



# **EFICACIA DEL OZONO COMO TERAPIA COADYUVANTE EN ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO NEUROPÁTICO**

***“EFFICACY OF OZONE AS AN ADJUVANT THERAPY IN  
DIABETIC NEUROPATHIC FOOT ULCERS”***

**TRABAJO FIN DE MÁSTER, PROYECTO DE  
INVESTIGACIÓN**

Máster Universitario en Gestión Integral e  
Investigación de las Heridas Crónicas  
Facultad de Enfermería de la Universidad de  
Cantabria  
Curso 2020-2021

**Autora: Patricia Mandiola López**

**Tutor: Pedro Muñoz Cacho**

# ÍNDICE

RESUMEN .....	3
ABSTRACT.....	5
ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA .....	7
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	13
OBJETIVO.....	14
Objetivo principal.....	14
Objetivos específicos.....	14
HIPÓTESIS.....	14
METODOLOGÍA .....	15
1. Tipo de estudio:.....	15
2. Ámbito y periodo de estudio.....	15
3. Unidad de estudio .....	15
3.1. Población de estudio .....	15
3.2. Estimación del tamaño muestral.....	16
3.3. Criterios de selección de la muestra .....	17
4. Variables del estudio .....	17
4.1. Variables sociodemográficas .....	17
4.2. Variables de control .....	17
4.3. Variable independiente:.....	19
4.4. Variables dependientes.....	19
5. Métodos e instrumentos de recogida de datos .....	20
6. Análisis de datos.....	23
7. Limitaciones y sesgos del estudio .....	23
ASPECTOS ÉTICOS.....	25
PLAN DE TRABAJO .....	26

Diagrama de Gantt.....	27
PLAN DE DIFUSIÓN Y DIVULGACIÓN .....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29
ANEXOS .....	34
ANEXO 1: Requisitos de los investigadores colaboradores.....	34
ANEXO 2: Funciones de los investigadores colaboradores y observadores.....	34
ANEXO 3: Consentimiento para la participación en el estudio de los investigadores....	35
ANEXO 4: Hoja informativa y consentimiento informado de los participantes del estudio .....	39
ANEXO 5: Ficha de valoración de la herida .....	44
ANEXO 6: Protocolo sobre la aplicación de la ozonoterapia.....	48
ANEXO 7: Protocolo de cura húmeda según el esquema TIME .....	49
ANEXO 8: Cuestionario para valoración de los efectos adversos.....	53

## RESUMEN

**Antecedentes:** La diabetes mellitus se produce por una hiperglucemia mantenida en el tiempo. En la actualidad, alrededor de 422 millones de personas padecen esta enfermedad y se prevé un aumento exponencial en un futuro. Las úlceras de pie diabético, suponen una de las complicaciones de la diabetes con una incidencia entre 15-25% sufriendo el 85% de las personas complicaciones como la infección de la herida o la amputación del miembro. La infección es una de las complicaciones más graves y el biofilm se ha convertido en la nueva razón de cronicidad de las heridas. El aumento de las terapias antibióticas y las resistencias bacterianas, han desencadenado una nueva línea de investigación basada en las terapias avanzadas aplicada a las heridas entre las que se encuentra el ozono. Este componente inorgánico tiene efecto antiinflamatorio y antibacteriano lo cual favorece en la cicatrización de las heridas.

**Objetivos:** Determinar la eficacia del ozono en la cicatrización de las úlceras de pie diabético de tipo neuropático. Comprobar si el tiempo de cicatrización de las úlceras de pie diabético neuropático disminuye al aplicar ozonoterapia en comparación a la cura húmeda. Determinar los efectos adversos de la ozonoterapia. Demostrar si el tratamiento con ozono disminuye el uso de antibióticos en la cura de las heridas.

**Metodología:** Estudio experimental de tipo ensayo clínico controlado, aleatorizado y unicéntrico. En el estudio participarán pacientes con diagnóstico de diabetes y úlceras de pie de tipo I y II según la escala Wagner de más de 1 mes de evolución, además, su herida tendrá que ser de etiología neuropática. El tamaño muestral se estima en 65 participantes por grupo donde el grupo intervención será tratado con ozono como terapia coadyuvante a la cura húmeda y el grupo control solo con cura húmeda. Los avances serán registrados mediante la escala RESVECH 2.0 cada 15 días y anotados en la ficha de valoración del participante. Finalmente, los participantes realizarán un cuestionario para valorar los posibles efectos adversos ocasionados durante el estudio. Los datos obtenidos se analizarán mediante el SPSS y finalmente se comprobará si existen diferencias entre el grupo intervención y el grupo control.

**Plan de trabajo:** Se realizará desde el 1 de enero del 2021 hasta el 15 de agosto del 2022 en el área sanitaria de Vizcaya. Los participantes una vez estén seleccionados por las enfermeras de su centro, se desplazarán al Hospital Universitario de Cruces para ser tratados por investigadores colaboradores de la unidad de pie diabético con ozono cada 48h inicialmente y cura húmeda en el grupo intervención o únicamente con cura húmeda en el grupo control. Los resultados serán registrados por observadores externos cada 15 días a través de la escala RESVECH 2.0.

**Palabras clave:** Pie diabético, ozono, cicatrización, infecciones.

## **ABSTRACT**

**Background:** Diabetes mellitus is caused by sustained hyperglycaemia over time. Currently, around 422 million people suffer from this disease and it is expected to increase exponentially in the future. Diabetic foot ulcers are one of the complications of diabetes with an incidence of 15-25%, with 85% of people suffering from complications such as wound infection or limb amputation. Infection is one of the most serious complications and biofilm has become the new reason for wound chronicity. The increase in antibiotic therapies and bacterial resistance has triggered a new line of research based on advanced wound therapies including ozone. This inorganic component has an anti-inflammatory and antibacterial effect which favours wound healing.

**Aims:** To determine the efficacy of ozone in the healing of neuropathic diabetic foot ulcers. To test whether the healing time of neuropathic diabetic foot ulcers decreases when ozone therapy is applied compared to wet healing. To determine the adverse effects of ozone therapy. To demonstrate whether ozone treatment reduces the use of antibiotics in wound healing.

**Methodology:** Experimental study of a controlled, randomised, single-centre clinical trial type. The study will involve patients with a diagnosis of diabetes and type I and II foot ulcers according to the Wagner scale of more than 1 month of evolution, in addition, their wound will have to be of neuropathic aetiology. The sample size is estimated at 65 participants per group where the intervention group will be treated with ozone as adjuvant therapy to wet healing and the control group only with wet healing. Progress will be recorded using the RESVECH 2.0 scale every 15 days and recorded on the participant's assessment sheet. Finally, participants will complete a questionnaire to assess possible adverse effects during the study. The data obtained will be analysed using the SPSS and finally it will be checked if there are differences between the intervention group and the control group.

**Workplan:** The study will be carried out from 1 January 2021 to 15 August 2022 in the health area of Vizcaya. Once the participants have been selected by the nurses at their centre, they will travel to Cruces University Hospital to be treated by collaborating researchers from the diabetic foot unit with ozone every 48 hours initially and wet cure in

the intervention group or only with wet cure in the control group. The results will be recorded by external observers every 15 days using the RESVECH 2.0 scale.

**Keywords:** Foot ulcer, ozone, ozone therapy, wound healing, infections.

## ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La **diabetes mellitus** (DM) es uno de los principales y mayores desafíos médicos que hay en la actualidad<sup>1</sup>; comprende un grupo de trastornos heterogéneos, que tiene en común un aumento de las concentraciones de glucosa en sangre<sup>2</sup>. Se desencadena cuando el páncreas no es capaz de producir suficiente insulina o el cuerpo no la utiliza de manera adecuada<sup>3</sup>.

