el alcance real de estos efectos y comprobar si las intervenciones logran un beneficio tangible para el enfermo, se aconseja incorporar de forma protocolaria la medición de la CVRS en la historia clínica desde la primera visita³⁶. Los cuestionarios genéricos como SF-36, SF-12, NHP, EuroQoL-5D o SIP permiten comparar el estado del paciente con la población general, pero resultan poco sensibles a los matices de la patología venosa; por ello se prefieren instrumentos específicos, particularmente el CIVIQ-20 y el *Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire* (CCVUQ-e), ambos validados al español y dotados de alta fiabilidad y sensibilidad para detectar cambios clínicamente relevantes. Incorporar de manera sistemática esta valoración ayuda a revelar barreras invisibles como el dolor infratratado, la ansiedad o el aislamiento, orienta ajustes terapéuticos y sustenta la indicación de terapias avanzadas cuando la mejoría clínica no se traduce en un aumento paralelo del bienestar, colocando así al paciente en el centro de la estrategia de atención integral de la úlcera venosa^{36,42}.

3.4.ABORDAJE TERAPEUTICO DEL DOLOR AL PACIENTE CON ÚLCERAS VENOSAS

El dolor es un síntoma altamente prevalente en las úlceras venosas de la extremidad inferior y repercute de forma directa en la calidad de vida, la movilidad y la adherencia a las curas³⁸. Hasta cuatro de cada cinco pacientes refieren dolor leve-moderado, con mayor frecuencia en mujeres^{9,36}.

La evaluación debe ser rigurosa, combinando escalas verbales (EVA, EN) y observación conductual cuando sea necesario. Un tratamiento precoz y constante persigue tres objetivos: mejorar el bienestar global, evitar el edema derivado de mantener la pierna en declive para aliviar el dolor y reducir la aprensión ante las curas.

El abordaje farmacológico del dolor sigue la escala analgésica de la OMS^{9,36}. En el dolor ocasional y moderado se utilizan analgésicos no opioides o antiinflamatorios no esteroideos, mientras que para el dolor intenso y persistente se requiere de opioides mayores o derivados como tramadol, morfina o buprenorfina sistémica. Existen alternativas, como anestésicos tópicos que ofrecen un control localizado y sostenido: la mepivacaína al 3,5 % y los parches de buprenorfina de liberación prolongada han demostrado eficacia en el dolor crónico, y la combinación de lidocaína al 2,5 % con prilocaína al 2,5 % aplicada sobre el lecho ulceroso proporciona analgesia adecuada transcurridos treinta a sesenta minutos^{9,36}. Más allá de la farmacoterapia, la elevación de la

extremidad durante el reposo y una compresión graduada bien ajustada disminuyen la presión venosa, reducen el edema y, en consecuencia, amortiguan el dolor⁹. Un abordaje integral y precoz del síntoma no solo incrementa el confort del paciente, sino que facilita el procedimiento de las curas, optimiza la cicatrización y mejora de forma global su calidad de vida.

4.HIPÓTESIS

La asociación de administración de terapia fotodinámica con luz de día a la cura estándar en pacientes con úlceras de etiología venosa infectadas con cultivo bacteriológico positivo favorece la eliminación de las células bacterianas y puede ayudar a reducir el tiempo de curación de estas con una técnica que produce menos dolor. La reducción del dolor en el proceso de curación y del tiempo, impactará en la calidad de vida del paciente y en su recuperación de funcionalidad y capacidad para realizar sus actividades básicas de la vida diaria.

5.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN PICO

¿La aplicación de terapia fotodinámica con luz de día adyuvante al tratamiento estándar impacta en el tiempo de cicatrización, dolor, y calidad de vida en pacientes con úlcera venosa de extremidad inferior?

Paciente: Pacientes que sufren úlceras venosas con cultivo para cepas bacterianas positivo.

Intervención: El grupo experimental recibirá la aplicación de terapia fotodinámica luz de día complementando la cura convencional de enfermería, tras evaluar su caso, incluirse en el estudio y realizar la preparación previa.

Comparación: El grupo control recibirá la cura convencional definida por la enfermera referente sin aplicación de terapia fotodinámica con luz de día.

Resultado: ¿Reduce el tiempo de curación respecto al grupo control? ¿Reduce el dolor? ¿Cuántas sesiones se requieren para eliminar por completo o alcanzar la máxima reducción de carga bacteriana en el lecho de la herida? ¿Mejora la calidad de vida del paciente? ¿Existen diferencias significativas entre el grupo experimental y el grupo control?

6.OBJETIVOS

GENERAL

Verificar la reducción del tiempo de curación de las úlceras venosas infectadas con cultivo bacteriológico positivo en pacientes sometidos a cura estándar de la herida y terapia fotodinámica con luz de día y su asociación a mejora de la calidad de vida.

ESPECÍFICOS

- Analizar la intensidad del dolor durante el proceso de curación en pacientes con úlceras venosas con presencia de infección local que reciben la combinación de tratamiento estándar y terapia fotodinámica con luz de día, en comparación con aquellos que reciben únicamente el tratamiento estándar.
- Evaluar el tiempo de cicatrización de úlceras venosas con presencia de infección local en pacientes tratados con la combinación de tratamiento estándar y terapia fotodinámica con luz de día, en comparación con aquellos que reciben solo el tratamiento estándar.
- Evaluar que impacto supone sobre la calidad de vida en el paciente la aplicación terapia fotodinámica con luz de día adyuvante al tratamiento estándar para úlceras venosa con presencia de infección local.

7.METODOLOGÍA

7.1.DISEÑO

Se llevará a cabo un ensayo clínico controlado aleatorizado. Se establecerán dos grupos: un grupo control, al que se aplicará el tratamiento estándar para la cura de úlceras venosas en extremidades inferiores, y un grupo experimental, que recibirá el mismo tratamiento estándar complementado con sesiones de terapia fotodinámica con luz de día.

7.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

El ámbito de estudio será un hospital de tercer nivel y alta complejidad ubicado en Barcelona, gestionado por el Institut Català de la Salut (ICS): el Hospital Universitario de Vall D' Hebrón (HUVH). Este centro constituye un complejo asistencial, docente e investigador con más de 11.000 profesionales. Es uno de los tres hospitales de Barcelona gestionado por el ICS, y se considera el complejo hospitalario más grande de Cataluña y uno de los mayores de España. Es un centro de referencia en numerosos servicios y procedimientos de alta complejidad.

El estudio se llevará a cabo en la consulta de enfermería del servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica, ubicada en la segunda planta del edificio de la antigua Escuela de Enfermería. En esta unidad hay dos consultas atendidas por tres enfermeras, quienes participarán en el desarrollo del estudio. La imagen 2 muestra la ubicación exacta de las consultas (Edificio 11 – 2ª planta).

Imagen 2. Mapa Campus Hospital Universitari Vall d'Hebrón



Fuente: Página web del Vall Hebrón (<https://www.vallhebron.com/es/mapa>)

7.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

7.3.1. POBLACIÓN DIANA

Pacientes ambulatorios con úlceras de etiología venosa infectadas que precisen de seguimiento y acudan a CCEE de la Enfermera de dermatología del Hospital Vall d'Hebrón durante el periodo comprendido entre mayo de 2026 y mayo de 2027.

7.3.2. MUESTRA

La muestra accesible para el ensayo clínico serán los sujetos que cumplan los criterios de inclusión dentro del intervalo temporal establecido. Se decide aplicar muestreo no probabilístico, seleccionando los casos de forma consecutiva, posteriormente se aleatorizará en que grupo se incluirá el participante mediante un sistema informático de generación de números aleatorios. Se escoge este método por adecuación de los recursos, ya que la selección se llevará a cabo durante la práctica clínica asistencial.

7.3.3. TAMAÑO MUESTRAL

Dado que la variable principal de resultado es cuantitativa (tiempo de curación) y se compararán dos grupos independientes, se ha calculado el tamaño muestral necesario para detectar una diferencia de medias mediante un test t para muestras independientes. En ausencia de datos previos sobre la desviación estándar o sobre la magnitud del efecto en estudios similares, se ha optado por asumir un tamaño del efecto moderado (d de Cohen = 0,5), que en términos prácticos

se considera que representa una diferencia clínicamente relevante. Con un nivel de significación $\alpha = 0,05$, una potencia estadística del 80 %, y asumiendo tamaños iguales en ambos grupos, el software G*Power (versión 3.1) estima que son necesarios 64 sujetos por grupo (n=128). Para compensar posibles pérdidas o abandonos (estimadas en un 10 %), se propone reclutar hasta 142 participantes, lo que permitirá mantener la potencia del estudio.

7.3.4.CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

INCLUSIÓN

- Pacientes hombre o mujer mayores de 18 años dispuestos a participar y firmar el consentimiento informado de forma voluntaria.
- Pacientes que presenten una úlcera de extremidad inferior de etiología venosa que presentan signos y síntomas infección local de la úlcera de extremidad inferior descritas por protocolo, con presencia de bacterias planctónicas o *biofilm* bacteriano, corroborado con cultivo microbiológico.
- Pacientes dispuestos a realizar el seguimiento y procedimientos establecidos por el estudio.
- Pacientes con capacidad de comprensión no alterada o que dispongan de familiar o cuidador, capaz de cumplir con las curas domiciliarias indicadas por el equipo investigador.
- Pacientes que puedan acudir al centro durante el seguimiento del estudio solos, o acompañados en el caso de afectación de la movilidad.

EXCLUSIÓN

- Pacientes sensibilizados o alérgicos al fotosensibilizante o a alguno de los materiales definidos en la cura estándar por protocolo.
- Pacientes con úlcera de extremidad inferior con etiología oncológica u otra no indicada en los criterios de inclusión.
- Pacientes con enfermedad oncológica activa.
- Pacientes con inestabilidad clínica o con previsión de cirugías electivas dentro del periodo de seguimiento del estudio.
- Pacientes con úlcera venosa sin presencia de infección local.
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.

CRITERIOS DE SALIDA DEL ESTUDIO:

- Retirada voluntaria por parte del paciente, sin importar el motivo.
- Retirada decidida por parte del equipo investigador, por dejar de cumplir alguno de los criterios de inclusión durante el estudio.
- Desarrollar una enfermedad o condición incompatible con la continuación del estudio, como el diagnóstico de una enfermedad grave o una complicación relacionada con la intervención del estudio.
- Dejar de cumplir con el seguimiento de las consultas programadas por protocolo.
- Fallecer durante el estudio.

7.4.VARIABLES DE ESTUDIO

En el contexto planteado en la hipótesis, la variable independiente corresponde a la administración de terapia fotodinámica con luz de día, mientras que como variables dependientes se identifica las características de la úlcera venosa, el tiempo de curación, la presencia o ausencia de carga bacteriana, el grado de dolor, y la calidad de vida percibida por el paciente. A pesar de que no sea explícito en la hipótesis también se tendrá en cuenta como variable dependiente la presencia de eventos adversos y como variable de confusión independiente la medicación concomitante recibida durante el ensayo.

7.5. ANALISIS DE DATOS

El análisis estadístico se llevará a cabo utilizando el software Jamovi versión 2.6.13, por su interfaz amigable y capacidades integradas de análisis descriptivo e inferencial. Se fijará un nivel de significación estadística de $p < 0,05$ y se reportarán los intervalos de confianza al 95 %.

El estudio contempla variables tanto cuantitativas como cualitativas. A continuación, se detalla el análisis previsto para cada tipo de variable:

Análisis de variables cuantitativas

Las variables cuantitativas del estudio incluyen el tiempo de cicatrización (medido en días), la intensidad del dolor (evaluada mediante la Escala Numérica), y los índices de calidad de vida (cuestionario específico validado, como el CIVIQ-20).

En primer lugar, se realizará un análisis descriptivo de estas variables, incluyendo medidas de tendencia central y de dispersión, tanto para el grupo experimental como para el grupo control.

La distribución de los datos se evaluará mediante la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, así como mediante gráficos Q-Q y análisis visual de histogramas. Posteriormente, se procederá a la comparación de medias entre grupos. En el caso de que los datos presenten distribución normal, se utilizará la prueba t de Student para muestras independientes. En caso contrario, se recurrirá a la prueba no paramétrica de Mann-Whitney U. Para el análisis de la evolución de variables a lo largo del tiempo, como el dolor o la calidad de vida en diferentes momentos de seguimiento, se aplicará un ANOVA de medidas repetidas o, en caso de presencia de covariables, un modelo lineal mixto (Mixed Model).

Se calculará el tamaño del efecto de las comparaciones, empleando el índice d de Cohen para pruebas paramétricas o el coeficiente r para las no paramétricas, con el fin de valorar la magnitud clínica de los resultados.

Análisis de variables cualitativas

Las variables cualitativas incluyen la eliminación de la carga bacteriana (resultado binario: sí/no), la presencia de eventos adversos (categórica nominal) y medicación concomitante (categórica, según el tipo de fármaco) .

