UNIVERSITAT DE BARCELONA

Tratamientos para la reconstrucción de tejido blando en úlceras de pie diabético

"Treatments for soft tissue reconstruction on diabetic foot ulcers"

Trabajo de Fin de Grado 360416

Autora: Suzanne Sherwin Brown Jiménez

UNIVERSIDAD DE BARCELONA 2016/2017

Tutor: Joan Térmens Arbós

RESUMEN

Introducción: el pie diabético es una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática por la hiperglucemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemiaprevio desencadenante traumático, se puede producir una lesión y/o ulceración del pie.

Objetivos: el objetivo principal de este trabajo es comparar diferentes tipos de tratamientos terapéuticos y su eficacia en el proceso de reconstrucción de tejidos de las úlceras del pie diabético y, así, poder analizar las ventajas de cada uno de ellos frente al tratamiento convencional.

Material y métodos: este estudio es una revisión bibliográfica sobre diferentes técnicas de reconstrucción de tejidos en úlceras de pie diabético. Se llevó a cabo mediante una búsqueda en las bases de datos PubMed, Dialnet y Scopus.

Resultados: en los artículos de este trabajo se pudo observar que hubo una mejoría en la cicatrización de las úlceras cuando aplicaban los diferentes tratamientos.

Discusión: los tratamientos terapéuticos aplicados en las heridas de pie diabético de los diferentes artículos, resultaron tener cierto éxito frente al tratamiento convencional como única opción.

Conclusiones: los pacientes que presentan úlceras en un pie diabético sin un buen seguimiento o con un mal pronóstico, podrían estar en riesgo de sufrir una amputación. Por eso, es muy importante que se realice un buen control de la herida, curas e incluso la aplicación de tratamientos que puedan favorecer su cicatrización.

Palabras clave: pie diabético, úlcera diabética, úlcera, tratamientos terapéuticos, reconstrucción de tejidos.

ABSTRACT

Introduction: diabetic foot is a clinical condition of neuropathic etiopathogenic basis by prolonged hyperglycemia, which with or without coexistence of ischemia, and previous traumatic causes, can cause injury and/or foot ulceration.

Objectives: the main objective of this study is to compare different treatments and their effectiveness in the process of tissue reconstruction on diabetic foot ulcers and analyse the advantages of each against the conventional treatment.

Methods: this study is a literature review about different soft tissue reconstruction treatment so it consisted of a bibliographic search on the databases PubMed, Dialnet and Scopus.

Results: in the studies of this work it was observed that there was an improvement in the healing of the ulcers when the different treatments were applied.

Discussion: the therapeutic treatments applied to the diabetic foot wounds of the different articles proved to have some success compared to conventional treatment as the only option.

Conclusions: ulcers on a diabetic foot without good follow-up or poor prognosis could be at risk for digital or even limb amputation. Therefore, it is very important that a good daily care and wound management is performed using a therapeutic treatment.

Keywords: diabetic foot, diabetic wound, ulcer, therapeutics treatments, tissue reconstruction.

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce[1]. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre)[2].

Definimos pie diabético como el conjunto de síndromes donde exista una neuropatía o isquemia y que provoquen una infección por alteraciones tisulares o úlceras secundarias producidas por micotraumatismos, ocasionando una importante morbilidad que puede devenir en amputaciones[3].

La prevalencia del pie diabético se estima que es del 4% de la población total; se estima que al menos un 15% de diabéticos tendrán una úlcera en el pie durante su vida y, un 85% de los pacientes con amputaciones previamente habrán presentado dicha úlcera[2]. El riesgo de amputaciones para los pacientes diabéticos es hasta 15 veces mayor que en no diabéticos. La incidencia de amputaciones en pacientes diabéticos se sitúa entre 2’5-6/1000 pacientes[3].

Existen diferentes grados de úlcera diabética según la afectación del pie. La más usada para clasificar estas úlceras es la escala Wagner. (ver tabla 1).

Tipos de curas según la escala Wagner[3]:

Wagner 0: lavado correcto con jabón y secado, uso de cremas de urea o lanolina, utilización de piedra pómez para eliminar durezas, entre otros.