Según los últimos datos de 2014, 422 millones padecían esta enfermedad frente a los 108 millones que la padecían en 1988. Por otro lado, la prevalencia mundial ha aumentado de un 4,7% a un 8,5% en la franja de edad de 20 a 79 años<sup>3,4</sup>. Se prevé que para el año 2030 haya un aumento de casos con aproximadamente 551 millones de personas diabéticas (9,9%)<sup>4</sup>.

Esta patología supone un importante coste económico tanto para las personas que la padecen y sus familias como para los sistemas de salud debido a los gastos directos e indirectos que genera. Los principales costes recaen sobre la atención hospitalaria y ambulatoria pero también en las diferentes pruebas y tratamientos que estos pacientes reciben. Por ello, es de vital importancia distinguir y clasificar los tipos de diabetes que existen<sup>3</sup>:

- Diabetes tipo 1: Destrucción de las células beta pancreáticas que conducen a una incapacidad absoluta en la producción y secreción de insulina en la mayoría de los casos como resultado de factores inmunológicos<sup>5</sup>.
- Diabetes tipo 2: Puede deberse a una resistencia periférica de los diferentes órganos a la insulina, a una secreción deficiente de la misma o una combinación de ambas. A menudo se asocia con otras comorbilidades como la hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad, etc<sup>5</sup>. La diabetes tipo 2 es una enfermedad prevenible que se ve influida por los hábitos diarios de las personas, así como por factores medioambientales. Los últimos estudios, determinan una incidencia aproximada de 11,6 casos/1000 habitantes, lo cual ha supuesto un aumento con respecto a las investigaciones realizadas en años previos<sup>6</sup> y supone entre el 85 y el 95% de los casos totales de diabetes en el mundo<sup>4</sup>.
- Diabetes por causas desconocidas: Enfermedades que involucran una deficiencia exocrina del páncreas (pancreatitis, fibrosis quística, hemocromatosis), endocrinopatías (síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma), diabetes

inducida por fármacos (glucocorticoides, neurolepticos, interferón alfa, pentamidina), defectos genéticos (tipo MODY) e infecciones<sup>5</sup>.

- Diabetes gestacional

Las complicaciones de la DM implican una gran variedad de comorbilidades, incluidas las complicaciones relacionadas con la cicatrización, la ulceración crónica y la amputación de la extremidad<sup>7</sup>.

Las **heridas crónicas** son aquellas que debido a una alteración en la reparación no progresan hacia una cicatrización o curación normal. La morbilidad y costes asociados hacen necesario poner en práctica pautas de prevención y tratamiento adecuados. Las heridas comunes de las extremidades inferiores engloban úlceras arteriales, diabéticas, por presión y venosas. Para determinar la etiología, los pacientes deben someterse a un examen diagnóstico donde se determine la ubicación, el tamaño, profundidad, tipo de tejido, palpación de pulsos, medición de índice tobillo-brazo (ITB), etc<sup>8</sup>.

Como se menciona anteriormente, la hiperglucemia mantenida en el tiempo, es la principal responsable de la formación de las **úlceras de pie diabético (UPD)**. La incidencia se sitúa en torno al 15-25% y entre las complicaciones más graves se encuentran la infección<sup>9</sup> y la amputación de las extremidades inferiores (en el 85% de las personas afectadas), lo que lleva a una atención hospitalaria de alto costo y a un aumento del riesgo de mortalidad<sup>10</sup> representando casi el 35% de los ingresos hospitalarios y casi el 80% de todas las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores. Se ha estimado, que las tasas de mortalidad cinco años después de la aparición de una UPD se encuentran entre el 43 y 55%<sup>11</sup>.

Los principales factores implicados en las UPD son la neuropatía diabética y la enfermedad arterial periférica<sup>12</sup>.

Los principales factores relacionados con las úlceras son:

- **Angiopatía diabética:** La enfermedad arterial periférica (EAP) y microangiopatía son los principales factores. La disminución de la oxigenación de los tejidos debida al engrosamiento de la membrana basal es un sello distintivo en la angiopatía diabética<sup>9</sup>. Una de las posibles complicaciones derivadas de la EAP es la amputación de alguno de los miembros. La probabilidad se multiplica de 10 a 20 veces más en

las personas que padecen diabetes. La incidencia, se sitúa en torno al 2% y el 1% de los diabéticos sufrirá la amputación de un miembro a lo largo de su vida. Este porcentaje es superior en personas con diabetes tipo 2<sup>13</sup>.

- Neuropatía diabética: Es la inhibición de la nocicepción y la percepción del dolor que deriva en la pérdida de la sensación protectora<sup>9</sup>. La afección que sufren los nervios distales de las extremidades (mayoritariamente los pies) es la causante de la alteración sensitiva y entumecimiento progresivo; lo cual disminuye la percepción de posibles traumatismos o heridas. La prevalencia se estima entre un 16 y un 87%<sup>13</sup>.

Estos dos factores pueden estar presentes con otras afecciones como las micro y macroangiopatías, anomalías biomecánicas (pie de Charcot), movilidad articular limitada, infecciones, etc<sup>12</sup>.

La clasificación de las UPD<sup>14</sup> más aceptada es la de Meggite Wagner basada en la profundidad, presencia y localización de la infección en la herida. Se clasifica del 0 al 6:

- 0-2 según la profundidad de la lesión
- 3-6 extensión de la infección del pie

Grado 0	Pie clínicamente normal, pero al que un grado variable de neuropatía y presencia de deformidades óseas lo sitúan como pie de riesgo
Grado 1	Existencia de úlcera superficial, que no afecta al tejido celular subcutáneo. Celulitis superficial.
Grado 2	Úlcera profunda no complicada, que afecta al tendón, hueso o capsula pero con ausencia de osteomielitis
Grado 3	Úlcera profunda, complicada con manifestaciones infecciosas, osteomielitis, absceso.
Grado 4	Gangrena necrotizante limitada, (digital, antepié, talón)
Grado 5	Gangrena extensa

**Tabla 1: Escala Meggite Wagner.** Asociación Española de Enfermería Vascular y Heridas. Guía de práctica clínica: Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético. Tercera edición. Madrid: AEEVH, 2017.

Además, existe la clasificación de la Universidad de Texas donde las heridas son categorizadas en 4 grados según su severidad del 0 al III.

- Grado 0 sitio pre o post ulceral
- Grado I: heridas superficiales que no afectan al tendón, cápsula o hueso

- Grado II: heridas que afectan al tendón o cápsula
- Grado III: herida que penetra en el hueso o articulación

	Grado 0	Grado I	Grado II	Grado III
Estadio A	Lesiones pre o peri ulcerosas, completamente epitelizadas	Herida superficial no afecta a tendón, capsula o hueso	Herida que afecta a tendón o capsula	Herida que penetra hueso o articulación
Estadio B	Infectada	Infectada	Infectada	Infectada
Estadio C	Isquémica	Isquémica	Isquémica	Isquémica
Estadio D	Infectada Isquémica	Infectada Isquémica	Infectada Isquémica	Infectada Isquémica

**Tabla 2: Clasificación Universidad de Texas.** Asociación Española de Enfermería Vascul y Heridas. Guía de práctica clínica: Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético. Tercera edición. Madrid: AEEVH, 2017.