Para estas variables se realizará un análisis descriptivo de frecuencias absolutas y relativas. Para comparar proporciones y analizar la asociación entre variables cualitativas en función del grupo de tratamiento se utilizará la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. En caso de que el tamaño esperado en alguna celda de la tabla de contingencia sea inferior a 5, se aplicará la prueba de Fisher.

Dado que algunos pacientes pueden estar en tratamiento con medicación concomitante (como analgésicos, antibióticos o corticoides), se registrará esta información durante la recogida de datos y se considerará como posible factor de confusión. Si se observan diferencias relevantes en el uso de estos fármacos entre los grupos, la variable se incluirá como covariable en los modelos de regresión, con el objetivo de ajustar los resultados y garantizar la validez interna del estudio.

7.6. INSTRUMENTOS DE RECOGIDA DE DATOS

Para recoger los datos del estudio se tendrán en cuenta tres tipos de registro. Se dispone de historia clínica electrónica, registros en papel que se almacenaran en una carpeta o archivo del estudio, y finalmente una Tarjeta SD y un *pendrive* para el almacenamiento de las fotografías. Este último recurso se divide en dos, con el fin de tener una copia de seguridad, y ambos de forma externa de los ordenadores de la institución, ya que la intención es que dispongan de ellas todas las enfermeras que participan en el estudio sin dificultad alguna.

Para los registros en la historia clínica electrónica se facilitarán plantillas prediseñadas para que no haya pérdidas de información a lo largo del estudio (Anexo 1).

Para la preservación de los datos tras el estudio, se solicitará al centro que conserve la carpeta con los registros del paciente en papel, la tarjeta SD y el *pendrive*, durante al menos los próximos 10 años, desde la primera publicación de resultados, a excepción de aquellos casos en los que la ley permita periodos más cortos o exija periodos más largos. Si el centro lo permite la información y el material primario podrán quedar almacenados durante periodos más extensos y su lugar de conservación deberá ser aprobado por la persona responsable del estudio⁴³. Todos los datos recogidos serán tratados de forma confidencial y anónima, conforme al Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) y la Ley Orgánica 3/2018. Se almacenarán en soportes seguros y solo el equipo investigador tendrá acceso a ellos³⁷⁻³⁸.

Una vez definidos estos aspectos preliminares se describirán a continuación los métodos de recogida de datos que se usaran en el ensayo clínico, entre los que se encuentran distintas escalas e instrumentos:

-Para el consentimiento informado, se firmará en papel y se guardará en la carpeta de pacientes. Dicho documento se firmará tanto por el paciente (o ante testigo) como por el equipo investigador (enfermera delegada en el estudio), se cederá una copia firmada al paciente de igual forma.

-Para establecer los datos sociodemográficos, antecedentes patológicos de interés, medicación concomitante activa, y conocer los posibles eventos adversos se realizará una entrevista por parte de la enfermera en la primera visita, que se registrará en la historia clínica electrónica del paciente.

-Para la valoración de la presencia de carga bacteriana y su identificación, se llevará a cabo mediante un cultivo bacteriológico, analizado e informado por el laboratorio del centro en distintos momentos del protocolo. El cultivo se realizará siguiendo el último documento técnico de la GNEAUPP para toma de muestras para el laboratorio microbiológico (GNEAUPP, 2018)⁴⁶⁻⁴⁷ mediante la técnica de punción-aspiración en ausencia de *biofilm*, y mediante desbridamiento de tejidos en presencia de *biofilm*, detalladas en mayor profundidad en el Plan de trabajo. Los resultados del cultivo estarán ubicados en la historia clínica electrónica del paciente, y se guardará una copia impresa en la carpeta de pacientes del estudio.

-Para la valoración del dolor de las técnicas aplicadas en la cura, se aplicará la Escala Numérica verbal del dolor (EN)⁴⁸ (Anexo 2). Teniendo en cuenta que el dolor puede llegar a suponer una variable de confusión, se decide establecer como medida de control un seguimiento estricto desde la primera visita, reportando en ella el dolor basal del paciente, patologías y medicación asociadas a él, generando un “DIARIO DEL DOLOR” (Anexo 3) en papel para los pacientes, solicitando que reporten en él los días en los que han sentido un dolor mayor a 4 en la escala EN -- ya que

en la práctica clínica habitual, la medicación analgésica suele indicarse cuando el dolor referido en la EN es igual o superior a 4 considerándose clínicamente relevante y con impacto funcional⁴⁹ -- y que medicación han tomado al respecto en caso de haberla necesitado, así como el dolor previo a la terapia fotodinámica los días que la realicen. Una vez en consulta se reportará en la historia clínica electrónica el dolor al llegar (EN posterior a TFDLD) y después de la cura estándar, para conocer la diferencia entre el dolor basal del día, y el real causado por la TFDLD y posteriormente, durante la cura.

-Para evaluar el tiempo de curación se usará el Índice de medida RESVECH 2.0.⁹ (Anexo 4) en cada visita en papel, el cual se guardará en la carpeta de pacientes, y su resultado final se reportará en la historia clínica electrónica. Lo que permitirá conocer la evolución de la lesión valorando los parámetros: dimensión, profundidad, bordes, tejido de la herida, exudado e infección. Para el mismo parámetro se monitorizará fotográficamente cada visita, reforzando la información registrada. Se tomarán las imágenes mediante una cámara digital asignada para el estudio, y se generarán carpetas por paciente en un *pen-drive* también designado para el estudio. Ambos permanecerán custodiados bajo llave en consultas externas de Dermatología del Vall d'Hebrón, específicamente en la consulta de enfermería.

-Para evaluar la calidad de vida, se usará el cuestionario *CIVIQ-20 (Venous Quality of Life Questionnaire)*⁵⁰ (Anexo 5), en la primera y última visita para valorar los cambios en la percepción de la calidad de vida. Se llevará a cabo en papel por parte del paciente y se guardará en la carpeta de pacientes, aun así igual que con otros instrumentos se registrará en la historia clínica electrónica el resultado final.

7.7. PLAN DE TRABAJO

7.7.1.DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS:

VALORACIÓN Y TRATAMIENTO DEL DOLOR DE LA ÚLCERA VENOSA

El dolor asociado a la úlcera venosa debe evaluarse y tratarse con la misma rigurosidad que cualquier otro signo vital, ya que influye en la movilidad del paciente, en su calidad de vida y en la adherencia a la compresión. La guía técnica del GNEAUPP identifica tres tipos principales de dolor: basal continuo, irruptivo vinculado a procedimientos y neuropático; cada uno exige un abordaje diferenciado⁵¹. La valoración inicial incluye principalmente la intensidad (escala numérica 0-10). Debe registrarse en la primera visita, antes de cada intervención dolorosa y de nuevo a los 30-60 min tras la analgesia, lo que garantiza una monitorización fiable y permite ajustar el tratamiento con rapidez⁵¹. Además, conviene explorar desencadenantes corregibles (edema, infección, dermatitis por estasis o vendaje mal ajustado) porque su resolución puede reducir significativamente la puntuación del dolor⁵¹.

El tratamiento sigue un esquema escalonado. En primer lugar, se corrige la causa con una compresión graduada adecuada, elevación de las piernas y ejercicios de bomba gemelar, intervenciones que a menudo disminuyen el dolor basal sin fármacos⁵¹. Cuando se anticipa un procedimiento doloroso, la aplicación de anestésicos locales tópicos, o subcutáneos minutos previos al acto reducen la intensidad y la ansiedad relacionadas con la cura⁵².

En el presente ensayo evaluará el dolor del paciente, mediante la EN en distintos momentos: en consulta, antes y después de los procedimientos (TFDLD y/o cura local), y en su domicilio. Para ello, se ha diseñado el “DIARIO DEL DOLOR” del paciente (Anexo 3), el cual tiene la función de generar un registro domiciliario, en el que el paciente incluirá todos los momentos en los que tiene un dolor ≥ 4 en la escala EN, la medicación con la que se ha tratado, en caso de usarla. Dicho diario, se entregará en la primera visita, se revisará en las visitas consecutivas por parte de la enfermera que realiza la cura, la cual trasladará los datos a la historia clínica, y se recogerá en la última visita.

LIMPIEZA DE LA HERIDA

Para llevar a cabo la limpieza de heridas se seguirán las recomendaciones del documento técnico N°XVII de la GNEAUPP⁵³ y de la revisión de la Biblioteca Cochrane sobre la limpieza de heridas para el tratamiento de las UEV de EI⁵⁴.

La limpieza de las heridas debe llevarse a cabo cada vez que se realice una cura, por tanto,

la frecuencia de lavado se adecua a la periodicidad establecida, la cual se debe ajustar según el grado de exudado y suciedad que está presente. Si la carga bacteriana aumenta, la limpieza se combinará con desbridamiento selectivo y, cuando esté indicado, tratamiento antibiótico sistémico.

Antes de iniciar el procedimiento debe valorarse el dolor del paciente, si se precisa puede aplicarse analgesia o anestesia tópica previa.

Procedimiento:

1. Preparación del entorno y del profesional⁵³ En primer lugar es imprescindible realizar una correcta higiene de manos, y ponerse guantes limpios de un solo uso. Debe prepararse sobre una talla estéril todo el material necesario:

- Solución de limpieza: Suero Fisiológico 0,9 % (SF), agua y jabón, soluciones con agentes antimicrobianos...

- Jeringa de 20 mL acoplada a un catéter de 19–21 G

- Gasas estériles, paños absorbentes y dispositivo de aspiración o recipiente para el efluente.

2. Selección de la solución⁵³⁻⁵⁴. Dado que en el presente estudio se trata con úlceras infectadas se usaran soluciones con agente antimicrobiano (p. ej., polihexametilen-biguanida o octenidina) para úlceras con signos clínicos de infección o presencia de *biofilm* visible, dado que la evidencia no demuestra ventajas sistemáticas de los antisépticos sobre el suero en la cicatrización. Una vez resulta la infección se optará por el uso de SF o agua y jabón.

3. Irrigación mecánica: Mantener una presión comprendida entre 4 y 15 psi. Se debe situar la boquilla a una distancia 2,5-5 cm del lecho y dirigir el flujo con una leve inclinación, del centro hacia los bordes, hasta que la superficie quede visualmente limpia⁵³.

4. Retirada de residuos adheridos: Si persisten costras o fibrina blanda, debe aplicarse una gasa estéril empapada en la misma solución y realizarse presión suave sin fricción excesiva⁵³.

5. Secado y protección: Para evitar retirar tejido sano, o provocar sangrado, se debe secar la zona a toques con gasas estériles; no arrastrar⁵³.

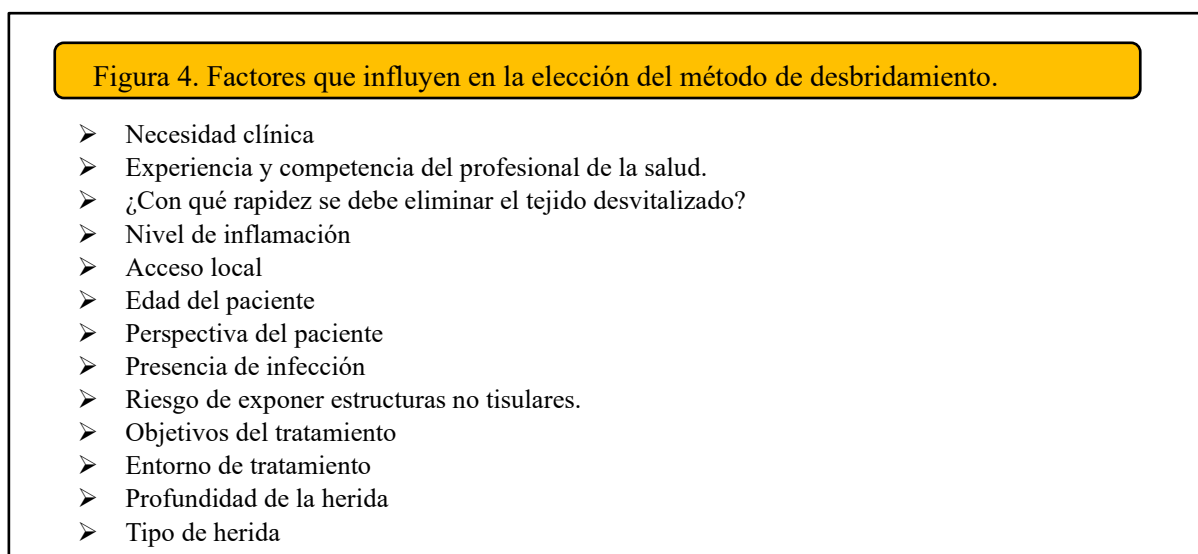
DESBRIDAMIENTO DE LA HERIDA

Tal y como indica el nuevo documento de consenso internacional publicado en la *Journal of Wound Care* (2024) “el desbridamiento es la eliminación de componentes viables (vivos) y no viables de la herida, incluidos tejido necrótico, esfacelos, microorganismos, biopelículas, sustancias poliméricas extracelulares (EPS) y materiales extraños. Su objetivo principal es reducir la presencia de componentes microbianos y no microbianos utilizando los métodos más eficaces con la menor cantidad de efectos secundarios”⁵⁵.