Wagner 1: reposo absoluto del pie afectado, desbridamiento de las flictenas, si las hubiese, no usar antisépticos locales muy concentrados y tampoco aquellos que coloreen la piel, entre otros.

Wagner 2: reposo absoluto del pie afectado, vigilancia exhaustiva de signos como infección, desbridamiento quirúrgicamente y/o cortante de esfacelos y del tejido necrótico, entre otros.

Wagner 3: desbridamiento quirúrgico en las zonas donde halla celulitis, abscesos, osteomielitis o signos de sepsis.

Wagner 4: gangrena en los dedos del pie, el paciente debe ser hospitalizado para estudiar su circulación periférica y valorar el tratamiento quirúrgico por parte del servicio de Cirugía Vascular (técnicas intervencionistas como *by-pass*, angioplastia, amputaciones, entre otros).

Wagner 5: gangrena del pie: el paciente debe ser hospitalizado para amputación.

Grado	Lesión	Características	Tipo de cura
0	Ninguna, pie de riesgo.	Callos gruesos, cabezas metatarsianas prominentes, dedos en garra, deformidades óseas.	Lavado y secado correcto, uso de cremas.
I	Úlceras superficiales.	Destrucción total del espesor.	Desbridamiento de las flictenas, no antisépticos locales muy concentrados.
II	Úlceras profundas.	Penetra en la piel, grasa ligamentos pero no al hueso.	Vigilancia exhaustiva de infección.
III	Úlceras profundas más absceso.	Extensa, profunda, secreción y mal olor.	Desbridamiento quirúrgico
IV	Gangrena limitada.	Necrosis de parte del pie.	Valorar tratamiento quirúrgico por parte de cirugía vascular.
V	Gangrena extensa.	Todo el pie afectado, efectos sistémicos.	Amputación.

Tabla 1: Grados de úlcera diabética.

Este trabajo se basa en la reconstrucción de tejidos, con lo cual se centra más en los diferentes tratamientos a partir del grado II de la escala Wagner.

Según el grado de la úlcera en la escala Wagner, ésta se tratará de una manera u otra. Así que a nivel de tratamiento se deberá tener en cuenta en qué momento se encuentra para saber cómo actuar en cada caso.

El tratamiento convencional de las úlceras se refiere al tipo de curas ambulatorias u hospitalarias como es el desbridamiento quirúrgico o no, limpieza exhaustiva de la zona afectada, uso de cremas, etc.

A nivel de tratamientos, se conocen diferentes técnicas para la reconstrucción de tejidos como la Terapia de Presión Negativa, la Terapia de Oxígeno Hiperbárico, la Terapia de Láser baja frecuencia o fototerapia (ésta última se puede aplicar conjuntamente con aceite de caléndula), la Ozonoterapia y los Factores de Crecimiento Plaquetarios.

Terapia de Presión Negativa

La terapia de presión negativa es un sistema de reservorio que, conectado a una máquina de succión formada por un conjunto de espumas de poliuretano, regula las presiones de manera muy precisa[4]. Es un tratamiento no invasivo que utiliza la presión negativa sobre la herida para promover la cicatrización en un medio húmedo y cerrado[5].

Ozonoterapia

Es un tratamiento que pretende saturar el oxígeno del organismo mediante la insuflación de oxígeno y ozono por diversas vías del cuerpo. A nivel podológico se aplica de manera local, con bolsas de ozono o agua ozonizada a través de una sonda de cristal activado por una fuente eléctrica[6]. Al poner la sonda en contacto con los tejidos produce una descarga de iones a través del área, estimulando el oxígeno presente en la sangre en el lugar del área a tratar convirtiéndolo en ozono[7].

Láser de baja frecuencia o fototerapia

El láser de baja frecuencia es un equipo que proporciona un haz estrecho de una radiación especial de luz monocromática. Está basado en la amplificación de la luz por emisión estimulada de radiaciones[8]. Este tipo de láser es el más utilizado en medicina para fines terapéuticos, por eso en la cicatrización de tejidos mediante el láser puede ser útil para aplicarlo en pacientes con ulceración[9]. Según uno de los artículos, este tipo de técnica puede conjuntamente con un aceite graso, por ejemplo, aceite de Caléndula[9].