Para realizar un buen diagnóstico y determinar su etiología, se recomienda un enfoque multidisciplinar, una inspección de pies y extremidades palpando los pulsos, midiendo la temperatura de la piel, valorando el calzado, etc. Además, se debe hacer un estudio nutricional y neurológico para determinar la neuropatía del pie, así como una valoración de la marcha. Se recomiendan, también, exámenes vasculares con pruebas no invasivas como el ITB, Índice dedo-brazo (IDB), ecografía Doppler y/o ecografía. En pacientes cuyas pruebas vasculares no invasivas proporcionaron resultados poco claros o en pacientes con UPD previas, se recomienda la derivación vascular<sup>15</sup>.

La **infección** es la complicación más común, grave y costosa debido al alto riesgo de morbi-mortalidad que presenta siendo la amputación del miembro inferior una de sus consecuencias. Aproximadamente el 58% de las UPD desarrollará una infección de las que el 25% acabará con algún tipo de amputación. Este hecho multiplica por cuatro tanto el coste relacionado con el tratamiento antibiótico, como las resistencias bacterianas<sup>14</sup>. La mayoría de los estudios de investigación han demostrado que las infecciones son polimicrobianas, con especies de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus* entre otras<sup>16</sup>.

Los pacientes que sufren diabetes ven su sistema inmunológico afectado por lo que su respuesta inmunitaria relacionada sobretodo con los leucocitos está disminuida lo cual favorece al crecimiento de bacterias. Además, tanto la neuropatía como la EAP, favorecen

la aparición de complicaciones debido a la disminución de la oxigenación en los tejidos y la respuesta inflamatoria de estos<sup>14</sup>.

Los factores de riesgo para desarrollar una infección son:

- Herida con más de 1 mes de evolución
- Úlceras recurrentes
- Úlceras derivadas de traumatismos punzantes o cortantes
- Úlceras que se introducen en el hueso.
- EAP
- Insuficiencia renal
- Andar descalzo o con zapatos abiertos o inadecuados (mayor facilidad para traumatismos)

Por todo ello, es importante resaltar las características que una herida infectada presenta: Mal olor, presencia de tejido hipergranulado, friable o pálido, aumento del exudado, estancamiento en la cicatrización<sup>14</sup>.

Hay dos enfoques principales para el diagnóstico de las infecciones en las heridas: el microbiológico y el molecular<sup>17</sup>.

- Enfoque microbiológico: Recogida de muestras mediante técnicas como la aspiración con aguja, cultivo con hisopo, biopsia o desbridamiento del tejido.
- Enfoque molecular: Definición de las comunidades microbianas en las heridas crónicas mediante secuenciación del ADN bacteriano. Para la identificación de este, se realiza la amplificación y secuenciación del ADN 16S y se hace una comparación entre las secuencias flanqueantes identificadas y un grupo de secuencias bacterianas determinando posteriormente su especie.

El **biofilm** es la nueva razón de la cronicidad de las heridas. Se trata de una capa de comunidad bacteriana que se encuentra altamente organizada en una matriz de polisacáridos con fenotipo y patrones de crecimiento transformados. Actualmente, se ha estudiado su actuación como protector de las bacterias deteriorando la herida y perjudicando la cicatrización. Muchas empresas farmacéuticas promocionan nuevos productos antibiofilm mediante la introducción de apósitos antimicrobianos como la miel, la plata o el yodo para combatir la biocarga, pero resultan ser citotóxicas para la piel<sup>18</sup>.

Estas complicaciones relacionadas con la diabetes se han identificado como la causa más común de morbilidad entre los pacientes diabéticos, muchas de ellas sin manifestación hasta visualizar el retraso en la cicatrización de las heridas<sup>19</sup>.

Los tratamientos comunes para las UPD incluyen un control glucémico, así como un desbridamiento, valoración y curación de la herida con un uso adecuado de los apósitos disponibles con la inclusión, por último, la descarga para liberar posibles presiones. La curación de las heridas, se deberá realizar siguiendo el concepto TIME: desbridamiento del tejido, control de infecciones, equilibrio de humedad y estimulación de los bordes de la herida.

A lo largo de estos años se han desarrollado otros enfoques de tratamiento que incluyen la terapia con factor de crecimiento, estimulación de los bordes de la herida a través de injertos, desbridamiento larval, terapia con células madre, oxígeno hiperbárico o aplicación de proteínas de la matriz extracelular<sup>20</sup>.

Existen terapias alternativas han demostrado una alta eficacia en el tratamiento de las UPD, pero el coste es algo elevado.

El **ozono** es un compuesto oxidante inorgánico y poderoso que está formado por tres átomos de oxígeno<sup>21</sup>. Este gas mejora el metabolismo del oxígeno y estimula el sistema antioxidante conduciendo a mejora en la perfusión tisular y en la oxigenación<sup>20</sup>. Además, tiene efecto antiinflamatorio y antibacteriano que puede ayudar a la curación de las úlceras, así como a la reducción de las posibilidades de amputación<sup>21</sup>.

En 1834 Schoenbein descubrió el ozono y lo consideró un gas altamente oxidante y desinfectante y lo empleó para tratar la gangrena durante la Primera Guerra Mundial. La ozonoterapia se utiliza en la actualidad en dosis bajas para el tratamiento de enfermedades de las arterias coronarias, hepatitis, pérdida auditiva neurosensorial, dientes hipersensibles, periodoncia o dolor lumbar<sup>11</sup>. Gracias a su poder antivírico y bactericida, también se encuentra disponible como terapia para controlar la incidencia de las infecciones y favorecer la cicatrización de úlceras crónicas con lo que se estimulan los factores de crecimiento y se activa el sistema antioxidante a través de las enzimas que funcionan para prevenir el daño oxidativo. Además, estas propiedades antioxidantes preservan las funciones de las células beta y reducen la hiperglucemia<sup>22</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

Como se menciona anteriormente, dado el aumento de la prevalencia en los últimos años junto con el alto coste que supone sufrir esta enfermedad y sus complicaciones, se ha visto la necesidad de ampliar los estudios y tratamientos para reducir una de las principales consecuencias; las úlceras de pie diabético. Este estudio pretende demostrar la cicatrización, así como la disminución del tiempo de cicatrización al aplicarse el ozono. De esta manera, se podrán optimizar los recursos disponibles y mejorar así la calidad de vida del paciente.

Por otra parte, el aumento de la terapia con antibióticos ha inspirado una oleada de investigación sobre las resistencias bacterianas<sup>23</sup>. De lo anterior se deduce que la inversión en investigación e innovación se ha vuelto necesaria por lo que las terapias avanzadas suponen una fuente de conocimiento aplicable al tratamiento de las heridas<sup>24</sup>.

Además, las autoridades sanitarias nacionales han visto aumentado el gasto sanitario debido al aumento y la cronificación de las heridas. El ozono, gracias a su bajo coste, puede suponer una reducción del gasto, así como de futuras complicaciones.

Por los datos anteriormente descritos, el presente proyecto de investigación se parte del siguiente planteamiento, ¿El ozono es eficaz como terapia coadyuvante en el tratamiento de úlceras de pie diabético neuropático?

## **OBJETIVO**

### **Objetivo principal**

Determinar la eficacia del ozono en la cicatrización de las úlceras de pie diabético de tipo neuropático.

### **Objetivos específicos**

- Comprobar si el tiempo de cicatrización de las úlceras de pie diabético neuropático disminuye al aplicar ozonoterapia en comparación a la cura húmeda
- Determinar los efectos adversos de la ozonoterapia
- Demostrar si el tratamiento con ozono disminuye el uso de antibióticos en la cura de las heridas

## **HIPÓTESIS**

La ozonoterapia como terapia coadyuvante a la cura en ambiente húmedo aumenta la cicatrización de las úlceras de pie diabético neuropático.