El tejido desvitalizado supone una fuente de carga biológica microbiana por varias razones, en primer lugar el tejido desvitalizado proporciona soporte para la adhesión microbiana y en segundo lugar su suministro sanguíneo comprometido puede crear un ambiente hipóxico que favorece el crecimiento microbiano, en especial anaerobios y microaerófilos⁵⁵⁻⁵⁶.

Entre los distintos tipos de desbridamiento encontramos métodos más o menos invasivos para el paciente, más doloroso o menos y con distintas indicaciones principales. La elección del método y frecuencia de aplicación pueden variar, dependiendo de las características de la lesión, del paciente, sus factores sociales, y los recursos disponibles⁵³⁻⁵⁴. Por ello es imprescindible una evaluación holística para determinar el más apropiado en cada situación, en el último documento de consenso internacional se declaró como nuevo enfoque el “desbridamiento integral” definido como "el uso combinado de métodos de desbridamiento diferentes pero complementarios en la misma herida"⁵⁵.

Es por ello que la elección del desbridamiento se adecuará según las necesidades de cada cura, en caso de precisar de él, siguiendo el enfoque “integral” definido, teniendo en cuenta los factores indicados en la Figura 4.



Fuente: Mejores prácticas para desbridamiento de heridas: Documento de consenso internacional. J Wound Care (2024)

TOMA DE FOTOGRAFÍAS DE LA ÚLCERA VENOSA

Para llevar a cabo la toma de fotografías se seguirán las recomendaciones del documento técnico N°VII de la GNEAUPP sobre la monitorización y fotografía científica de las heridas crónicas⁵⁷.

Con el objetivo de estandarizar la toma de imágenes del seguimiento de las úlceras venosas, se debe tener en cuenta que antes de nada debe realizarse una limpieza previa de la herida. La limpieza se hará con suero fisiológico, en caso de presencia de necrosis, se realizará una primera imagen con ella y otra tras desbridarla. Es importante que en la imagen aparezca toda la herida, incluyendo la piel sana, celulitis circundante y/o callo, también debe aparecer el apósito retirado junto a la herida para poder realizar la evaluación del exudado (en caso de ser una herida supurativa).

Se facilitarán unas tarjetas en las que en el borde superior se visualiza un reglaje en centímetros, en las que se apuntará el código de paciente, fecha y número de cura. Para heridas de mayor tamaño a la tarjeta (6x4cm) se facilitarán también reglas de papel desplegadas de 20cm (*Anexo 6*). Tanto la tarjeta como la regla (en caso de necesitarla) deberán aparecer en la imagen, para identificarla y permitir la calibración y dimensionamiento de la lesión a estudio⁵⁷.

También se deberán tener en cuenta a la hora de fotografiar las heridas a nivel técnico, la iluminación, el encuadre, el enfoque, el fondo y la distancia.

En cuanto a la iluminación, será preciso que haya una iluminación ambiental adecuada, en caso de no haber luz natural deberá asegurar que la luz de la consulta sea suficiente o añadir con una lámpara luz suficiente para que la herida se vea con la coloración real en imagen. Se intentará usar una dirección de iluminación frontal, con la intención de eliminar texturas del sujeto⁵⁵.

El encuadre nos permite decidir que elementos aparecerán en la fotografía⁵⁷. Dado que las todas las úlceras se situarán en la extremidad inferior, será interesante incluir aparte de la herida, algo de distancia para que se pueda visibilizar si se encuentra más proximal o distal. El ángulo que se usará será de 90°⁵⁷. En caso de haber más de una herida, se tomará una imagen de cada una de forma individual con el mismo encuadre que si solo hubiera una, y una general con mayor distancia en la que se pueda ver la extensión total de todas las heridas presentes juntas. De igual forma, si hay heridas en la zona anterior y posterior de la extremidad inferior, tomar una imagen de cada plano (Anexo 7).

Hablando en términos de óptica, podemos decir que enfocar es hacer coincidir los rayos de luz que inciden en la cámara en un punto llamado foco, por lo que en términos generales es dejar nítido aquello que está a una distancia concreta⁵⁷. Antes de hacer la fotografía, es importante verificar que la imagen se ve enfocada en la cámara.

El fondo deberá ser el mismo para todos los pacientes, se recomienda el uso de un fondo blanco (un empapador o una sabana), ya que fondos oscuros como el de las tallas estériles (azul o verde normalmente), distorsionan el color de la piel⁵⁷. En el caso de que por motivos ajenos al protocolo el centro deba usar de fondo una talla estéril, deberá ser siempre del mismo color para mantener un seguimiento sin modificar la percepción del equipo investigador por la coloración percibida en imagen⁵⁷.

APLICACIÓN DE TERAPIA FOTODINÁMICA CON LUZ DE DÍA

La TFDLD se aplicará como tratamiento coadyuvante al abordaje estándar de las úlceras venosas infectadas en los pacientes del grupo intervención. Esta modalidad terapéutica, tal y como ya se ha expuesto anteriormente, se basa en la activación de un FS tópico mediante exposición a luz solar, lo que desencadena una reacción fotoquímica con potencial antimicrobiano y cicatrizante.

En este estudio se empleará AM al 1% (ampollas de 10mg/ml, laboratorio Xalabarder FARMA®) como fotosensibilizante por su eficacia frente a bacterias grampositivas, así como su capacidad para atravesar la membrana externa de bacterias gramnegativas^{17,18,22}. El producto se aplicará directamente sobre el lecho y los bordes DE la herida, asegurando una cobertura homogénea que permita la tinción visible de toda la superficie tratada²². La cantidad utilizada será la necesaria

para cubrir la zona de forma uniforme con una capa fina, evitando excesos que puedan escurrir o generar residuos²².

Tras la aplicación, se dejará un tiempo de activación de entre 15 y 30 minutos, periodo que permite al fotosensibilizante penetrar adecuadamente en los tejidos diana y alcanzar una concentración efectiva antes de la exposición solar⁵⁸⁻⁵⁹.

La fuente de luz utilizada será la luz solar directa, siguiendo las recomendaciones del consenso hispano-portugués sobre TFDLD. En el contexto geográfico de España, se recomienda realizar el procedimiento entre las 10:00 y las 16:00 horas, franja horaria en la que la intensidad de luz solar cumple con los requisitos terapéuticos establecidos, y mantener la exposición durante aproximadamente 2 horas para asegurar la activación completa del fotosensibilizante³⁴.

En cuanto a la frecuencia del tratamiento, se establecerá una pauta de dos sesiones por semana hasta eliminar la presencia de signos y síntomas de infección, siguiendo la evidencia de estudios previos en los que se ha observado una reducción significativa de la carga bacteriana y una mejora en los tiempos de cicatrización en heridas tratadas con AM y TFD convencional o TFDLD^{18,22}.

Durante la exposición a la luz, la zona tratada deberá permanecer descubierta y expuesta al sol. No se deben usar apósitos oclusivos ni la aplicación inmediata de otros productos tópicos que puedan interferir con la activación del FS.

CURA ESTÁNDAR ÚLCERA VENOSA

El cuidado estándar de la úlcera venosa comienza con la comprobación exhaustiva de la perfusión arterial: se palpan los pulsos pedio y tibial posterior y, si existe la menor sospecha de isquemia, se determina el índice tobillo-brazo (ITB). Solo cuando este es igual o superior a 0,8 resulta seguro aplicar la compresión graduada recomendada por la guía del Institut Català de Salut, que establece una presión de aproximadamente 40 mmHg en el tobillo descendiendo hasta 20 mmHg bajo la rodilla⁹.

Antes de proceder a curar, se debe evaluar sistemáticamente el lecho de la herida según los seis dominios de TIMERS⁴³:

- Tejido: identificar y cuantificar necrosis o fibrina para planificar desbridamiento^{9,41}.
- Inflamación/Infección: buscar calor, rubor, exudado purulento o mal olor; tomar cultivo si procede y elegir un antiséptico de baja citotoxicidad^{9,45}.
- Exudado (*Moisture*): medir la cantidad y seleccionar el apósito capaz de mantener humedecida la herida sin macerar la piel sana^{9,43}.

- Bordes (*Edge*): inspeccionar los bordes; la maceración perilesional se previene con barreras de óxido de zinc o silicona⁹.
- Regeneración: anotar evolución en superficie; estancamientos ≥ 4 semanas sugieren herida «*hard-to-heal*» y justifican terapias avanzadas⁴³.
- Factores sociales: valorar adherencia, comprensión del tratamiento y recursos del paciente⁴³.

Una vez realizada la evaluación inicial se procede a realizar la cura local:

1. Limpieza: se irriga el lecho con suero fisiológico al 0,9 % a presión moderada, suficiente para arrastrar detritus sin dañar el tejido de granulación⁹.
2. Desbridamiento: cuando hay tejido no viable se prioriza el desbridamiento cortante (si el dolor lo permite) o autolítico mediante apósitos hidrogel/hidrocoloide. La retirada periódica del *biofilm* es crucial para reactivar la cicatrización⁴³.
3. Control microbiano: si existe colonización crítica o signos de infección local, se emplean soluciones de polihexametilen-biguanida o clorhexidina; el antibiótico sistémico se reserva para celulitis o sepsis^{9,43}.
4. Selección del apósito según la cantidad de exudado^{9,43}:
 - a. Exudado alto: alginato o hidrofibra.
 - b. Exudado medio: espuma de poliuretano o apósito siliconado.
 - c. Exudado escaso/en fase de epitelización: hidrocoloide fino o matriz autológica.
5. Protección perilesional: aplicación de crema barrera o película polimérica para evitar dermatitis y maceración, tal como recomienda la guía del ICS para la «cura local»⁹.

Con el lecho preparado, se aplica Terapia compresiva, en caso de que el paciente sea candidato a ella. Se recomienda el vendaje multicapa de alta compresión, cuidando de crear un gradiente decreciente, solapar las vueltas un 50 % y proteger las prominencias óseas con espuma o algodón⁹. El sistema se cambia cada tres a siete días, o antes si el apósito está saturado, y una vez cicatrizada la úlcera, se sustituyen los vendajes por medias de contención de clase II-III para prevenir recidivas⁹. Se contraindica toda compresión cuando el ITB es $\leq 0,5$, en la isquemia crítica o en la dermatitis aguda grave⁹.

Al finalizar la cura estándar, se deben brindar recomendaciones al paciente: elevar las piernas media hora tres veces al día, caminar para activar la bomba muscular de la pantorrilla y vigilar el vendaje, notificando cualquier cambio de color o dolor^{9,43}.

TOMA DE MUESTRA MICROBIOLÓGICA

Las muestras se tomarán mediante el método punción-aspiración en el caso de presencia de infección local sin *biofilm*, y mediante desbridamiento de tejidos en caso de infección local con *biofilm*. En el último documento técnico de la GNEAUPP y del SEIMC sobre la toma de muestras para el laboratorio de microbiología^{9,47}, se recomienda la técnica punción-aspiración como mejor método de recogida en úlceras, abscesos y heridas superficiales por su sencillez, facilidad y nivel de evidencia superior a otras técnicas en la detección de bacterias planctónicas, especialmente anaerobias. El mismo documento recomienda, en cambio, la toma de muestras por biopsia de tejidos, pero por valoración de riesgo-beneficio y la similitud de evidencia con el desbridamiento de tejidos, se escoge este único para la identificación de microorganismos formando *biofilm* de nuevo por su elevada evidencia respecto a otras técnicas.

Técnica punción-aspiración

En primer lugar, se describirá el proceso estandarizado para la toma de muestras mediante el método punción-aspiración, en la Imagen 3 se ilustra el procedimiento descrito⁴⁶⁻⁴⁷.

Material necesario:

- Gasas estériles
- Guantes, preferiblemente estériles
- Alcohol etílico o isopropílico de 70°
- Antiséptico (Povidona iodada al 10% o Clorhidrato de clorhexidina al 2%)*
- Jeringa estéril de 5 mililitros
- 2 agujas Intramusculares (0,8x40)
- Suero fisiológico 0,9%
- Medio de transporte para bacterias aerobias-anaerobias

*Según el antiséptico empleado, hay que tener en cuenta el tiempo de espera para realizar la punción: Povidona iodada 3 minutos, Clorhidrato de clorhexidina 30 segundos.

Procedimiento:

1. Retirar apósito o apósitos que cubren la herida.
2. La punción se realiza a través de la piel íntegra de la piel periulceral, seleccionando el lado de la lesión con mayor presencia de tejido de granulación, ausencia de necrosis o esfacelos.
3. Limpiar de forma concéntrica esa zona de punción con alcohol etílico o isopropílico de 70° (Imagen 3.1).