Terapia de oxígeno hiperbárico

Es un tratamiento médico que usa el oxígeno al 100% a través de una cámara presurizada, llamada Hiperbárica[10]. Esta cámara, es un habitáculo preparado para soportar elevadas presiones en su interior. El principio terapéutico de la medicina hiperbárica reside en el incremento de la presión parcial de oxígeno en los tejidos y,

además, ayuda a la capacidad de transporte de oxígeno en sangre[11]. Para el uso de este tratamiento se tiene que ubicar al paciente dentro de esta cámara hiperbárica.

Factores de crecimiento plaquetario

Los factores de crecimiento son polipéptidos, biológicamente activos, cuyas funciones son, estimular la proliferación, mantener la supervivencia celular, estimular la migración celular, regular el ciclo celular e incluso la apoptosis[12]. Cada factor de crecimiento puede tener una o varias funciones fundamentales sobre una célula concreta[12,13]. Para llevar a cabo el tratamiento se realiza una punción al paciente extrayéndole una muestra de sangre para después poder separar el plasma de la sangre extraída, mediante una centrifugadora. Previamente a la aplicación del plasma sobre la lesión se tiene que activar la agregación plaquetaria mediante cloruro de calcio al 10%[14].

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es comparar diferentes tipos de técnicas y su eficacia en el proceso de reconstrucción de tejidos de las úlceras del pie diabético y, así, poder analizar las ventajas de cada uno de ellos frente al tratamiento convencional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio es una revisión de búsqueda bibliográfica donde se han obtenido diferentes artículos en la base de datos PubMed, Dialnet y Scopus hasta la fecha 20 de abril del 2017. Como buscador principal se ha utilizado PubMed porque es una base de datos donde hay una gran variedad de artículos científicos. Se realizó una segunda búsqueda en mayo de 2017 porqué se pudo ampliar más el estudio introduciendo más datos necesarios para su elaboración.

Las palabras utilizadas para la búsqueda de datos fue la siguiente: “Diabetic foot ulcer”, “foot ulcer surgery”, “therapy foot ulcer”, “alternative therapy diabetic foot”, “diabetic foot”, “negative pressure therapy wound”, “ozone therapy diabetic foot”, “oxygen hyperbaric therapy” y “laser low therapy”. Un total de 42 artículos fueron identificados y tras aplicar los filtros se descartaron 21 ya que su contenido no encaja con lo que se buscaba para el estudio. Después de descartar los que no interesaban se procedió a la lectura de los artículos restantes y de los 21 de ellos, definitivamente 8 fueron los identificados como potenciales para la elaboración del análisis del estudio, aunque los restantes sirvieron para incluir en la bibliografía ya que eran viables. (Imagen 1).