## **METODOLOGÍA**

**1. Tipo de estudio:** Estudio experimental de tipo ensayo clínico controlado, aleatorizado y unicéntrico.

### **2. Ámbito y periodo de estudio**

El estudio se realizará desde el 1 de enero del 2021 hasta el 15 de agosto del 2022 en el área sanitaria de Vizcaya. La población se obtendrá de los centros de salud y hospitales de referencia pertenecientes a esta provincia divididos en las siguientes organizaciones: Organización Sanitaria Integrada Baracaldo-Sestao, Organización Sanitaria Integrada Barrualde-Galdakao, Organización Sanitaria Integrada Bilbao-Basurto, Organización Sanitaria Integrada Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces, Organización Sanitaria Integrada Uribe, Hospital de Gorniz y Hospital santa Marina. El estudio, se realizará en el Hospital Universitario de Cruces en la unidad de pie diabético.

### **3. Unidad de estudio**

#### **3.1. Población de estudio**

En este estudio se van a seleccionar pacientes con úlceras de pie diabético neuropático del área de salud de Vizcaya.

La muestra es la población que se va a seleccionar para llevar a cabo el estudio. El personal de enfermería de cada centro, será el encargado de seleccionar a los participantes, por lo que será necesario delimitar los criterios de inclusión y exclusión:

#### Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años
- Diagnóstico de diabetes mellitus tipo I o II
- Úlcera de pie diabético de tipo I o II según la escala Wagner de más de 1 mes de evolución
- Posibilidad de desplazamiento al hospital donde se va a realizar el estudio
- Úlceras de etiología neuropática
- Índice Tobillo – Brazo > 0,9-1,3

- Índice Dedo – Brazo > 0,65 (Solo se realizará cuando ITB > 1,3)

#### Criterios de exclusión

- Pacientes que no entiendan la lengua castellana
- Esperanza de vida < 1 año
- Índice tobillo-brazo <0,8
- Hemoglobina glicosilada >10%
- Obesidad mórbida
- Enfermedad oncológica
- Tratamiento inmunosupresor
- Hipertiroidismo
- Trombocitopenia
- Trastornos de la coagulación
- Mujeres embarazadas
- Alergias a algún material utilizado

#### Criterios de retirada del estudio

- Pacientes que durante el tratamiento precisen antibiótico sistémico
- Fallecimiento del participante
- Revocamiento del consentimiento informado

### 3.2. Estimación del tamaño muestral

Una vez establecida la población diana, el área, centros y el hospital donde se va a realizar el estudio, los investigadores colaboradores se encargarán de realizar el listado de la población accesible.

Tras revisar la bibliografía disponible sobre esta materia, se ha seleccionado un ensayo clínico<sup>25</sup> realizado en China donde el grupo intervención (tratado con ozonoterapia) tiene una tasa de efectividad del 92% mientras que el grupo control (tratado únicamente con cura húmeda) tiene una tasa de efectividad del 64%. El riesgo relativo (RR) obtenido es de 1,4.

Para el cálculo del tamaño muestral, se ha utilizado la calculadora Granmo versión 7.12. De esta manera, se ha aceptado un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2. El tipo de contraste elegido es bilateral y la razón entre el número de expuestos y

no expuestos es 1 asumiendo que hay el mismo número de participantes en el grupo intervención y el grupo control. Al finalizar el estudio la proporción prevista de pérdidas es del 0,15.

El total de la muestra es de 116 personas: 58 participantes en cada grupo. Debido a la variabilidad del muestreo se intentará llegar a **65 participantes por grupo** para detectar una eficacia de la intervención superior a la descrita.

### 3.3. Criterios de selección de la muestra

Una vez obtenida la muestra se establecerán dos grupos: grupo intervención y grupo control. El grupo intervención será tratado con ozonoterapia como terapia coadyuvante a la cura húmeda y el grupo control será únicamente tratado con cura húmeda. La asignación a cada grupo se realizará de manera aleatoria para garantizar que todos los participantes tengan la misma probabilidad de ser incluido en cualquiera de los dos grupos del estudio. Gracias a ello, se podrá garantizar la representatividad de la muestra y su validez externa<sup>26</sup>.

## 4. Variables del estudio

### 4.1. Variables sociodemográficas

- Edad: Tiempo vivido por una persona desde su nacimiento hasta la actualidad. Variable cuantitativa continua.
- Sexo: Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Índice de masa corporal (IMC): Peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m<sup>2</sup>). Se utiliza para determinar y clasificar el sobrepeso u obesidad. El IMC igual o superior a 25 determina sobrepeso mientras que un IMC igual o superior a 30 determina obesidad. Variable cuantitativa continua.

### 4.2. Variables de control

- Tipo de diabetes: La diabetes es una enfermedad en la que se presentan concentraciones elevadas de glucosa en sangre de manera persistente o crónica. Los tipos de diabetes que hay son: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Variable cualitativa nominal dicotómica.

- Hipertensión: Trastorno de los vasos sanguíneos producidos por el exceso de fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos produciendo así una elevación de la presión arterial. Se trata de unas de las enfermedades más relacionadas con la arteriopatía periférica<sup>27</sup>. Variable cuantitativa continua.
- Hemoglobina glicosilada: Parámetro que mide la glucosa de los últimos tres meses. Variable cuantitativa continua.
- Grado de la lesión de pie diabético según la escala Wagner-Merrit. Variable cualitativa ordinal.
- Índice tobillo-brazo (ITB): Método diagnóstico no invasivo para determinar la existencia de enfermedad arterial. La información se obtiene comparando los valores de la presión arterial de las extremidades superiores y la parte distal de las extremidades inferiores<sup>28</sup>. Variable cuantitativa continua.

> 1,30	Calcificaciones arteriales (arterias rígidas, no se deja comprimir por lo cual la prueba no es aplicable), sobre todo en arteriopatía diabética
1-1,30	Normal
0,90-1	Enfermedad mínima o leve (indica arterioesclerosis)
0,50-0,90	Leve-moderada (rango de claudicación)
0,30-0,50	Enfermedad severa (dolor en reposo)
< 0,30	Enfermedad crítica –dolor en reposo– gangrena

**Figura 2: Tabla de valores Índice tobillo-brazo.** Arévalo JJ, Juárez B, Gala E, Rodríguez C. El índice tobillo-brazo como predictor de mortalidad vascular. Gerokomos. 2012;23(2): 88-91

- Índice dedo-brazo (IDB): Método diagnóstico no invasivo para determinar la existencia de enfermedad arterial. La información se obtiene comparando los valores de la presión arterial del dedo y del brazo. Esta prueba de *screening* se realiza sobre todo en pacientes diabetes con calcificación de la capa media arterial (calcificación de Monkeberg) y con valores de ITB > 1,3. El IDB es normal por encima de 0,7 y es claudicante con valores menores de 0,5<sup>29</sup>. Variable cuantitativa continua.
- Tiempo de evolución de la úlcera: Tiempo que ha pasado desde que aparece la úlcera hasta la actualidad. Variable cuantitativa continua.

- Tamaño de la herida: Diámetro de la herida en centímetros. Se determina herida pequeña a aquellas que tengan un diámetro < 5cm y herida grande aquellas que tengan un diámetro > 5cm. Variable cualitativa dicotómica.

#### 4.3. Variable independiente:

- Aplicación de la ozonoterapia: El ozono es un compuesto oxidante e inorgánico que ejerce actividad antimicrobiana y activa los factores de crecimiento cuando se aplica directamente sobre la piel favoreciendo la cicatrización de las heridas. La intervención consistirá en la aplicación de la ozonoterapia tras desbridamiento de la herida si fuera necesario con sesiones de 30 minutos cada 48h<sup>25</sup> inicialmente pudiendo reducirse la frecuencia según aumente el tejido de granulación.