4. Aplicar el antiséptico, dejándolo actuar el tiempo indicado para que ejerza su acción.
5. Realizar una punción-aspiración con la jeringa y aguja manteniendo una inclinación aproximada de 45° y aproximándose al nivel de la pared de la lesión (Imagen 3.2). El volumen óptimo de aspirado se establece entre 1 y 5 mililitros.
*En procesos no supurativos, completar la aspiración con 0,5 o 1 mililitro de SF. (Imagen 3.4)
6. Una vez realizada la aspiración, se debe expulsar el aire de la jeringa, tapando la aguja con una gasa estéril impregnada de alcohol para eliminar el riesgo de aerosoles.
7. A continuación, se debe cambiar la aguja por otra estéril e inocular el contenido, previa desinfección del tapón de goma, en un vial de transporte para anaerobios. Si se carece de este medio de transporte, alternativamente, se puede tapar el cono de la jeringa con un tapón, utilizar una aguja sin usar, con su capuchón correspondiente, asegurándolo bien y enviar así la muestra al laboratorio lo antes posible. (Imagen 3.5 e Imagen 3.6)
8. Resguardar los viales de transporte para anaerobios de la luz (se recomienda tapar con papel de aluminio), y mantener a una temperatura de entre 2 y 25°C.

*Es importante anotar en la petición y en el frasco de transporte la cantidad de suero añadido en la extracción para facilitar el contaje posterior.

Imagen 3. Recogida de muestras microbiológicas mediante el método punción-aspiración



Imagen 1. Limpieza perilesional



Imagen 2. Técnica Punción-Aspiración



Imagen 3 y 4. Punción-aspiración con suero fisiológico



Imagen 5 y 6. Inoculación en medio de transporte



Imagen 7. Jeringa con tapo para enviar a laboratorio

Fuente: Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R, García-Lechuz Moya JM, Martín-Saco G, Galán Sánchez F, Mormeneo Bayo S, et al. Procedimiento de Microbiología Clínica: Diagnóstico microbiológico de las infecciones de heridas crónicas. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2022

Técnica de toma de muestra por desbridamiento de tejidos

A continuación, se describirá el proceso estandarizado para la toma de muestras por desbridamiento de tejidos²⁵⁻²⁶.

Material necesario:

- Gasas estériles
- Guantes, preferiblemente estériles
- Antiséptico (Povidona iodada al 10% o Clorhidrato de clorhexidina al 2%)
- Suero fisiológico 0,9%
- Contenedor estéril de plástico con tapón de rosca
- Pinza de disección sin dientes
- Preferiblemente, curéter o cureta. Si no es posible, bisturí o tijeras.

Procedimiento:

1. Retirar apósito o apósitos que cubren la herida.
2. Limpieza de la herida con SF.
3. Antisepsia (Povidona iodada al 10% o Clorhidrato de clorhexidina al 2%).
4. Desbridamiento cortante de la zona con sospecha de *biofilm*.
5. Posteriormente, volver a limpiar con SF y realizar antisepsia.
6. Introducir las muestras en el contenedor estéril, añadir unas gotas de SF para evitar desecación, asegurarse de que queda bien cerrado.

EVENTOS ADVERSOS

Un evento adverso en un ensayo clínico se define como cualquier acontecimiento médico desfavorable que ocurre en un participante durante el estudio, independientemente de si existe una relación causal con la intervención o tratamiento en investigación. Puede incluir síntomas nuevos, exacerbaciones de condiciones preexistentes o reacciones inesperadas observadas durante la participación del paciente⁶⁰⁻⁶¹.

De acuerdo con las directrices internacionales sobre Buena Práctica Clínica (ICH-GCP) y la legislación europea sobre ensayos clínicos, los eventos adversos deben ser registrados, clasificados por gravedad y, en casos pertinentes, notificados a los comités éticos y autoridades competentes^{37,61}.

Se consideran eventos adversos de especial interés para el presente estudio:

- Relacionados con el fotosensibilizante (azul de metileno):
 - Reacciones alérgicas locales (*rash*, edema, prurito)^{22,59}.
 - Reacciones locales (irritación, escozor, eritema leve).
- Relacionados con la exposición a luz solar:
 - Dolor o hipersensibilidad durante la exposición³⁴.
- Relacionados con la evolución de la úlcera:
 - Empeoramiento de la insuficiencia venosa
 - Empeoramiento de la herida (aumento de tamaño, exudado, mal olor).

Todos los eventos adversos serán recogidos en la historia clínica y notificados a la investigadora principal (IP). Se clasificarán por gravedad (leve, moderado, grave) y por su relación con la intervención (no relacionada, posible, probable, claramente relacionada)⁶¹. En caso de EA graves, se notificará al Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron conforme al protocolo.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Durante todo el periodo de participación en el estudio, se llevará a cabo un registro sistemático de la medicación concomitante administrada a los pacientes, con el objetivo de identificar posibles interferencias con el tratamiento o proceso de curación en la investigación y garantizar la seguridad y validez del estudio.

Se define como medicación concomitante cualquier fármaco, producto sanitario o sustancia de uso terapéutico que el paciente reciba antes del inicio del tratamiento del estudio, durante su desarrollo o hasta la finalización del seguimiento, independientemente de que esté relacionada o no con la úlcera venosa infectada⁶⁰⁻⁶¹.

El registro de dicha medicación se realizará en cada visita clínica mediante entrevista dirigida y revisión de la historia clínica electrónica, anotando los siguientes datos:

- Nombre comercial o principio activo.
- Dosis.

- Vía de administración.
- Frecuencia.
- Fecha de inicio (y fin, si corresponde).
- Motivo o indicación del tratamiento.

Este procedimiento se aplicará tanto a tratamientos crónicos ya instaurados, como a medicaciones iniciadas durante el estudio.

7.7.2.PLAN DE FORMACIÓN AL EQUIPO INVESTIGADOR

Se llevará a cabo un proceso formativo dirigido a las enfermeras que integrarán el equipo investigador del estudio, compuesto por la IP e inicialmente las tres enfermeras adscritas a la consulta de enfermería del servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica del Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH).

La IP será responsable de la capacitación del equipo de enfermería en la aplicación de la Terapia Fotodinámica con Luz de Día (TFDL) con azul de metileno, así como en los procedimientos de inclusión de pacientes y recolección de datos clínicos. La formación se organizará en una única sesión de tres horas, impartidas durante una tarde, una vez finalizado el horario laboral, y se reconocerá como curso de formación continuada. Se impartirá en la sala de reuniones del servicio, situada en segunda planta del edificio 11 (Antigua Escuela de Enfermería).

Durante la formación se abordarán los siguientes contenidos:

- Motivación y objetivos del estudio
- Criterios de inclusión y exclusión.
- Variables del estudio y métodos de recolección.
- Registro de datos clínicos y cuestionarios.
- Procedimiento completo de aplicación de azul de metileno tópico y exposición a luz solar según protocolo.
- Procedimiento de fotografiar heridas de forma estandarizada y manejo del dispositivo.
- Aspectos éticos y obtención del consentimiento informado.

Asimismo, se explicará cómo solicitar el azul de metileno al 1% desde la unidad de Farmacia Hospitalaria, garantizando su almacenamiento y manejo adecuado. Para facilitar la comprensión, se utilizará un soporte audiovisual en formato PowerPoint durante la formación.

Una vez iniciada la inclusión de pacientes, se programarán reuniones quincenales con el equipo para el seguimiento de la evolución clínica, resolución de incidencias y ajuste de procedimientos según necesidad. La frecuencia de estas reuniones podrá modificarse en función del desarrollo del estudio.

Todos los datos, eventos y observaciones relacionadas con la intervención serán registrados por el personal enfermero responsable en el sistema SAP, asegurando así la trazabilidad, seguridad y confidencialidad de la información.

7.7.3. PLAN DE VISITAS

El estudio clínico está estructurado en distintas visitas a lo largo del seguimiento del paciente, comenzando con la visita de inclusión y finalizando con la curación completa de la úlcera o la retirada del estudio (Figura 5). A continuación, se detallan los procedimientos realizados en cada tipo de visita (Tabla 4):

Visita de Inclusión en el estudio

En esta primera visita, se informa al paciente acerca del estudio, entregándole la hoja de información y resolviendo todas sus dudas. Una vez firmado el consentimiento, se verifica que el paciente cumple los criterios de inclusión y no presenta criterios de exclusión. Para ello se debe realizar una primera valoración de los datos demográficos, antecedentes patológicos y medicación del paciente, seguido de la valoración de la UEV, realizando también el índice RESVECH, y tomando la muestra microbiológica por punción-aspiración en caso de observar signos y síntomas de infección.

Se procede a realizar el resto de cuestionarios y evaluaciones, se realiza la fotografía inicial y se decide y registra la cura estándar de la herida. Finalmente, se proporciona al paciente un diario de registro de dolor con explicación de su uso. Aun así, no se aleatoriza al paciente hasta obtener resultados de la muestra microbiológica, lo que completará la revisión de criterios de selección. Una vez corroborado, se aleatorizará con el programa informático asignado, lo que nos informará de como proceder en la siguiente visita.

Visitas de seguimiento: Cura estándar + TFDLD (Grupo intervención)

Estas visitas se realizarán dos veces por semana hasta la resolución de la infección local. En cada sesión se valorará la herida siguiendo el modelo TIMERS y se tomarán fotografías clínicas.

Si se detectan signos de reinfección, una vez ya solventada, se repetirá la toma de muestra microbiológica.

La intervención específica de TFDLD consiste en la aplicación tópica de azul de metileno al 1% sobre el lecho y los bordes de las heridas infectadas, dejando un tiempo de activación de 30 minutos antes de la exposición a luz solar durante aproximadamente 2 horas. Posteriormente, se procede a la cura estándar.

Durante estas visitas también se evalúa el índice RESVECH, se registra la intensidad del dolor con la escala EN y se revisa el diario de dolor. Se documenta la medicación concomitante y cualquier evento adverso.

Visitas de seguimiento: Cura estándar (Grupo control)

Las visitas de cura estándar se programan según el estado de la úlcera y el criterio clínico de la enfermera responsable. En cada sesión se realiza la valoración de la herida con el modelo TIMERS, se toman fotografías clínicas, y, si se observan signos de infección, se repite la recogida de muestra microbiológica. Se aplica la cura estándar según las necesidades del paciente, se valora el índice RESVECH, se registra la escala EN del dolor y se revisa el diario del dolor. También se recoge información sobre eventos adversos y medicación concomitante.

Visita de fin de estudio (cuando la úlcera se considera curada)

Cuando se constata la curación completa de la úlcera (epitelización total, ausencia de exudado e infección), se agenda la visita de cierre. Se realiza una evaluación final de la herida (TIMERS), se documentan fotografías clínicas, se administra nuevamente el cuestionario CIVIQ-20 y se registra el índice RESVECH final. Se recoge la escala EN del dolor y el diario de dolor, valorando los últimos datos aportados por el paciente. Una vez completada esta visita, el paciente finaliza su participación en el estudio.

Visita de retirada del estudio

Esta visita se realiza en caso de abandono voluntario, empeoramiento clínico, traslado, fallecimiento u otros motivos que impidan continuar con el seguimiento. Se realiza una valoración final de la herida, fotografías clínicas, escala EN del dolor y revisión del diario de dolor. También se documenta la última cura estándar, la medicación concomitante y los eventos adversos, si los hubiera. Se deja constancia clara del motivo de la retirada del estudio.

Tabla 4. Programación de procedimientos por visitas.