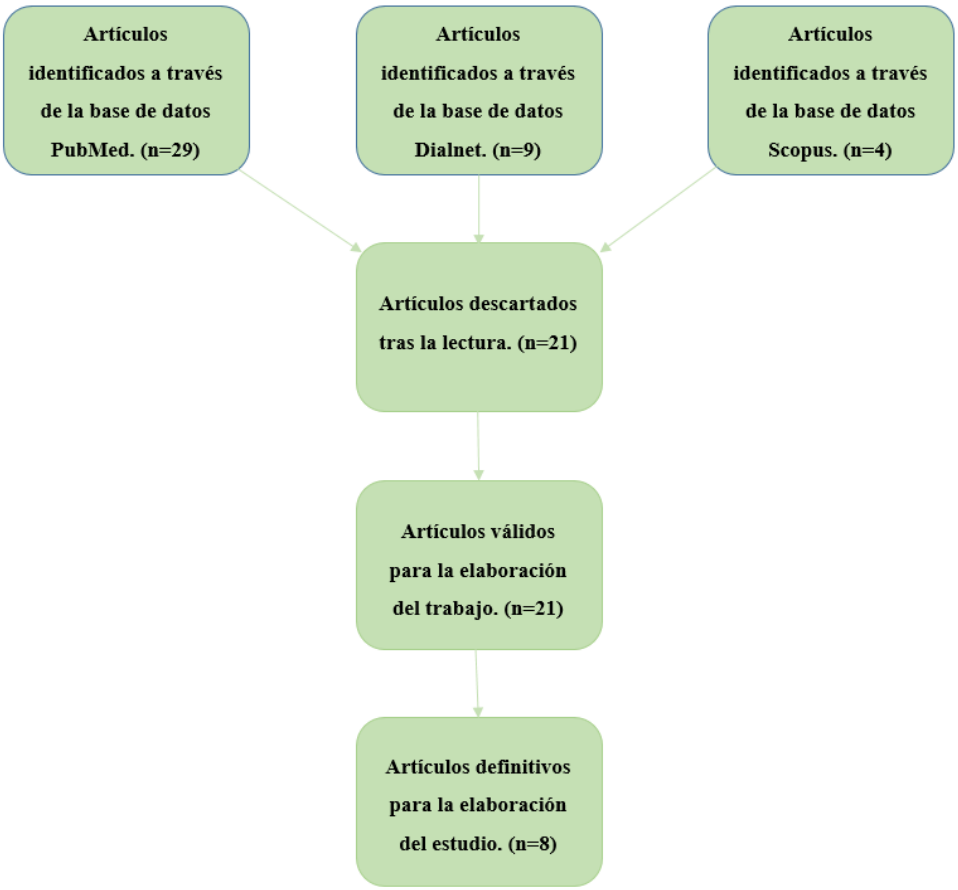

Imagen 1: Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos.

RESULTADOS

Todos los pacientes de los estudios tenían diabetes mellitus y úlceras producidas por esta patología. Los resultados obtenidos han sido muy semejantes en todas las terapias. (Ver tabla 2).

En uno de los estudios de Oxigenoterapia Hiperbárica se obtuvo una muestra de 50 pacientes, 25 de ellos les aplicaron el tratamiento junto con el convencional y los 25 restantes, placebo más tratamiento conservador. Los resultados fueron mucho más visibles en los realizados mediante oxigeno que en los de tratamiento convencional con placebo, hasta un 20% más de reducción de úlcera[15]. En otro de los estudios, se realizó la terapia a 200 pacientes de los cuales 70 presentaban úlceras de pie diabético y las restantes heridas agudas. Se realizaron 88 sesiones y el estudio pudo observar que a las primeras 30, los pacientes con heridas crónicas cicatrizaban mucho más rápido en comparación a las personas con heridas agudas hospitalizadas[10].

El estudio de la terapia con ozono obtuvo una muestra de 61 personas, a 32 de las cuales se les aplicó la técnica y al restante un efecto placebo. En los dos grupos se les

realizó el tratamiento convencional previamente a la técnica. La ozonoterapia ayudó a reducir considerablemente la úlcera sobre todo en el grado 2 y 3 frente al tratamiento convencional con un 35% de curación mayor[16]. Otro estudio realizó la Ozonoterapia a un solo paciente, desde la primera aplicación se obtuvieron resultados positivos eliminando el dolor y cicatrizando a los 5 días completamente[7].

En la terapia de láser de baja frecuencia, se obtuvo una muestra de 32 pacientes, dividiéndolos en 4 grupos. Uno de los grupos estaba compuesto por los pacientes tratados únicamente con el láser, el siguiente grupo los pacientes tratados únicamente con aceite de caléndula, el siguiente grupo les aplicaron láser juntamente con aceite de caléndula y, por último, el último grupo era básicamente control de la úlcera (tratamiento convencional). A los 30 días se pudo observar que las úlceras habían cicatrizado hasta un 50% en los grupos que les aplicaron los tratamientos terapéuticos. En este artículo se concluyó que a los grupos que se les aplicó los diferentes tratamientos, las úlceras prácticamente estaban cicatrizas en comparación a los pacientes del grupo de control[9].

En la Terapia con Presión Negativa, en uno de los estudios obtuvieron una muestra de 57 pacientes, 31 de ellos con úlceras por pie diabético. Se pudo observar buena reducción de las úlceras[17]. En el siguiente estudio de la Terapia con Presión Negativa la muestra fue considerablemente más reducida que en el anterior, concretamente de 4 pacientes. Aplicando el mismo tratamiento obtuvieron un resultado notable puesto que a las 2 semanas de terapia, las heridas estaban casi al 90% cicatrizada[5].