#### 4.4. Variables dependientes

- Evolución en la cicatrización de la úlcera mediante la escala RESVECH 2.0 la cual se realizará cada 15 días hasta la cicatrización completa de la herida.
- Presencia de infección: Presencia y reproducción de un microorganismo que causa una invasión en tejidos, fluidos, cavidades incluso organismos normalmente estériles<sup>30</sup>. Para determinar la presencia de infección, se realizará una prueba de punción-aspiración al inicio del estudio. Se repetirá el procedimiento en caso de que las heridas muestren signos claros de infección.
- Tiempo de cicatrización de la herida: Tiempo que pasa desde el inicio del estudio hasta la cicatrización completa de la herida.
- Cicatrización completa de la úlcera que se medirá mediante la escala RESVECH 2.0.

La escala RESVECH 2.0 es un instrumento para valorar la evolución de la cicatrización de las heridas mediante la medición de 6 ítems: profundidad, bordes, tipo de tejido del lecho de la herida, exudado e infección/inflamación. La puntuación de la escala varía entre 0 y 35 donde una menor puntuación indica una mejor evolución de la herida. La fiabilidad se determina mediante la consistencia interna con un  $\alpha$  de Cronbach de 0'63 y un  $\alpha$  de Cronbach basado en elementos tipificados de 0'72. Índice de Validez de Contenido para el total de la escala debe ser superior a 0'9<sup>31</sup>.

**Anexo 1: Escala RESVECH 2.0**

Ítems	Medida 0	Medida 1	Medida 2	Medida 3	Ítems	Medida 0	Medida 1	Medida 2	Medida 3
<b>1. Dimensión de la lesión</b>					<b>5. Exudado</b>				
0. Superficie < 0 cm <sup>2</sup>					3. Seco				
1. Superficie < 4 cm <sup>2</sup>					0. Húmedo				
2. Superficie = 4 ≈ 16cm <sup>2</sup>					1. Mojado				
3. Superficie = 16 ≈ 36cm <sup>2</sup>					2. Saturado				
4. Superficie = 36 ≈ 64cm <sup>2</sup>					3. Con fuga de exudado				
5. Superficie = 64 ≈ 100cm <sup>2</sup>					<b>6. Infección/inflamación (signos-Biofilm)</b>				
6. Superficie ≈100 cm <sup>2</sup>					6.1. Dolor que va en aumento (Sí = 1, No = 0)				
<b>2. Profundidad / Tejidos afectados</b>					6.2. Eritema en la perilesión (Sí = 1, No = 0)				
0. Piel intacta cicatrizada					6.3. Edema en la perilesión (Sí = 1, No = 0)				
1. Afectación de la dermis-epidermis					6.4. Aumento de la temperatura (Sí = 1, No = 0)				
2. Afectación del tejido subcutáneo (tejido adiposo sin llegar a la fascia del músculo)					6.5. Exudado que va en aumento (Sí = 1, No = 0)				
3. Afectación del músculo					6.6. Exudado purulento (Sí = 1, No = 0)				
4. Afectación de hueso y/o tejidos anexos (tendones, ligamentos, cápsula articular o escara negra que no permite ver los tejidos debajo de ella)					6.7. Tejido friable o que sangra con facilidad (Sí = 1, No = 0)				
<b>3. Bordes</b>					6.8. Herida estancada, que no progresa (Sí = 1, No = 0)				
0. No distinguibles (no hay bordes de herida)					6.9. Tejido compatible con Biofilm (Sí = 1, No = 0)				
1. Difusos					6.10. Olor (Sí = 1, No = 0)				
2. Delimitados					6.11. Hipergranulación (Sí = 1, No = 0)				
3. Dañados					6.12. Aumento del tamaño de la herida (Sí = 1, No = 0)				
4. Engrosados ("envejecidos", "everfidos")					6.13. Lesiones satélite (Sí = 1, No = 0)				
<b>4. Tipo de tejido en el lecho de la herida</b>					6.14. Palidez del tejido (Sí = 1, No = 0)				
4. Necrótico (escara negra seca o húmeda)									
3. Tejido necrótico y/o esfacelos en el lecho									
2. Tejido de granulación									
1. Tejido epitelial									
0. Cerrada/cicatrización									
<b>Puntuación total de cada sub-ítem</b>									
<b>Puntuación total (máx = 35, mín. = 0)</b>									

**Figura 3: Escala RESVECH 2.0.** Ibara-Moncasí, P; San Sebastián-Domínguez, J.A; Soldevilla-Agreda, J.J. Conjunto Mínimo Básico de Datos en registros de Úlceras por presión (CMBD-UPP). Serie Documentos de Posicionamiento GNEAUPP nº11. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Logroño. 2012.

**5. Métodos e instrumentos de recogida de datos**

Tras la elaboración del proyecto de investigación y obtener la aprobación del comité de ética; el primer paso es reclutar a los investigadores colaboradores que serán una pieza fundamental para llevar a cabo la investigación. Para ello, se enviará un correo electrónico a los jefes de servicio de cada área hospitalaria y centros de salud con la explicación del procedimiento de la investigación y los requisitos (**ANEXO 1**).

Los investigadores colaboradores constarán de dos equipos. Por un lado, estará el equipo cuya finalidad será el reclutamiento de los participantes siendo necesaria una formación explicando el objetivo del estudio y los criterios de inclusión y exclusión. Por otro lado, estará el equipo de investigadores pertenecientes a la unidad de pie diabético que constará a su vez de dos subgrupos. Uno de ellos será el encargado de aplicar la ozonoterapia y realizar las curas en ambiente húmedo de los participantes de

ambos grupos y el otro equipo, tendrá el papel de observador externo siendo encargado de recoger los datos.

Con el fin de unificar criterios y evitar posibles sesgos, se realizará una reunión con el grupo de investigadores colaboradores del hospital explicando los aspectos más importantes para valorar las heridas mediante la escala RESVECH 2.0.

Además, se realizará una formación sobre la aplicación de la ozonoterapia, así como los conceptos clave a la hora de realizar una cura en ambiente húmedo según el concepto TIME. A todos los investigadores colaboradores, se entregará una hoja con las funciones **(ANEXO 2)** que deberán desarrollar a lo largo del estudio, una hoja informativa y el consentimiento informado que deberán firmar manifestando su compromiso con el estudio **(ANEXO 3)**.

Para el reclutamiento de los participantes, los investigadores colaboradores de cada centro, se encargarán de seleccionar aquellas personas que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión e informarán a la muestra obtenida. Para ello, se entregará una hoja informativa en la cual se explicarán los objetivos y el desarrollo del estudio, así como el consentimiento informado que deberán firmar cada uno de los participantes de manera libre **(ANEXO 4)**.

Al inicio del estudio, se realizará una revisión de la historia clínica y una entrevista personal con cada uno de los participantes. También, se obtendrá una analítica sanguínea inicial para valorar el estado del paciente, así como el control de la diabetes siendo necesarios los siguientes parámetros: Hemograma completo, glucosa, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, TSH, creatinina, filtrado glomerular, albúmina, hemoglobina glicosilada y examen básico de orina con parámetros como microalbúmina<sup>32</sup>. Además, se realizará una exploración general obteniendo datos antropométricos (talla, el peso, el IMC o la tensión arterial) y vascular a través de pruebas diagnósticas como el ITB o IDB en su defecto, y una exploración de la lesión siendo necesaria la toma de muestra de cultivo por punción-aspiración. Todo ello, quedará registrado en la ficha de la valoración de las heridas **(ANEXO 5)**.