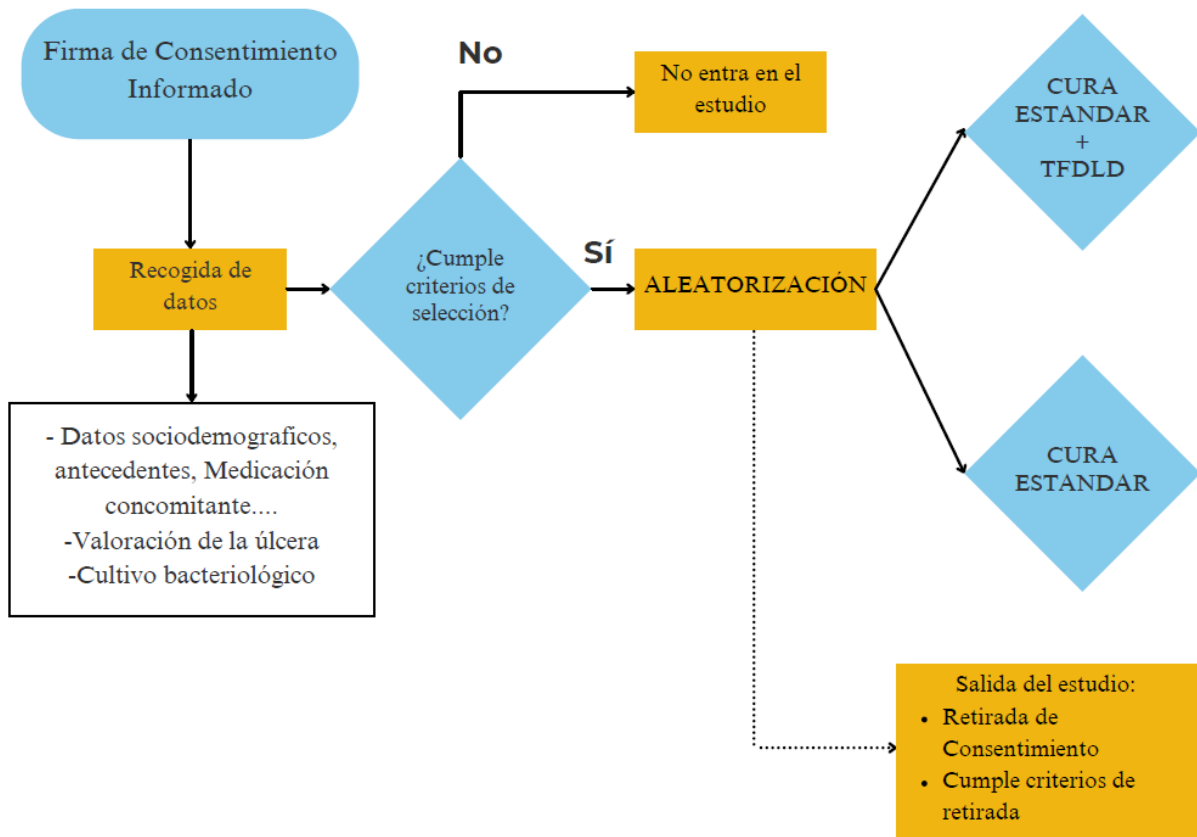
VISITA	INCLUSIÓN DE ESTUDIO	CURA ESTÁNDAR + TFDLD	CURA ESTANDAR	VISITA FIN DE ESTUDIO	VISITA RETIRADA DE ESTUDIO
TEMPORALIDAD	DÍA -15 a 0	2 veces/SEMANA Hasta fin de infección.	Según estado de la úlceras y criterio enfermero	ÚLCERA CURADA	/
Firma de consentimiento informado	X				
Cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión ^a	X				
Aleatorización ^a	X				
Recogida de datos sociodemográficos ^b	X				
Historia médica: antecedentes patológicos activos o de interés ^c	X				
Medicación farmacológica activa	X				
Valoración de la herida ^d	X	X	X	X	X
Medicación concomitante		X	X	X	X
Evento Adverso		X	X	X	X
Fotografía de la herida	X	X	X	X	X
Recogida de muestra microbiológica de la herida	X	X ^e	X ^e		
Cura estándar	X	X	X		X
TFDLD ^f		X			
CIVIQ-20	X			X	
ÍNDICE RESVECH 2.0	X	X	X		
Escala EN	X	X	X	X	X
Entrega diario de registro de dolor	X				

Revisión diario de registro de dolor		X	X		
Recogida de diario de registro de dolor				X	X

- a. Se comprenden 15 días de periodo de selección para poder valorar los criterios de inclusión y exclusión. Una vez corroborados y valoradas las pruebas microbiológicas se procede a la aleatorización del paciente. Siendo la siguiente visita de cura estándar, tras la aleatorización la primera que forma parte del estudio. Si el paciente requiere una cura entre la visita de inclusión y la obtención de resultados de laboratorio de microbiología, se realizará la cura al paciente, pero esta no formará parte del estudio.
- b. Por datos sociodemográficos se entiende: sexo, edad y etnia.
- c. Antecedentes patológicos activos, son aquellos que actualmente no se han resuelto, mientras que los antecedentes patológicos de interés, son aquellos diagnosticados y resueltos antes de la inclusión en el estudio y que nos da información relevante para la investigación, en el presente estudio serán todos aquellos antecedentes vasculares, cardiológicos, oncológicos y dermatológicos. Cabe destacar que se debe contar como antecedente dermatológico, presencia de úlceras anteriores, independientemente de la etiología, y reportarla en la historia clínica.
- d. La valoración cualitativa de la herida incluirá los aspectos cualitativos siguientes: tamaño, lecho, tejido, bordes, signos y síntomas de infección. Toda esta información debe registrarse en la historia clínica.
- e. La recogida de muestra microbiológica se llevará a cabo después de la visita de inclusión en el caso de que los signos y síntomas de infección hayan desaparecido a lo largo del estudio, y sin haberse curado aún la herida haya reaparecido clínica sugestiva de reaparición de la infección.
- f. La TFDLD se dejará de aplicar en el momento en el que la infección de la úlcera desaparezca, ya que su función es antimicrobiana. Y se reiniciará en caso de reaparición de la infección.

Fuente: Elaboración propia.

Figura 5. Esquema del protocolo



Fuente: Elaboración propia.

7.7.4. CRONOGRAMA

El cronograma representado en la Tabla 5 mostrará la distribución de actividades durante el período de 2026 a 2027.

Tabla 5. Cronograma del ensayo clínico

	02/2026	03/2026	04/2026	05/2026	05/2027	06/2027	07/2027	08/2027	09/2027	10/2027	11/2027
Solicitud de permisos a las instituciones	x	x	x								
Solicitud de colaboración y formación del equipo de investigación de enfermería	x	x	x								
Formación en TFDLD al equipo de enfermería		x	x								
Periodo de reclutamiento				x	x						
Recogida de datos y aplicación de los procedimientos				x	x						
Análisis de los datos						x	x	x			
Redacción de los resultados									x	x	
Presentación y difusión de los resultados											x

Fuente: Elaboración propia

Se plantea un cronograma en el que la preparación de las aprobaciones, permisos, y formación del equipo se realice los primeros meses del 2026, iniciando el periodo de reclutamiento de 1 año en meses con mayor probabilidad de sol a partir de mayo de 2026 hasta mayo de 2027. Posterior a esa fecha se iniciará el periodo de análisis de datos desde junio a agosto de 2027, dando margen al último participante a terminar el seguimiento. Y finalmente entre septiembre y noviembre de 2027 se obtendrán e iniciará la presentación de resultados del estudio.

7.7.5. PRESUPUESTO

Tabla 6. Presupuesto del ensayo clínico

	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	PRECIO	PRECIO POR APARTADOS
MATERIAL DE OFICINA	Bolígrafos tipo BIC Cristal Azul (0,25€/U)	25	6,25€	99,98€
	Folios Din A4 (4,42€/1 paquete de 500pg)	4	17,68€	
	Tarjetas para medición de úlceras (impresión de tarjetas con diseño) (0,03€/U)	500	13,49€	
	Cartucho de tinta para impresora: tinta HP Deskjet B/N	1	37,90€	
	Portafolios de plástico (7,58€/100U)	500	15,16€	
	Archivador de palanca Din A4 (1,70€/U)	5	8,50€	
MATERIAL ESPECÍFICO PARA EL ENSAYO CLÍNICO	Sony A5000 - Cámara réflex Digital	1	389€	4.215,46€
	Tarjeta SD 128GB	1	11,99€	
	Pendrivel con encriptación de 64GB	1	26,97€	
	Encuadernación del protocolo	1	7,50€	
	Azul de metileno 1% ampollas de 1ml (42€/1 caja de 20ampollas)	90 (compra inicial)	3.780€	
DIFUSIÓN DE RESULTADOS	Gastos de publicación del protocolo	1 protocolo	600€	5.100€
	Gastos de publicación en revistas de enfermería de impacto	3 artículos	2.500€	
	Gastos Divulgación Científica: Congresos	3 congresos	2.000€	
	TOTAL		9.415,44€	

Fuente: Elaboración propia

Para el presupuesto (Tabla 6) se solicitará apoyo al Hospital para su financiación y colaboración al equipo de enfermería del servicio de dermatología. En cuanto al material de curas, se usará el asistencial como tratamiento estándar, mientras que para la TFDLD no supondrá un coste, ya que se usará como fuente lumínica la solar, el fotosensibilizante seleccionado será el azul de metileno, tinción disponible a nivel hospitalario y de bajo coste, que se solicitará al servicio de farmacia hospitalaria. De todos modos se revisarán financiaciones externas por parte de becas de investigación, o empresas farmacéuticas entre otras.

8.ASPECTOS ÉTICOS

Antes de iniciar el estudio será necesario obtener permisos por parte de la institución para poder acceder al escenario y a la muestra, también se solicitará la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación clínica (CEIC) y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para que realicen una evaluación del proyecto. También se solicitará la conformidad del jefe de servicio de Dermatología de la institución seleccionada.

El presente ensayo clínico se realizará siguiendo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos recogidas en la Declaración de Helsinki de la Asociación médica mundial⁶². Se informará a los pacientes potenciales sobre sus objetivos y lo que implicará su participación en él previo a la firma del consentimiento informado y se entregará la Hoja de Información al Participante (Anexo 8). En el consentimiento informado (Anexo 9) se detallará el protocolo del estudio y sus dos grupos control-intervención, el investigador responsable y su contacto, los objetivos, criterios de selección, beneficios y riesgos potenciales, información sobre la terapia fotodinámica con luz de día y el azul de metileno, información sobre la protección de datos personales y cesión de datos clínicos, la voluntariedad de la participación y la posibilidad de discontinuación sin que afecte a la calidad de sus cuidados. En el Consentimiento informado se detallará en un apartado específico la solicitud de consentimiento de derechos de imagen para solicitar el acceso a fotografiar la evolución de la lesión, las imágenes no mostrarán ningún elemento que permita identificar al sujeto y se identificarán mediante un código que se asignará en la primera visita a cada uno de ellos.

No se contempla ningún tipo de compensación económica para los participantes del estudio.

9.APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

Como se comenta en la justificación, la presencia de úlceras venosas y de infecciones resistentes a tratamiento antibiótico sistémico suponen dos grandes retos para la salud. La presencia de infección en úlceras contribuye a aumentar todavía más la complejidad del abordaje y curación de las mismas. Aplicar una técnica tan asequible, asumible y adaptable para los pacientes, que por lo que se encuentra reportado en las publicaciones, no produce dolor, y es capaz de eliminar la carga bacteriana, puede implicar beneficios respecto el tiempo de curación de la herida, reducción en el número de curas y, por tanto, reducción del dolor y aumento de la calidad de vida.

En el caso de que la hipótesis planteada se confirme, los resultados supondrán una herramienta disponible añadida para el abordaje de úlceras venosas con presencia de infección.

10.LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Para el desarrollo de este estudio, el diseño más apropiado sería un ensayo clínico aleatorizado con presencia de personal asistencial no ciego y personal de análisis de datos ciego. Sin embargo, por motivos de falta de recursos humanos, materiales y económicos, actualmente no es viable. Por lo que se tendrán en cuenta los resultados de este estudio piloto de cara a futuros con mayor proyección y envergadura.

Por parte de la técnica de intervención puede suponer una limitación el temporal, ya que la TFDLD es dependiente de sol, en España tal y como se comenta en la justificación la presencia de sol es mayoritaria, pero de todos modos es un factor a tener en cuenta.

A nivel de evaluación de la úlcera, el propio sensibilizante será una limitación, ya que establece una tinción azul intensa que a pesar de que se realice una buena limpieza de la herida antes de proceder a la cura estándar, la coloración será complicada de valorar los días que se aplique TFDLD en dicha cohorte.

Por último, dos de las variables a responder en la hipótesis son subjetivas a la valoración del paciente, el dolor y la calidad de vida, se ven afectados por la presencia y tratamientos relacionados con las úlceras venosas, pero también por parte de influencias emocionales, psicológicas, sociales y/o físicas de otra etiología

11.BIBLIOGRAFÍA

1. Tapia PJ, Pérez SM. Terapia fotodinámica y sus aplicaciones: revisión del estado del arte. Indexia Rev. Med. Cient [Internet]. 2022 [citado el 25 de octubre de 2024];6:14-21. Disponible en: <https://revistaindexia.com/2022/12/21/terapia-fotodinamica-y-sus-aplicaciones-revision-del-estado-del-arte/>
2. Rossi MM, Minvielle AI, Weil M. Terapia Fotodinámica. Arch. Argent. Dermatol [Internet]. 2015 [citado el 25 de octubre de 2024]; 65 (1): 31-39. Disponible en: <http://www.archivosdermato.org.ar/wp-content/uploads/2019/09/31Rossi-Forum.pdf>
3. Gilaberte Y, GraciaT. Manual de terapia fotodinámica para Enfermería. Madrid: Grupo Aula Médica; 2023.
4. Pérez L, García J, Gilaberte Y. Terapia fotodinámica con luz de día en España: ventajas y limitaciones. Actas Dermosifiliogr [internet]. 2014 [citado el 26 de octubre de 2024];105(7):663-674. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-terapia-fotodinamica-con-luz-dia-articulo-S0001731014000994>
5. Fonda-Pascual P, Pérez-García B, Harto-Castaño A . Otras indicaciones de la terapia fotodinámica. Piel (Barc., Ed. impr.). 2016 [citado el 26 de octubre de 2024];31(Supl 1):10-12. Disponible en: <https://enfispo.es/servlet/articulo?codigo=8943328>