Por último, el tratamiento por factores de crecimiento se llevó a cabo con una muestra de 100 pacientes, todos con úlceras por presión. Se dividieron los pacientes en 4 grupos, 3 de estos grupos se les aplicó diferentes factores de crecimiento y el grupo restante se realizó control de úlceras mediante tratamiento convencional. Se realizó 1 sesión cada 3 días. Se pudo observar que a los 33 días de la aplicación del tratamiento los grupos que se les aplicó el tratamiento la cicatriz llegó a cerrarse hasta un 80% mientras que los del grupo de control solamente un 13%[13].

Autores/as	Nº de pacientes	Técnicas o terapia de reconstrucción	Grado de la úlcera	Tiempo de curación	Resultados de los tratamientos
Zhang J, et al[15].	50 pacientes: 25 terapia alternativa 25 placebo	Oxigenoterapia hiperbárico	II, III, IV	20 dias de tratamiento	Hasta un 20% más de reducción de úlcera.
Wainstein J, et al[16].	61 pacientes: 32 ozonoterapia 29 tratamiento convencional	Ozonoterapia	II, III, IV	8 semanas	Con un 41% de curación con la terapia vs. 33% úlcera controlada.
Carvalho AFM et al[9].	32 pacientes: Dividido en 4 grupos: Control, aceite-laser, laser y caléndula	Laserterapia de baja frecuencia con aceite de caléndula.	III	30 dias	Un 50% de reducción de la herida
Andrade SM, Vieiria Santos ICR[10].	200 pacientes 70 con DM.	Oxigenoterapia hiperbárico	II, III	12 semanas (88 sesiones)	Buenos resultados tras 30 sesiones.
Palomar Llatas F, et al[17].	57 pacientes 31 con DM.	Terapia con presión negativa	II, III, IV	16 días	Heridas en estado epitelización tras las sesiones
Izzo V, et al[5].	4 pacientes	Terapia de Presión Negativa	No consta.	2 semanas	Reducción de la herida $5cm^{2}$.
Martínez Hector José[7].	1 paciente	Ozonoterapia	I, II	15 días (5 sesiones)	Cicatrización a los 15 días completa.
Ramos Torrecillas J, et al[13].	100 pacientes	Factores de crecimiento	No consta.	33 días	Cicatrización 90% completa al día 33

Tabla 2: Resultados de la revisión bibliográfica

DISCUSIÓN

Según los artículos analizados en este trabajo y resumiendo de una manera global, los tratamientos descritos anteriormente pueden ser muy efectivos para la reconstrucción de tejidos. Pero para este estudio en sí no podría afirmar que estas técnicas son mejores que el tratamiento convencional o conservador ya que se tendría que hacer un estudio mucho más amplio.

En el tratamiento de Oxígenoterapia llevado por Zhang J, et al, dice, que la úlcera en su quinceavo día de tratamiento, prácticamente está cerrada, en comparación al grupo placebo que no había acabado de cicatrizar. El artículo concluye que es más efectivo el tratamiento de oxígeno que el tratamiento convencional. Como la muestra no es lo suficiente amplia es difícil generalizar dicha conclusión. En el estudio de Andrade SM, et al, tomaron a 200 personas como muestra, 70 de las cuales eran pacientes con una úlcera crónica de pie diabético y el restante de personas presentaban diferentes tipos heridas, como la agudas. Se pudo observar que a las 30 sesiones, los pacientes con heridas crónicas cicatrizaban mucho más rápido en comparación a las personas hospitalizadas con heridas agudas. También para una óptima resolución, como dice en el artículo de Andrade SM et al, la oxigenoterapia tiene que emplearse conjuntamente con el tratamiento convencional, ya que por sí sola no tendría el mismo efecto positivo[10].