Para recoger los datos se realizará una asignación aleatoria de los participantes en cada grupo; se tratará el grupo intervención con ozono (**ANEXO 6**) como terapia coadyuvante a la cura húmeda y el grupo control se tratará solo con cura húmeda.

En ambos grupos, se realizarán curas húmedas según el esquema TIME que quedarán unificados en un protocolo (**ANEXO 7**) el cual deberá seguir el equipo de enfermería responsable de realizar las curas a cada participante.

El grupo intervención, será tratado con ozono como terapia coadyuvante inicialmente durante 30 minutos cada 2 días y espaciando su aplicación según aumente el tejido de granulación. Sin embargo, el grupo control únicamente será tratado con la cura en ambiente húmedo. Este proceso se repetirá durante los 6 meses que dura la obtención de datos o hasta la cicatrización completa de las úlceras y se registrarán los avances cada 15 días en la ficha de valoración sucesiva (**ANEXO 5**) a través de la escala RESVECH 2.0.

Para valorar la evolución de las heridas se determinará de la siguiente manera:

- Disminución de 3 o más puntos una evolución favorable.
- Disminución menor de 3 puntos supondrá una evolución desfavorable
- Misma puntuación tras 15 días no supondrá ninguna evolución.

Para ver la evolución tanto de la herida como de la diabetes, a aquellos participantes que tras tres meses continúen en el estudio se les realizará una nueva analítica sanguínea para determinar el valor de la hemoglobina glicosilada. Del mismo modo, aquellas heridas que no evolucionen, lo hagan desfavorablemente de manera prolongada o presenten signos de infección (incremento del dolor, eritema, edema, calor, exudado purulento, enlentecimiento de la cicatrización, decoloración del tejido de granulación, mal olor cavitación en la base de la herida, exudado seroso con inflamación concurrente o rotura del tejido cicatrizado entre otros), se les realizará una nueva punción-aspiración.

Los efectos adversos producidos durante la investigación en los participantes se recogerán mediante un cuestionario (**ANEXO 8**).

## 6. Análisis de datos

Para realizar el análisis de datos se utilizará el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Science) en versión 27.0. Las variables del estudio se dividirán en cualitativas y cuantitativas. En cuanto a los datos de las variables cualitativas, se expresarán en frecuencias absolutas y porcentajes. Por otro lado, los datos de las variables cuantitativas se expresarán a través de la media y desviación típica o mediana y rango intercuartílico, según el ajuste a la distribución normal de la variable. Se estimará el intervalo de confianza del 95% para las variables principales.

Para la representación de las variables se utilizarán el diagrama de barras para las variables cualitativas y cuantitativas discretas, y el histograma o el gráfico de cajas para variables cuantitativas continuas.

Para comparar las diferencias entre los grupos en cuanto a variables cualitativas (uso de antibióticos), se empleará el test de chi cuadrado o el test de Fisher.

Para evaluar la hipótesis principal se realizarán los gráficos de Kaplan-Meier, considerando variable dependiente el tiempo hasta la cicatrización para los grupos tratado con ozonoterapia y sin ella, se empleará el test de logrank para comprobar diferencias entre ambos grupos. Para controlar el posible efecto confusor de las variables que se sabe o se sospecha que pueden influir en la cicatrización, se realizará una regresión de Cox.

Se considerarán datos estadísticamente significativos aquellos con  $p < 0.05$ .

## 7. Limitaciones y sesgos del estudio

7.1. Limitaciones: En caso de que no se alcance el número muestral necesario se plantean dos opciones:

- Ampliar el tiempo de selección de los pacientes y posterior análisis de los datos hasta completar el número muestral adecuado para desarrollar el estudio.
- Extender la investigación con la participación de otros hospitales de referencia de la comunidad autónoma haciendo un estudio multicéntrico.

7.2. Sesgos

- Sesgo de selección: Es posible que los datos que se obtengan finalmente no sean representativos debido a la insuficiencia de la muestra. Además, hay que tener en cuenta que debido al tipo de heridas que presentan, es posible que haya pérdidas en el estudio debido a la posibilidad que los participantes requieran antibioticoterapia, lo que supondría la retirada inmediata del estudio.
- Sesgos del observador: Para evitar el sesgo del observador, el personal que deberá recoger los datos serán observadores externos.
- Sesgos de información: Existen posibilidades de que haya diferencias entre los profesionales en cuanto a la subjetividad en la recogida de los datos mediante la escala RESVECH 2.0, y la aplicación de la cura húmeda a través del esquema TIME. Para evitar este sesgo, se exige una serie de requisitos para ser investigador colaborador y se realizará una formación previa al comienzo del estudio para unificar criterios.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Antes de comenzar con el estudio, el equipo investigador debe obtener la aprobación del Comité de Ética del País Vasco. El Comité de Bioética de España fue creado por la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (BOE 4 de julio) como un "órgano colegiado, independiente y de carácter consultivo, que desarrollará sus funciones, con plena transparencia, sobre materias relacionadas con las implicaciones éticas y sociales de la Biomedicina y Ciencias de la Salud".

Para dar paso a la intervención, los participantes estarán completamente informados sobre el estudio gracias a un informe por escrito con toda la información necesaria. Además, deberán firmar un consentimiento informado, escrito de manera libre, respetando así los 4 principios bioéticos de no maleficencia, justicia, beneficencia y autonomía. **(ANEXO 4)**

Se trata de un estudio que maneja datos confidenciales de los participantes, por lo que el tratamiento de estos se llevará a cabo mediante la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales; todos ellos recogidos dentro de la normativa de los derechos ARCO (Derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación y portabilidad).

Por último, la investigación se llevará a cabo a través de lo exigido por la legislación vigente al respecto: Ley 14/2007 de 3 de julio de investigación biomédica y la Ley 29/2006 de garantía y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

## PLAN DE TRABAJO

<b>ACTIVIDADES A DESARROLLAR</b>	<b>TIEMPO</b>	<b>PROFESIONAL</b>
Elaboración del proyecto de investigación. Evaluación y aprobación del protocolo.	6 meses	Equipo de investigación
Presentación al comité de ética de Vizcaya.	1 mes	Equipo de investigación
Selección de los investigadores colaboradores y formación.	2 meses	Equipo de investigación
Reclutamiento de los pacientes	4 meses	Equipo de investigación Investigadores colaboradores de cada centro
Intervención y obtención de datos	6 meses	Enfermeros de la unidad de pie diabético
Obtención de los datos	6 meses	Observadores externos
Análisis de datos	1 mes	Profesionales estadísticos
Generación de informes	1 mes	Equipo de investigación
Plan de difusión y divulgación	En los meses en los que se desarrolle cada evento	Equipo de investigación

### Diagrama de Gantt

	2021												2022								
	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	
ELABORACIÓN DEL PROYECTO INVESTIGACIÓN																					
PRESENTACIÓN AL COMITÉ DE ÉTICA																					
RESPUESTA DEL COMITÉ DE ÉTICA																					
SELECCIÓN DE LOS INVESTIGADORES COLABORADORES Y FORMACIÓN																					
RECLUTAMIENTO DE LOS PACIENTES																					
OBTENIÓN DE DATOS																					
ANÁLISIS DE DATOS																					
GENERACIÓN DE INFORME																					

## **PLAN DE DIFUSIÓN Y DIVULGACIÓN**

El plan de difusión y divulgación se realizará a través de la puesta en conocimiento de los resultados obtenidos en revistas y congresos nacionales e internacionales de interés. Los datos obtenidos se publicarán por una parte en la revista **Gerokomos**, dedicada a publicar trabajos dirigidos al personal de enfermería y que se centra en el cuidado de las heridas crónicas entre otros. Por otro lado, en la revista **Enfermería Clínica** que es un instrumento útil para la enfermería en investigación para el desarrollo de la evidencia de cuidados.