6. Vera CC; Tulli, FG; Borsarell CD. Supramolecular photosensitizers as improved tools for anticancer and antimicrobial treatments; Anales AQA [internet]; 2020 [citado el 25 de octubre de 2024] 107(2): 81-109. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/147091>
7. Silva V, Marcoleta A, Silva V2 , Flores D, Aparicio T, Aburto I et al. Prevalencia y perfil de susceptibilidad antimicrobiana en bacterias aisladas de úlceras crónicas infectadas en adultos. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2018 [citado el 26 de octubre de 2024];35(2):155-162. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000200155
8. Taha M. Biofilm en el pie diabético:un reto añadido. Gerokomos [internet]. 2019 [citado el 25 de octubre de 2024]; 30(3): p157-160. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2019000300157
9. Baltà-Domínguez L, Roig-Panisello AI, Morros-Torné C, Mateo-Marín E, Medrano-Jiménez R, Díaz-Herrera MA. Manejo y tratamiento de úlceras de extremidades inferiores [Internet]. Barcelona: Instituto Catalán de Salud; 2018 [citado el 26 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2021/01/guia-ulceras-extremidades-inferiores.pdf>
10. Perdomo-Pérez E, Jiménez-García JF, Arantón-Areosa L, Blasco-García C, Durán-Sáenz I, García-Ruiz MP, Homs-Romero E. Compresión en las lesiones de extremidad inferior: lesiones venosas. Documento Técnico GNEAUPP N° XX. Logroño: GNEAUPP; 2025 [citado 2025 abr 4]. Disponible en: <https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2025/03/36-suplemento01-2025.pdf>
11. Probst S, Saini C, Gschwind G, Stefanelli A, Bobbink P, Pugliese MT, et al. Prevalence and incidence of venous leg ulcers. A systematic review and meta-analysis. Int Wound J [Internet]. 2023 [citado el 4 de abril de 2025]; 20(9): 3906-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37293810/>
12. International Wound Infection Institute. La infección de heridas en la práctica clínica [Internet]. Londres; 2022 [citado el 26 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2022/08/iwii-cd-2022-es-web.pdf>.
13. Casanova, P. L. Consejo General de Colegios Oficiales de Enfermería de España, GNEAUPP, Instituto de investigación enfermera. Marco de actuación enfermera en el ámbito de los cuidados avanzados a personas con lesiones cutáneas [Internet]. España; 2024 [citado el 25 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://gneaupp.info/marco-de-actuacion-enfermera-en-el-ambito-de-los-cuidados-avanzados-a-personas-con-lesiones-cutaneas/>
14. International Wound Infection Institute (IWII). La infección de heridas en la práctica clínica: Principios de las mejores prácticas [Internet]. Londres: Wounds International;

- 2022 [citado el 26 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2022/08/iwii-cd-2022-es-web.pdf>
15. Leyva Rodríguez F. Guía de heridas y cicatrices en enfermería [Internet]. Meda Pharma; 2012 [citado el 26 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://ulceras.net/userfiles/files/guia%20Heridas%20y%20Cicatrices%20en%20enfermeria%20OK.pdf>
 16. 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. *BMJ* [internet]. 2021 [citado el 26 de octubre de 2024];372:n71. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/372/bmj.n71.full.pdf>
 17. Piksa M, Fortuna W, Lian C, Gacka M, Samuel IDW, Matczyszyn K, et al. Treatment of antibiotic-resistant bacteria colonizing diabetic foot ulcers by OLED induced antimicrobial photodynamic therapy. *Sci Rep* [Internet]. 2023 [citado el 12 de diciembre de 2024];13(1):14087. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10462621/>
 18. Brandão, M. G. S. A., Ximenes, M. A. M., Sousa, D. F., Veras, V. S., Barros, L. M., Rabeh, S. A. N., Costa, I. G., & Araújo, T. M. Photodynamic therapy for infected foot ulcers in people with diabetes mellitus: a systematic review. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina* [Internet]; 2023 [citado el 12 de diciembre de 2024]. 141(6), e2022476. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37194764/>
 19. Marchelli, M., Perniciaro, G., Granara, D., Bedin, F., Di Leo, L., Viaggi, C. . Photobiomodulation with blue light in non-healing wounds: case series evaluation. *Wounds Int* [Internet], 2019 [citado el 12 de diciembre de 2024]. 10(3), 63-6. Disponible en: <https://woundsinternational.com/wp-content/uploads/2023/02/14df89f179c2c183a46e549d38ab7e57.pdf>
 20. Vernaci, M., & Vernaci, P. P. Contribution of photonic therapies to the healing process of chronic wounds: case studies. *Wounds International* [Internet]; 2020 [citado el 12 de diciembre de 2024]. 11(4), 45–49. Disponible en: <https://search-ebSCOhost-com.sabidi.urv.cat/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=147546506&site=ehost-live&scope=site>
 21. Mosti, G., Picerni, P., Licau, M., & Mattaliano, V. Photodynamic therapy in infected venous and mixed leg ulcers: a pilot experience. *Journal of Wound Care* [Internet]. 2018 [citado el 12 de diciembre de 2024]; 27(12), 816–821. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30557114/>
 22. Aspiroz, C., Sevil, M., Toyas, C., & Gilaberte, Y. Photodynamic Therapy With Methylene Blue for Skin Ulcers Infected With *Pseudomonas aeruginosa* and *Fusarium* spp. *Terapia fotodinámica con azul de metileno en úlceras cutáneas infectadas con Pseudomonas*

- aeruginosa y *Fusarium* spp. *Actas dermo-sifiliograficas* [Internet]; 2017 [citado el 12 de diciembre de 2024]. 108(6), e45–e48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28411862/>
23. Lanzafame, R. J., Stadler, I., Cunningham, R., Muhlbauer, A., Griggs, J., Soltz, R., et al. Preliminary assessment of photoactivated antimicrobial collagen on bioburden in a murine pressure ulcer model. *Photomedicine and laser surgery* [Internet]; 2013 [citado el 12 de diciembre de 2024]. 31(11), 539–546. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24138191/>
 24. Devirgiliis, V., Panasiti, V., Fioriti, D., Anzivino, E., Bellizzi, A., Cimillo, M et al. Antibacterial activity of methyl aminolevulinate photodynamic therapy in the treatment of a cutaneous ulcer. *International journal of immunopathology and pharmacology* [Internet]; 2011 [citado el 12 de diciembre de 2024]. 24(3), 793–795. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21978711/>
 25. Aebisher, D., Czech, S., Dynarowicz, K., Misiólek, M., Komosińska-Vassev, K., Kawczyk-Krupka, A., et al. Photodynamic Therapy: Past, Current, and Future. *International journal of molecular sciences* [Internet]; 2024 [citado el 12 de diciembre de 2024]. 25(20), 11325. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39457108/>
 26. Kessel D. Photodynamic Therapy: A Brief History. *Journal of clinical medicine*[Internet]; 2019 [citado el 12 de diciembre de 2024]. 8(10), 1581. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31581613/>
 27. Lozano Rosas R, Loaiza-Toscuenteo D, García Cortés EA, Carranza Zuñiga D, Conde Cuatzo MG, Spezzia Mazzocco T. Terapia fotodinámica y aplicaciones en biomedicina. PCT [Internet]. 2025 [citado 8 de abril de 2025];8(14):60-73. Disponible en: <https://revistas.uaq.mx/index.php/perspectivas/article/view/1767>
 28. Mamone LA. Fotosensibilizadores en aplicaciones biomédicas y energéticas [tesis]. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales; 2019 [citado 8 de abril de 2025]. Disponible en: https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/greenstone3/exa/collection/tesis/document/tesis_n5514_Mamone
 29. Abrahamse H, Hamblin MR. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Front Chem* [Internet]. 2018 [citado 8 de abril de 2025];6:481. . Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2018.00481/full>
 30. Makarov, V. I., Skobeltsin, A. S., Averchuk, A. S., Berdnikov, A. K., Chinenkova, M. V., Salmina, A. B., et al. Effect of Photodynamic Therapy with the Photosensitizer Methylene Blue on Cerebral Endotheliocytes In Vitro. In *Photonics* [Internet]. 2024 [citado 8 de abril de 2025]; 11 (4): p. 316. Disponible en: [53](https://www.mdpi.com/2304-

</div>
<div data-bbox=)

- [6732/11/4/316#:~:text=Methylene%20blue%20\(MB\)%20is%20a,as%20shown%20in%20Figure%201.](https://doi.org/10.1002/1522-2675(200204)24:4%3C163::AID-JCLM163%3E3.0.CO;2-1)
31. Carl Roth GmbH, Co. KG. Ficha de datos de seguridad: Azul de metileno [Internet]. Karlsruhe: Carl Roth GmbH + Co. KG; 2022 [citado 2025 abril 23]. Disponible en: <https://www.carlroth.com/medias/SDB-1433-ES-ES.pdf?>
 32. Lee C-N, Hsu R, Chen H, Wong T-W. Daylight photodynamic therapy: an update. *Molecules* [Internet]. 2020 [citado 26 de abril de 2025];25(21):5195. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/21/5195>
 33. Krupka, M., Božek, A., Bartusik-Aebisher, D., Ciešlar, G., & Kawczyk-Krupka, A. Photodynamic therapy for the treatment of infected leg ulcers. *Antibiotics* [Internet]. 2021 [citado 26 de abril de 2025]; 10(5), 506. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/5/506>
 34. Rodríguez-Prieto MA, Pérez-Basterrechea M, Sierra-Ocaña A, et al. Documento de consenso hispano-portugués para el uso de la terapia fotodinámica con luz de día. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2015 [citado 26 de abril de 2025];106(4):267-277.
 35. Clínica Universidad de Navarra. Photodynamic therapy [Internet]. Pamplona: CUN; 2024 [citado 26 abr 2025]. Disponible en: <https://www.cun.es/>
 36. Marinello Roura J, Verdú Soriano J, coordinators. *Conferencia nacional de consenso sobre las úlceras de la extremidad inferior (C.O.N.U.E.I.). Documento de consenso 2018* [Internet]. 2nd ed. Madrid: Ergon; 2018 [citado 25 de abril de 2025]. Disponible en: <https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2018/04/CONUEIX2018.pdf>
 37. Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos). *Diario Oficial de la Unión Europea* [Internet]. 2016 [citado 24 de mayo de 2025];L119:1-88. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A32016R0679>
 38. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. *Boletín Oficial del Estado* [Internet]. 2018 [citado el 24 de mayo de 2025];294:119788-857. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2018-16673>tínez-Santos
 39. Alba-Elena, Tizón Bouza Eva, Pesado Cartelle José Ángel. Conocimiento enfermero sobre prevención, diagnóstico y cuidados de las úlceras de extremidad inferior en un área sanitaria. *Gerokomos* [Internet]. 2019 [citado 2025 Abril 25] ; 30(1): 34-41. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2019000100034&lng=es.](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2019000100034&lng=es)

40. Perdomo-Pérez E, Jiménez-García JF, Arantón-Areosa L, Blasco-García C, Durán-Sáenz I, García-Ruiz MP, *et al.* Compresión en las lesiones de extremidad inferior: lesiones venosas. *Gerokomos*. 2025;36(Supl 1):S1-S62 [citado 2025 Abril 25]. Disponible en: <https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2025/03/36-suplemento01-2025.pdf>
41. Fumero Mora X, Moreno Arroyo F, Ordóñez Conejo N. Abordaje inicial en pacientes con úlcera venosa. *CS* [Internet]. 30 de mayo de 2024 [citado 25 de abril de 2025];7(2):123-3. Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/650>
42. Miquel Abbad C, Rial Horcajo R, Ballesteros Ortega MD, García-Madrid C. Capítulo de Flebología y Linfología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul. Guía de práctica clínica en enfermedad venosa crónica del Capítulo de Flebología y Linfología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul. *Angiología* [Internet]. 2016 [citado 25 de abril de 2025];68(1):55-62. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-angiologia-294-articulo-guia-practica-clinica-enfermedad-venosa-S0003317015002084>
43. 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* [Internet]. 2019 [citado 25 de abril de 2025];28(Suppl 3a):S1–S50. Disponible en: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/full/10.12968/jowc.2019.28.Sup3a.S1>
44. Perdomo Pérez E. *Relación entre calidad de vida y proceso de cicatrización en heridas crónicas complicadas* [tesis doctoral]. Jaén: Universidad de Jaén; 2020 [citado 25 de abril de 2025]. Disponible en: <https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2021/06/tesis-e.-perdomo.-final.pdf>
45. Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM). Código de Conducta [Internet]. Barcelona: IMIM; 2019 [citado 2 de enero de 2025]. Disponible en: https://www.imim.cat/media/upload//arxiu/transparencia/2022/codigo_de_conducta_imim_aprobado_por_el_patronat_fimim_26_6_2019_editora_115_3_3.pdf
46. Verdú Soriano J, López-Casanova P, Sánchez Romero I, Segovia Gómez T. Toma de muestras para el laboratorio de microbiología. Procedimientos y recomendaciones [Internet]. Logroño: GNEAUPP; 2018 [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2018/11/GNEAUPP.DT04.Toma-Muestras.pdf>
47. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R, García-Lechuz Moya JM, Martín-Saco G, Galán Sánchez F, Mormeneo Bayo S, *et al.* Procedimiento de Microbiología Clínica: Diagnóstico microbiológico de las infecciones de heridas crónicas [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2022 [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2022/06/seimc-procedimiento75.pdf>

48. Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT). Escala Visual del Dolor [Internet]. Madrid: SECOT; [fecha de publicación desconocida] [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.secot.es/media/docs/escalas/Escala%20Visual%20dolor.pdf>
49. Hjerstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2011 [citado 13 de marzo de 2025];41(6):1073–93. Disponible en: [https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(11\)00014-5/fulltext](https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(11)00014-5/fulltext)
50. Launois R. CIVIQ-20: Cuestionario de calidad de vida en insuficiencia venosa crónica [Internet]. [Lyon]: Les Laboratoires Servier; [fecha de publicación desconocida] [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.civiq-20.com/getting-copy/linguistic-versions-civiq-20/>
51. Perdomo Pérez E, De Haro Fernández F, Gaztelu Valdés V, Ibar Moncasi P, Linares Herrera J, Pérez Rodríguez MF. **El dolor en las heridas** [Internet]. 2ª ed. Logroño: Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP); 2021 [citado 3 de mayo 2025]. (Serie Documentos Técnicos GNEAUPP; nº VI). Disponible en: https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2021/11/gneaupp.dt06.dolor_.pdf
52. Domingo-Triadó V, López-Alarcón D, Villegas-Estévez F, et al. Manejo del dolor irruptivo asociado a la cura de úlceras cutáneas. *Rev Soc Esp Dolor* [Internet]. 2020 [citado 3 de mayo 2025];27(2):113-126. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v27n2/1134-8046-dolor-27-02-00113.pdf>
53. Rueda López J, Navarro Picó M, Álvarez Hernández A, Blanco Blanco J, Blasco Gil S, Chaverri Fierro D, et al. Limpieza de las heridas: soluciones, presión y técnicas utilizadas. 1ª ed. Logroño: Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP) [Internet]; 2023 [citado 27 de abril de 2025]. (Serie Documentos Técnicos GNEAUPP; nº XVII). Disponible en: <https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2023/05/gneaupp.dt17.limpieza.pdf>
54. McLain NEM, Moore ZEH, Avsar P. Limpieza de heridas para el tratamiento de las úlceras venosas de la pierna. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2021 [citado 27 de abril de 2025];3:CD011675. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011675.pub2/full/es>
55. Mayer DO, Tettelbach W, Ciprandi G, Downie F, Hampton J, Hodgson H, et al. Mejores prácticas para desbridamiento de heridas: Documento de consenso internacional. *J Wound Care* [internet]. 2024 [citado el 9 de abril de 2025];33(Suppl C):T1–T29.

- Disponible en: https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2024/05/debridement-consensus-24-05-01.en_es.pdf
56. Torra-Bou JE, Segovia-Gómez T, Jiménez-García JF, Soldevilla-Ágreda JJ, Blasco-García C, Rueda-López J. Desbridamiento de las heridas crónicas. Serie Documentos Técnicos GNEAUPP nº IX. 2ª ed. Logroño: Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas; 2021. Disponible en: <https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2021/11/gneaupp.dt09.desbridamiento.pdf>
 57. Verdú-Soriano, J; Segura-Jordá G. López-Casanova, P; Berenguer-Pérez, M.Latrech L. (2022). Monitorización y fotografía científica de las heridas. (GNEAUPP, Ed.). [Internet]. Logroño: GNEAUPP; 2021 [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2021/11/gneaupp.dt07.monitorizacion.pdf>
 58. Allison, RR., Downie, GH., Cuenca, R., Hu, XH., Childs, CJ., Sibata, CH. Potosensitizers in clinical PDT. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2004 [citado 24 de mayo de 2025];1(1):27–42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1572100004000079>
 59. Wainwright M. Methylene Blue derivatives – suitable photoantimicrobials for blood product disinfection? *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2000 [citado 24 de mayo de 2025];16(4):381–394. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11118846/>
 60. International Council for Harmonisation. ICH Harmonised Guideline: Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). ICH [Internet]; 2016 [citado 24 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e6r2-good-clinical-practice-integrated-addendum-ich-e6r1?utm_source=chatgpt.com
 61. European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice E6(R2). EMA/CHMP/ICH/135/1995 [Internet]. 2016 [citado 24 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-good-clinical-practice-scientific-guideline>
 62. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Ferney-Voltaire: AMM; 2024 [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

12.ANEXOS

ANEXO 1. PLANTILLA DE REGISTRO ELECTRONICO POR VISITA (fuente propia)

Proyecto: TFDLD y UEV

ID paciente:

VISITA: INCLUSIÓN ESTUDIO

Fecha:

Con fecha **XXXX**, al paciente se le propone participar en el estudio y se le explica el ensayo clínico *Tratamiento de Úlceras Venosas Infeccionadas con Fotodinamia Daylight: Ensayo clínico Aleatorizado*. Se concede tiempo para leer y resolver dudas al respecto. No se realiza ningún procedimiento previo a la firma del paciente. El paciente comprende, acepta y firma dos copias del CI versión **v1.0 25MAY2025**, una se archiva en el archivo del paciente y la otra se la lleva a casa.

El paciente cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

DATOS DEMOGRÁFICOS:

- Edad:

- Sexo:

- Etnia:

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS ACTIVOS O DE INTERÉS:

-ACTIVOS: (indicar fecha de diagnóstico)

-DE INTERÉS: (oncológicos, vasculares, cardiológicos, dermatológicos (indicar fecha de inicio y fin si precisa))

MEDICACIÓN FARMACOLÓGICA ACTIVA (indicar fármaco, dosis, frecuencia, vía de administración y fecha de inicio)

VALORACIÓN DE LA HERIDA: (Según TIMERS)

Se realiza toma de fotografías según protocolo, se toman **X** fotografías, de las heridas ubicadas en **XXX**.

Se toma muestra microbiológica de **la/las** heridas, por método punción aspiración, y se cursan a laboratorio local.

Se valora índice RESVECH, obteniendo una puntuación de **XX**. Se guarda escala en papel según protocolo en carpeta del paciente.

Paciente realiza cuestionario CIVIQ-20 en papel, obteniendo una puntuación de **XX**

La cura estándar para la presente cura usa los siguientes materiales: (limpieza, apósitos, vendaje...)

Se entrega diario del dolor al paciente, y se realiza educación de como rellenarlo.

Dolor (EN): **XX**

Próxima cura: (fecha)

Tras obtener resultados de laboratorio, (no) se considera elegible al paciente. Por lo que se aleatoriza y se obtiene que el paciente forma parte del GRUPO CONTROL/INTERVENCIÓN CON TFDLD

Proyecto: TFDLD y UEV

ID paciente:

VISITA: CURA ESTÁNDAR

Fecha:

EVENTO ADVERSO:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

VALORACIÓN DE LA HERIDA: (Según TIMERS)

Se realiza toma de fotografías según protocolo, se toman X fotografías, de las heridas ubicadas en XXX.

Se decide volver a repetir muestra microbiológica, por reaparición de signos y síntomas de infección (detallar).

CURA ESTÁNDAR: (añadir la misma información que en la cura anterior o detallar los cambios de material usado, justificándolo).

Se valora índice RESVECH, obteniendo una puntuación de XX. Se guarda escala en papel según protocolo en carpeta del paciente.

Dolor (EN): XX

Se revisa diario del dolor, el paciente ha reportado X

Próxima cura: (fecha)

Proyecto: TFDLD y UEV

ID paciente:

VISITA: CURA ESTÁNDAR +TFDLD

Fecha:

EVENTO ADVERSO:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

VALORACIÓN DE LA HERIDA: (Según TIMERS)

Se realiza toma de fotografías según protocolo, se toman X fotografías, de las heridas ubicadas en XXX.

Se decide volver a repetir muestra microbiológica, por reaparición de signos y síntomas de infección (detallar).

Se aplica Azul de metileno 1% en lecho y bordes de la herida (1,2,3... identificar heridas infectadas), tras 30 min de activación del fotosensibilizante, el paciente sale 2h al exterior para TFDLD. A su vuelta se limpia la herida y se realiza cura estándar.

CURA ESTÁNDAR: (añadir la misma información que en la cura anterior o detallar los cambios de material usado, justificándolo).

Se valora índice RESVECH, obteniendo una puntuación de XX. Se guarda escala en papel según protocolo en carpeta del paciente.

Dolor (EN): XX

Se revisa diario del dolor, el paciente ha reportado X

Proyecto: TFDLD y UEV

ID paciente:

VISITA: FIN DE ESTUDIO

Fecha:

EVENTO ADVERSO:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

VALORACIÓN DE LA HERIDA: (Según TIMERS)

Se realiza toma de fotografías según protocolo, se toman X fotografías, de las heridas ubicadas en XXX.

Paciente realiza cuestionario CIVIQ-20 en papel, obteniendo una puntuación de XX

Se valora índice RESVECH, obteniendo una puntuación de XX. Se guarda escala en papel según protocolo en carpeta del paciente.

Dolor (EN): XX

Se recoge diario del registro del dolor, últimos datos reportados por el paciente: XX

ÚLCERA CURADA, paciente finaliza estudio.

Proyecto: TFDLD y UEV

ID paciente:

VISITA: RETIRADA DE ESTUDIO

Fecha:

EVENTO ADVERSO:

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

VALORACIÓN DE LA HERIDA: (Según TIMERS)

Se realiza toma de fotografías según protocolo, se toman X fotografías, de las heridas ubicadas en XXX.

CURA ESTÁNDAR: (añadir la misma información que en la cura anterior o detallar los cambios de material usado, justificándolo).

Dolor (EN): **XX**

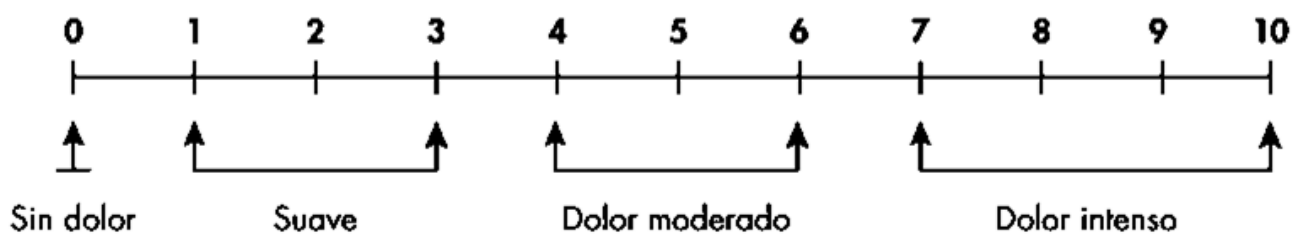
Se recoge diario del registro del dolor, últimos datos reportados por el paciente: **XX**

Motivo de retirada del estudio: **XXX**

ANEXO 2. ESCALA NUMÉRICA VERBAL (EN)

EN - Escala numérica verbal:

El paciente puntúa su dolor del 0 al 10, siendo 0 ausencia de dolor y 10 el peor dolor imaginable.



Proyecto: Impacto de la fotodinamia con luz de día en el proceso de curación de úlceras venosas infectadas: ensayo clínico aleatorizado

DIARIO DE REGISTRO DEL DOLOR PARA PACIENTES

Paciente: _____

Día:

Dolor 0-10:

Medicación: si/no _____

Hoy realiza Terapia fotodinámica con luz de día: si/no

Hoy tiene cura de la úlcera: si/no

Día:

Dolor 0-10:

Medicación: si/no _____

Hoy realiza Terapia fotodinámica con luz de día: si/no

Hoy tiene cura de la úlcera: si/no

Día:

Dolor 0-10:

Medicación: si/no _____

Hoy realiza Terapia fotodinámica con luz de día: si/no

Hoy tiene cura de la úlcera: si/no

ANEXO 4. ÍNDICE DE MEDIDA RESVECH 2.0

Ítem	Medida 0 Fecha:	Medida 1 Fecha:	Medida 2 Fecha:	Medida 3 Fecha:	Medida 4 Fecha:
<p>1) Medidas de la lesión:</p> <p>0. Superficie = 0 cm²</p> <p>1. Superficie = <4 cm²</p> <p>2. Superficie = 4 - <16 cm²</p> <p>3. Superficie = 16 - <36 cm²</p> <p>4. Superficie = 36 - <64 cm²</p> <p>5. Superficie = 64 - <100 cm²</p> <p>6. Superficie = ≥100 cm²</p>					
<p>2) Profundidad/tejidos afectados:</p> <p>0. Piel intacta cicatrizada.</p> <p>1. Afectación de la dermis-epidermis.</p> <p>2. Afectación del tejido subcutáneo (tejido adiposo sin alcanzar fascia o músculo).</p> <p>3. Afectación del músculo.</p> <p>4. Afectación del hueso o tejidos anexos (tendones, ligamentos, cápsula articular o escara negra que no permite ver los tejidos por debajo).</p>					
<p>3) Bordes:</p> <p>0. No distinguibles (no hay bordes de la herida).</p> <p>1. Difusos.</p> <p>2. Delimitados.</p> <p>3. Dañados.</p> <p>4. Engrosados ("revertidos", "invertidos").</p>					
<p>4) Tipos de tejido del lecho de la herida:</p> <p>4. Necrótico (escara negra seca o húmeda).</p> <p>3. Tejido necrótico o esfacelos en el interior de la herida.</p> <p>2. Tejido de granulación.</p> <p>1. Tejido epitelial.</p> <p>0. Cerrada/cicatrización.</p>					
<p>5) Exudado:</p> <p>3. Seco.</p> <p>0. Húmedo.</p> <p>1. Mojado.</p> <p>2. Saturado.</p> <p>3. Con fuga de exudado.</p>					
<p>6) Infección/inflamación (signos - <i>biofilm</i>):</p> <p>1. Dolor que va en aumento: sí = 1; no = 0</p> <p>2. Eritema perilesional: sí = 1; no = 0</p> <p>3. Edema perilesional: sí = 1; no = 0</p> <p>4. Aumento de la temperatura: sí = 1; no = 0</p> <p>5. Exudado que va en aumento: sí = 1; no = 0</p> <p>6. Exudado purulento: sí = 1; no = 0</p> <p>7. Tejido friable o que sangra con facilidad: sí = 1; no = 0</p> <p>8. Herida estancada, que no progresa: sí = 1; no = 0</p> <p>9. Tejido compatible con <i>biofilm</i>: sí = 1; no = 0</p> <p>10. Olor: sí = 1; no = 0</p> <p>11. Hipergranulación: sí = 1; no = 0</p> <p>12. Aumento del tamaño de la herida: sí = 1; no = 0</p> <p>13. Lesiones satélite: sí = 1; no = 0</p> <p>14. Palidez del tejido: sí = 1; no = 0</p>					
PUNTUACIÓN TOTAL (máx. = 35; mín. = 0)					

Propiedades psicométricas: fiabilidad mediante consistencia interna con una α de Cronbach de 0,63 y una α de Cronbach basada en elementos tipificados de 0,72; validez de contenido con un índice de validez de contenido para el total de la escala superior a 0,9.

- CIVIQ 20 -
CUESTIONARIO SOBRE CALIDAD DE VIDA
En español para los Estados Unidos

CUESTIONARIO AUTOADMINISTRADO DEL PACIENTE

Mucha gente se queja de dolor de piernas. Nos gustaría saber con qué frecuencia ocurren estos problemas de piernas y cómo pueden afectar la vida diaria de la gente que sufre de ellos.

A continuación, encontrará una lista de síntomas, sensaciones o molestias que usted puede o no experimentar, y que le pueden hacer la vida diaria más o menos difícil. **Para cada síntoma, sensación o molestia en la lista, le pedimos que conteste las preguntas:**

Por favor, indique si realmente ha experimentado lo que se describe en cada frase y, si la respuesta es 'sí', qué tan **intenso** fue. Hay cinco posibles respuestas y nos gustaría que marcara con un círculo la que mejor describa su situación:

Marque con un círculo el número 1: si no siente que el síntoma, sensación o molestia que se describe se aplica a usted

Marque con un círculo el número 2, 3, 4 ó 5: Si lo ha sentido con más o menos intensidad

- CIVIQ 20 -
CUESTIONARIO SOBRE CALIDAD DE VIDA
En español para los Estados Unidos

REPERCUSIONES DE LA INSUFICIENCIA VENOSA EN SU VIDA

1) Durante las últimas cuatro semanas, ¿ha tenido **dolor** en los **tobillos** o **piernas** y qué tan severo ha sido ese dolor?
Marque con un círculo el número que se aplica a usted.

Sin dolor	Poco dolor	Dolor moderado	Mucho dolor	Dolor severo
1	2	3	4	5

2) Durante las últimas cuatro semanas, ¿qué tan molesto(a) se ha sentido en su **trabajo** o durante sus **actividades diarias usuales debido a sus problemas de piernas**?
Marque con un círculo el número que se aplica a usted.

Nada Molesto(a)	Un poco molesto(a)	Más o menos molesto(a)	Muy molesto(a)	Extremadamente molesto(a)
1	2	3	4	5

3) Durante las últimas cuatro semanas, ¿ha **dormido mal** debido a sus problema de piernas, y con qué frecuencia?
Marque con un círculo el número que se aplica a usted.

Nunca	Raramente	Frecuentemente	Muy frecuentemente	Cada noche
1	2	3	4	5

- CIVIQ 20 -
CUESTIONARIO SOBRE CALIDAD DE VIDA
En español para los Estados Unidos

Durante las últimas cuatro semanas, ¿qué tan **molesto(a)** se ha sentido al **hacer las actividades** indicadas a continuación, **debido a sus problemas de piernas?**
 En la tabla siguiente, para cada declaración, indique qué tan molesto(a) se ha sentido, marcando con un círculo el número elegido.

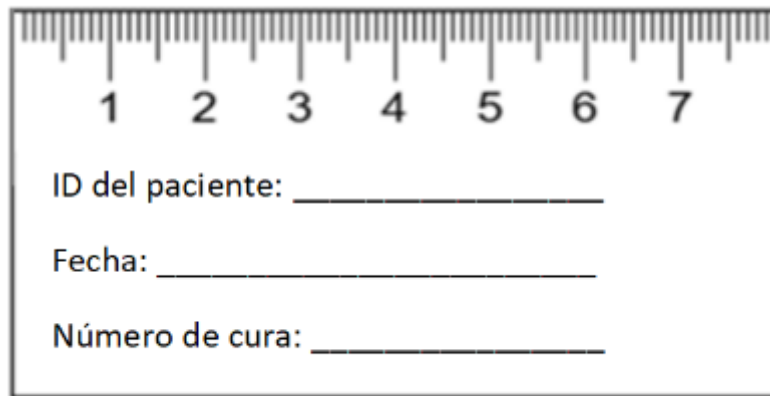
	Nada Molesto(a)	Un poco molesto(a)	Más o menos molesto(a)	Muy molesto(a)	No lo pude hacer
4. Permanecer parado(a) por mucho tiempo	1	2	3	4	5
5. Subir varios pisos por las escaleras	1	2	3	4	5
6. Agacharse / arrodillarse	1	2	3	4	5
7. Caminar rápidamente	1	2	3	4	5
8. Viajar en auto, autobús o avión	1	2	3	4	5
9. Hacer ciertos trabajos en casa (ej. estar parado(a) y trabajar en la cocina, cargar un niño en brazos, planchar, limpiar el piso o los muebles, hacer pequeños trabajos manuales...)	1	2	3	4	5
10. Salir de noche, ir a brodas, fiestas...	1	2	3	4	5
11. Practicar un deporte / hacer esfuerzos físicos	1	2	3	4	5

- CIVIQ 20 -
CUESTIONARIO SOBRE CALIDAD DE VIDA
En español para los Estados Unidos

Los problemas de piernas también pueden afectar su estado de ánimo. ¿Qué tanto corresponden las siguientes declaraciones a lo que ha sentido durante las últimas cuatro semanas?
 En la tabla siguiente, para cada declaración, marque con un círculo el número que se aplica a usted.

	Nada	Un poco	Moderadamente	Mucho	Completamente
12. Me he sentido nervioso(a)/tenso(a)	1	2	3	4	5
13. Me he cansado rápidamente	1	2	3	4	5
14. he sentido que era una carga para los demás	1	2	3	4	5
15. siempre he tenido que ser cuidadoso(a)	1	2	3	4	5
16. he tenido vergüenza de mostrar mis piernas	1	2	3	4	5
17. Me he irritado fácilmente	1	2	3	4	5
18. Me he sentido como si hubiera estado incapacitado(a)	1	2	3	4	5
19. Me ha sido difícil empezar el día	1	2	3	4	5
20. No he tenido ganas de salir	1	2	3	4	5

ANEXO 6. TARJETA DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE PARA FOTOGRAFIA DE HERIDAS Y REGLA PARA DIMENSIÓN (Fuente propia)



1 2 3 4 5 6 7

ID del paciente: _____

Fecha: _____

Número de cura: _____

ANEXO 7. ENCUADRE PARA LA TOMA DE FOTOGRAFÍAS DE HERIDAS (Fuente propia)



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio: Impacto de la fotodinamia con luz de día en el proceso de curación de úlceras venosas infectadas: ensayo clínico aleatorizado

Centro investigador:

Hospital Universitari Vall d'Hebron – Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica

Investigadora principal:

[Nombre y Apellidos]

¿En qué consiste este estudio?

Le invitamos a participar en un ensayo clínico que tiene como objetivo evaluar si la terapia fotodinámica con luz de día (TFDLD), combinada con el tratamiento habitual para las úlceras, puede acelerar la cicatrización, reducir el dolor y mejorar su calidad de vida.

Esta terapia utiliza un medicamento llamado azul de metileno, que se aplica sobre la úlcera, y que posteriormente se activa mediante la exposición controlada a la luz solar. Esta combinación produce una reacción que ayuda a reducir la carga bacteriana y favorece la curación.

¿Por qué se me ha propuesto participar?

Usted ha sido invitado/a a participar porque presenta una úlcera de pierna de origen venoso con signos de infección local y cumple con los criterios establecidos para este estudio.

¿Qué tendré que hacer si participo?

- Se le asignará de forma aleatoria (como un sorteo) a uno de estos dos grupos:
 - **Grupo control:** recibirá el tratamiento estándar habitual de su herida.
 - **Grupo experimental:** además del tratamiento estándar, se le aplicará la terapia fotodinámica con luz solar dos veces por semana durante el seguimiento, hasta que la infección local de su úlcera esté resuelta.
- La intervención con TFDLD consiste en:
 1. Aplicar azul de metileno sobre la úlcera y sus bordes.
 2. Esperar entre 15 y 30 minutos para su activación.
 3. Exponer la zona tratada a la luz del sol durante aproximadamente 2 horas (en horario de 10:00 a 16:00), en la zona circundante a las consultas.
 4. Posteriormente se realizará la cura de la herida en consulta.
- Se le realizarán fotografías clínicas de la herida, se le pasarán cuestionarios de dolor y calidad de vida, y se registrarán datos clínicos durante varias visitas.

¿Qué riesgos o molestias pueden surgir?

- El procedimiento de TFDLD es indoloro. Algunas personas pueden notar una leve coloración azul de la piel o la orina durante unas horas.
- En muy raras ocasiones, puede haber una ligera irritación en la piel tratada.
- No se le aplicará ningún producto ni procedimiento sin su consentimiento y supervisión.

¿Qué beneficios puedo obtener?

- Puede experimentar un número menor de curas.
- Aunque no se garantiza un beneficio individual, su participación puede contribuir a mejorar futuros tratamientos para otras personas con úlceras.

¿Es voluntario participar?

Sí. Su participación es completamente voluntaria. Puede negarse o abandonar el estudio en cualquier momento sin que esto afecte en ningún caso a la calidad de la atención que recibe habitualmente.

¿Cómo se protegerán mis datos?

Todos los datos recogidos serán tratados de forma confidencial y anónima, conforme al Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) y la Ley Orgánica 3/2018. Se almacenarán en soportes seguros y solo el equipo investigador tendrá acceso a ellos. Las imágenes clínicas serán codificadas y no incluirán su rostro ni información personal identificable.

¿Quién ha aprobado este estudio?

Este estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del [CEIC de la institución que aprueba el proyecto].

Contacto

Si tiene dudas o desea más información, puede dirigirse a la investigadora responsable:

[Nombre y Apellidos]

Correo electrónico: [incluir correo]

Teléfono: [incluir teléfono]

.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: *Impacto de la fotodinamia con luz de día en el proceso de curación de úlceras venosas infectadas: ensayo clínico aleatorizado*

Datos de contacto de la investigadora principal:

[Nombre y Apellidos]

Hospital Universitari Vall d’Hebron

[Incluir teléfono y correo electrónico]

Grupo de investigación:

Consulta de Enfermería – Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica, HUVH

Yo, <<nombre y apellidos del participante en mayúsculas>> con NIF/NIE/Pasaporte

.....

Declaro que:

- He leído y comprendido la hoja de información al participante que se me ha entregado, referente al estudio anteriormente mencionado.
- He tenido la oportunidad de formular preguntas y todas han sido respondidas satisfactoriamente.
- Entiendo en qué consiste mi participación en este estudio, incluyendo los procedimientos, los beneficios esperados y los posibles riesgos o molestias derivados.
- Sé que mi participación es **voluntaria**.
- Comprendo que puedo **retirarme del estudio**
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que repercuta en mi atención sanitaria.
- Autorizo el tratamiento de mis datos personales conforme a lo indicado en la hoja de información al participante.

Consentimientos adicionales:

1. **En caso de existir material fotográfico o de imagen vinculado a mi úlcera, autorizo su uso con fines científicos y docentes, garantizando la no identificación de mi persona:**

Sí No

Y para expresar este consentimiento, firmo esta hoja:

Fecha:

Lugar:

Firma del participante:

En caso de firmar un representante legal:

Nombre del representante legal:

Relación con el participante:

Firma del representante legal:

Fecha:.....