En el tratamiento con ozono, Wainstein, et al, obtuvo 61 pacientes como muestra para su estudio, 29 de los cuales se les aplicó este tipo de terapia y el restante de sujetos se les aplicó placebo (ambos se les realizaba previamente el tratamiento conservador). Tuvieron mayor índice de curación los del grupo de ozono frente al grupo de control con placebo[11]. El estudio llevado a cabo por Héctor José Martínez concluyó que la terapia con ozono es muy efectiva ya que desde la primera aplicación obtuvo buenos resultados[7]. Este último estudio no puede ser muy concluyente a la hora de afirmar que esta terapia es mejor que el tratamiento convencional puesto que la muestra solo es de un paciente.

En la terapia con láser baja frecuencia puede haber mejoría en cuanto a acelerar el proceso de la reconstrucción de tejidos. El estudio de Carvalho AFM et al dividió en 4 grupos sus sujetos, el primer grupo se le aplicó láser con aceite de caléndula, el segundo solamente láser, el tercero solamente Caléndula y el último grupo únicamente fueron control de úlceras bajo el tratamiento convencional[8]. Otro de los artículos, presentado por Camoes Barbosa A, et al, dice que no existe una teoría uniforme para explicar el mecanismo lo que supone un problema de inconsistencia en los resultados mediante la

búsqueda bibliográfica. Puede deberse a la variación de los parámetros físicos y clínicos utilizados[8].

La Terapia de Presión Negativa es una técnica que ayuda a mejorar la cicatrización de las úlceras. En el estudio de Palomar Llatas F, et al y en el estudio de Martínez Hector José las úlceras también tuvieron muy buen pronóstico y cicatrizaron más rápido que si las hubieran tratado solo con el tratamiento conservador. Esta terapia en comparación al conservador es muy cómoda para el paciente y útil para los profesionales de la salud[5,17].

La última terapia revisada ha sido la de factores de crecimiento plaquetario. Es una tesis doctoral, publicada por Jose Ramos Torrecillas, donde aplica esta terapia a pacientes con úlceras crónicas. Se muestra como una metodología útil para favorecer la cicatrización y, además, es una técnica sencilla de aplicar y supone un bajo coste económico. Cabe decir que esta terapia tiene mucha más efectividad las primeras sesiones ya que después se ve una cierta ralentización en la cicatrización[13,18].

En ciertos estudios anteriores, sus autores citan que es importante realizar siempre el tratamiento conservador previamente a los tratamientos "alternativos" puesto que éstos no tendrían tan buenos resultados sin el conservador[5,6,8,9,17].

CONCLUSIONES

El pie diabético es una consecuencia cada vez más frecuente en los pacientes con diabetes, la ulceración en el pie sin un buen seguimiento o un buen control pueden conducir a una futura amputación, siendo ésta un hecho traumático para el paciente. Para evitar este tipo de consecuencia puede solucionarse adoptando un abordaje rápido, racional y multidisciplinario. Para asegurarse una buena curación o evitar que se formen úlceras, los factores más importantes son: la educación, control de azúcar en la sangre, desbridamiento de heridas, calzado correcto, descargas si precisasen, cirugía y las terapias avanzadas, que se utilizan clínicamente.