Además, se presentará el estudio en diferentes congresos como el realizado por la **GNEAUPP**, el **Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes**, la **EWMA** y la **IWGDF**

Por último, se presentarán los datos a través de una reunión centralizada en el Hospital Universitario de Cruces para los centros de Vizcaya, con el objetivo de difundir los conocimientos y los resultados obtenidos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Riedel U, Schüßler E, Härtel D, Keiler A, Nestoris S, Stege H. Wound treatment in diabetes patients and diabetic foot ulcers. *Hautarzt*. 2020;71(11):835-842.
2. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus. Definition, classification, diagnosis, screening and prevention. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(1):6-15.
3. OMS. Informe mundial sobre la diabetes. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204877/WHO\\_NMH\\_NVI\\_16.3\\_spa.pdf;jsessionid=B3B340E4F77AE0B818F6DCA03948893A?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204877/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf;jsessionid=B3B340E4F77AE0B818F6DCA03948893A?sequence=1)
4. Estrategia en Diabetes del Sistema nacional de Salud. 2012. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidadospaliativos-diabetes/DIABETES/Estrategia\\_en\\_diabetes\\_del\\_SNS\\_Accesible.pdf](https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidadospaliativos-diabetes/DIABETES/Estrategia_en_diabetes_del_SNS_Accesible.pdf)
5. Petersmann A, Nauck M, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller UA, Landgraf R, Freckmann G, Heinemann L. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126(7):406-410.
6. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020;10(1):2765.
7. Okonkwo UA, DiPietro LA. Diabetes and Wound Angiogenesis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1419.
8. Bowers S, Franco E. Chronic Wounds: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(3):159-166.

9. Pouget C, Dunyach-Remy C, Pantel A, Schuldiner S, Sotto A, Lavigne JP. Biofilms in Diabetic Foot Ulcers: Significance and Clinical Relevance. *Microorganisms*. 2020;8(10):1580.
10. Pérez-Favila A, Martínez-Fierro ML, Rodríguez-Lazalde JG, Cid-Báez MA, Zamudio-Osuna MJ, Martínez-Blanco MDR, et al. Current Therapeutic Strategies in Diabetic Foot Ulcers. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(11):714.
11. Liu J, Zhang P, Tian J, Li L, Li J, Tian JH, Yang K. Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD008474.
12. Andrews KL, Houdek MT, Kiemele LJ. Wound management of chronic diabetic foot ulcers: from the basics to regenerative medicine. *Prosthet Orthot Int*. 2015;39(1):29-39.
13. Atlas de la diabetes de la IFD. 9ª edición. 2019. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/es/>
14. Asociación española de enfermería vascular y heridas. 2017. Consenso sobre Úlceras Vasculares y Pie Diabético de la Asociación Española de Enfermería Vascular y Heridas (AEEVH). 3ª edición, 2017. Disponible en: <https://aeevh.org/wp-content/uploads/2020/04/Guia-de-Practica-Clinica-web.pdf>
15. Blume P, Wu S. Updating the Diabetic Foot Treatment Algorithm: Recommendations on Treatment Using Advanced Medicine and Therapies. *Wounds*. 2018;30(2):29-35.
16. Redel H, Gao Z, Li H, Alekseyenko AV, Zhou Y, Perez-Perez GI, Weinstock G, Sodergren E, Blaser MJ. Quantitation and composition of cutaneous microbiota in diabetic and nondiabetic men. *J Infect Dis*. 2013;207(7):1105-14

17. Ramírez-Acuña JM, Cárdenas-Cadena SA, Márquez-Salas PA, Garza-Veloz I, Pérez-Favila A, Cid-Báez MA, Flores-Morales V, Martínez-Fierro ML. Diabetic Foot Ulcers: Current Advances in Antimicrobial Therapies and Emerging Treatments. *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(4):193.
18. Lavery LA, Bhavan K, Wukich DK. Biofilm and diabetic foot ulcer healing: all hat and no cattle. *Ann Transl Med*. 2019;7(7):159.
19. Lim JZ, Ng NS, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J R Soc Med*. 2017;110(3):104-109.
20. Faraji N, Goli R, Choobianzali B, Bahrami S, Sadeghian A, Sepehrnia N, Ghalandari M. Ozone therapy as an alternative method for the treatment of diabetic foot ulcer: a case report. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):234
21. Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, Aliyoldashi MH, Moghadam SJ, Khorvash F, et al. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):822-825
22. Kadir K, Syam Y, Yusuf S, Zainuddin M. Ozone Therapy on Reduction of Bacterial Colonies and Acceleration of Diabetic Foot Ulcer Healing. *Home Healthc Now*. 2020;38(4):215-220.
23. Balaban NQ, Helaine S, Lewis K, Ackermann M, Aldridge B, Andersson DI, et al. Definitions and guidelines for research on antibiotic persistence. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(7):441-448.
24. Alós JI. Antibiotic resistance: A global crisis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(10):692-9.

25. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014:273475
26. Otzen T, Manterola C. Técnicas de Muestreo sobre una Población a Estudio. *Int. J. Morphol*. 2017;35(1):227-232.
27. Ocharan J, Espinosa M. Hipertensión arterial. Definición, clínica y seguimiento. *Gac Med Bilbao*. 2016;113(4): 162-170.
28. Arévalo JJ, Juárez B, Gala E, Rodríguez C. El índice tobillo-brazo como predictor de mortalidad vascular. *Gerokomos*. 2012;23(2): 88-91
29. Bundó M, Urrea M, Muñoz L, Llusa J, Forés R, Torán P. Correlación entre los índices dedo-brazo y tobillo-brazo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(9):390–4.
30. García Palomo JD, Agüero Balbín J, Parra Blanco JA, Santos Benito MF. Infectious diseases: Concept, classification, general and specific aspects of infections. Criteria for infectious disease suspicion. Complementary diagnostic tests. Indication criteria. *Medicine (Baltimore)*. 2010;10(49):3251-64
31. Restrepo JC. Instrumentos de monitorización clínica y medida de la cicatrización en úlceras por presión y úlceras de la extremidad inferior. Desarrollo y validación de un índice de medida. Tesis doctoral. Universidad de Alicante;2010.
32. López-Simarro F, Miravet-Jiménez S, Cols-Sagarra C, Castellote-Petit A. Determinaciones analíticas en el paciente diabético. *Semergen*. 2010;36(9):513–9
33. Verdú Soriano J, López-Casanova P, Sánchez Romero I, Segovia Gómez T. Toma de muestras para el laboratorio de microbiología. Procedimientos y recomendaciones.