Referente a las terapias descritas en este estudio, a pesar de toda la existencia favorable, la inconsistencia de los resultados publicados instala aún duda sobre su eficacia. Esta inconsistencia puede residir en la escasez de artículos estudiados como en la heterogeneidad de los parámetros físicos y clínicos utilizados en los diferentes estudios. Se necesitan un mayor número de estudios prospectivos, bien controlados, para evaluar la eficacia de estas modalidades terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial De La Salud: Diabetes [Internet]. 2016 [2 abril 2016]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/
2. Organización Mundial de la Salud: Informe mundial sobre la diabetes [Internet]. 2016. [2 abril 2016]. Disponible en: http://www.who.int/diabetes/global-report/es/
3. del Castillo Tirado RA, Fernández López JA, del Castillo Tirado FJ. Guía de práctica clínica en el pie diabético. Arch Med. 2014, vol.10, nº1, p. 1–17.
4. Aranda Martínez J.M, Martínez Moya I, Torres de Castro O.G. Principios y tratamiento de heridas con Terapia de Presión Negativa Tópica (TPN). *Revista de la sociedad española de heridas. Heridas y cicatriación.* 2013, vol.4, nº13, p. 10-14.
5. Izzo V, Meloni M, Giurato L, Ruotolo V, Uccioli L. The effectiveness of negative pressure therapy in diabetic foot ulcers with elevated protease activity: a case series. *Advances in wound care.* 2017, vol. 6, nº1, p. 38 -42.
6. Liu J, Zhang P, Tian J, Li L, Li L, Tian JH, Yang K. Ozone therapy for treating foot ulcerc in people with diabetes. (Review). *Cochrane Databases of systematic reviews.*2015,vol.10,Art.nº:CD008474, DOI:10.1002/14651858.CD008474.pub2
7. Martínez Héctor J. Tratamiento de úlcera en pie diabético con Ozono de sonda fría. Reporte de un caso. *Revista española de Ozonoterapia.* 2016, vol. 6, nº 1, p. 217-222.
8. Camoes Barbosa A, Simoes H, Lorga S, Mendes M. Laserterapia de baixa potencia no tratamento de úlceras diabéticas. Um problema de evidencia.*Serviço de Medicina Física e de Reabilitaçao.* 2011, vol. 24 p. 875-880.
9. Carvalho AFM, Coelho NPMF, Rebêlo VCN, Castro JG, Sousa PRG, et al. Low-level laser therapy and *Calendula officinalis* in repairing diabetic foot ulcers. *Revista da escola de enfermagem USP*. 2016, vol. 50, nº4, p. 628-634. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420160000500013
10. Andrade SM, Ramos Vieira Santos IC. Oxigenoterapia hiperbárica para tratamento feridas. *Revista Gaúcha de Enfermagem.* 2016, vol. 37, nº2, p. 1-7. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/1983-1447.2016.02.59257

11. Lauvrak V, Fronsdal KB, Ormstad SS, et al. Effectiveness of hyperbaric ocygen therapy in pacients with late radiation tissue injury or diabetic foot ulcer. *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services.* 2015, nº14.
12. Gómez Martín R, Becerro de Bengoa Vallejo R, Losa Iglesias ME, Sanchez Gómez R. Plasma rico en factores de crecimiento (PRGF). *Revista Internacional de ciencias podológicas.* 2007, vol. 1, nº1, p. 7-10.
13. RAMOS TORRECILLAS, Javier. *Valoración y estandarización del uso del plasma rico en plaquetas/plasma rico en factores de crecimiento en el tratamiento de las úlceras por presión.* Directora: Concepción Ruíz Domínguez. Granada: Universidad de Granada. Departamento de Enfermería, 2013. ISBN: 978-84-9028-786-6.
14. Schwartz A, Martínez-Sáncez G, Re L. Factores de crecimiento derivados de plaquetas y sus aplicaciones en medicina regenerativa. Potencialidades del uso del ozono como activador. *Revista española de ozonoterapia.* 2011, vol. 1, nº1, p. 54-73.
15. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Clinical study: Increased growth factors play a role wound healing promoted by noninvasive Oxygen-Ozone therapy in diabetic pacients with foot ulcers. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2014, vol. 2014, p. 1-8. Available in: http://dx.doi.org/10.1155/2014/273475
16. Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, Harman-Boehm I. Efficacy of Ozone-Oxygen therapy treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes technology & therapeutics.* 2013, vol. 13, nº12, p. 1255-1260. DOI: 10.1089/dia.2011.0018
17. Palomar Llatas F, Fornes Pujalte B, Sierra Talamantes C, et al. Evaluación de la terapia con presión negativa tópica en la cicatrización de heridas agudas y úlceras cutáneas tratadas en un hospital valenciano. *Enfermedades dermatológicas.* 2015, vol. 9, nº24, p. 17-33.
18. Palomar Llatas F, Fornes Pujalte B, Muñoz Manez V y Lucha Fernández V. Aplicación de la Terapia de Presión Negativa. Procedimiento y caso clínico. *unidad de Enfermería Dermatológica, úlceras y heridas. Hospital General Universitario de Valencia.* 2007, nº2, p. 25-30.