- Serie Documentos Técnicos GNEAUPP nºIV. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Logroño. 2018.
34. Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia (AEPROMO). Declaración de Madrid sobre Ozonoterapia (2ª edición). ISCO3, 2ª edición, 2015. Disponible en: <https://aepromo.org/declaracion-de-madrid-sobre-ozonoterapia-2a-edicion/>
  35. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Identifying criteria for wound infection. London: MEP Ltd, 2005.
  36. Cacicero R, Castañeda C, Cossío F, Delgado A, Fernández B, Gómez MV, et al. Manual de prevención y cuidados locales de heridas crónicas. 2011; Santander: Servicio Cántabro de Salud.
  37. García Fernández FP, Soldevilla-Agreda JJ, Pancorbo-Hidalgo PL, Verdú Soriano J, López- Casanova P, Rodríguez Palma M, Segovia Gómez T. Manejo Local de Úlceras y Heridas. Serie Documentos Técnicos GNEAUPP nºIII. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Logroño. 2018.
  38. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Wound Bed Preparation in Practice. London: MEP Ltd, 2004.
  39. Duarte A, Escudero S, Ibrahim Z, Martínez CE, Moreno GJ, Perdomo E, Pérez MF, Tristancho R. Guía de actuación Pie diabético en Canarias. 2017; Gran Canaria: Gobierno de Canarias. Consejería de Sanidad Servicio Canario de la Salud. Dirección General de Programas Asistenciales.

## **ANEXOS**

### **ANEXO 1: Requisitos de los investigadores colaboradores**

- Experiencia laboral de al menos 5 años
- Disponibilidad para poder dedicarse al proyecto de investigación
- Profesional con formación acreditada en heridas crónicas
- Actitud para trabajo colaborativo

### **ANEXO 2: Funciones de los investigadores colaboradores y observadores**

#### Investigadores colaboradores de los centros y plantas hospitalarias:

- Captación de participantes para la realización del estudio según los criterios de inclusión y exclusión.
- Informar sobre el estudio a los pacientes seleccionados y entregar el consentimiento informado.

#### Investigadores colaboradores de la unidad de pie diabético:

- Investigadores que realicen las curas:
  - Realizar curas de las úlceras según el esquema TIME siguiendo el protocolo adjuntado en el anexo 7
  - Aplicar la ozonoterapia según la pauta indicada en el protocolo adjuntado en el anexo 6.
- Observadores externos:
  - Valoración inicial y sucesiva de las heridas cada 15 días con posterior anotación en la plantilla disponible en el anexo 5

## **ANEXO 3: Consentimiento para la participación en el estudio de los investigadores**

### **HOJA INFORMATIVA PARA INVESTIGADORES QUE RECLUTAN PACIENTES**

Se le ofrece la posibilidad de participar en el estudio clínico de investigación titulado: “Eficacia del ozono como terapia coadyuvante en úlceras de pie diabético neuropático”, dirigido por la investigadora Patricia Mandiola López. El estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética del País Vasco.

#### **¿Cuál es el objetivo de este estudio?**

El objetivo de este estudio es tratar de determinar la eficacia de la ozonoterapia en úlceras de pie diabético neuropático.

#### **¿Por qué se le ha pedido que participe?**

Se pide su participación en este estudio como investigador colaborador ya que cumple los requisitos para poder hacerlo de forma voluntaria. Además, cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio.

#### **¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?**

Se requiere su participación para captar a los posibles participantes que entren dentro de los criterios de inclusión y exclusión. Además, será necesario que informe a cada participante sobre el estudio y entregue el consentimiento informado.

#### **Confidencialidad:**

Todos los datos que obtenga durante las semanas de investigación son confidenciales tal y como contempla la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Así mismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

## HOJA INFORMATIVA PARA INVESTIGADORES QUE APLICAN EL TRATAMIENTO Y OBSERVADORES EXTERNOS

Se le ofrece la posibilidad de participar en el estudio clínico de investigación titulado: “Eficacia del ozono como terapia coadyuvante en úlceras de pie diabético neuropático”, dirigido por la investigadora Patricia Mandiola López que ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética del País Vasco.

### **¿Cuál es el objetivo de este estudio?**

El objetivo de este estudio es tratar de determinar la eficacia de la ozonoterapia en úlceras de pie diabético neuropático.

### **¿Por qué se le ha pedido que participe?**

Se pide su participación en este estudio como investigador colaborador ya que cumple los requisitos para poder hacerlo de forma voluntaria. Además, cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio.

### **¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?**

Se requiere su participación para realizar aplicar el tratamiento correspondiente a cada grupo u obtener los datos mediante la valoración de las heridas a través de la escala RESVECH 2.0.

Al inicio del estudio, realizará una revisión de la historia clínica y una entrevista personal con cada uno de los participantes. También, será necesario que realice una analítica sanguínea inicial y una exploración general obteniendo datos antropométricos (talla, el peso, el IMC o la tensión arterial) y vasculares. Además, será necesaria una exploración de la lesión y obtención de un cultivo mediante la técnica de punción-aspiración. Todo ello, quedará registrado en la ficha de la valoración de las heridas

A continuación se aplicará el ozono como terapia coadyuvante a la cura en ambiente húmedo en el grupo intervención y únicamente la cura en ambiente húmedo en el grupo control según el protocolo adjuntado en el anexo 7.

**Confidencialidad:**

Todos los datos que obtenga durante las semanas de investigación son confidenciales tal y como contempla la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Así mismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del Proyecto:** Eficacia del ozono como terapia coadyuvante en úlceras de pie diabético neuropático

**Investigadora principal:** Patricia Mandiola López

Yo, \_\_\_\_\_ he sido informado por el Dr. \_\_\_\_\_, colaborador/a del citado proyecto de investigación, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación como investigador colaborador es voluntaria y me comprometo a cumplir el protocolo presentado, así como a respetar las normas éticas y legales vigentes.

Con esto doy mi conformidad para colaborar en este estudio,

Paciente con DNI:

Fecha:

Firma:

Fecha:

Firma del/de la investigador/a:

## **ANEXO 4: Hoja informativa y consentimiento informado de los participantes del estudio**

### HOJA INFORMATIVA

**Título del proyecto:** Eficacia del ozono como terapia coadyuvante en úlceras de pie diabético neuropático.

**Investigadora principal:** Patricia Mandiola López

**Centro/Hospital:** Hospital Universitario de Cruces

Dada la enfermedad que usted padece recibe la información sobre el estudio en el que usted es candidato a participar. El objetivo del documento es que reciba la información íntegra sobre la investigación que se va a realizar. Una vez leído el documento es importante que pregunte aquellas cuestiones que le puedan surgir para que el equipo de investigadores se lo aclaremos. Además, ha de tener en cuenta que en cualquier momento del estudio usted podrá preguntar cualquier cuestión. El proyecto cuenta con el informe favorable del Comité de Ética de Vizcaya.

#### **Participación voluntaria**

Debe saber que su participación es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### **Propósito y procedimientos del estudio:**

El estudio se llevará a cabo desde el 1 de enero del 2021 hasta el 15 de agosto del 2022. Primero, se realizará una revisión de la historia clínica y una entrevista personal con cada uno de los participantes. Además, será necesaria una exploración física mediante la obtención de datos antropométricos (peso, talla, IMC, tensión arterial) y a través de pruebas diagnósticas como el ITB, o IDB en su defecto, y una exploración de la lesión será necesaria la toma de muestra por punción-aspiración para descartar la infección en la herida.

En ambos grupos se realizarán curas húmedas según el esquema TIME que quedarán unificadas en un protocolo seguido por los investigadores colaboradores. El grupo

intervención será tratado con ozonoterapia y se envolverá el pie con una bolsa que irradiará ozono durante 30 minutos cada 2 días que se espaciarán según se vaya cicatrizando la herida. Por otro lado, al grupo control, se realizará únicamente la cura húmeda según las necesidades de la cura. Este proceso se le realizará hasta la cicatrización completa de las úlceras y se registrarán los avances cada 15 días a través de la escala RESVECH 2.0.

**Procedimientos de obtención de muestras, molestias y posibles riesgos:**

Al principio del estudio se tomará una muestra de la herida mediante la técnica de aspiración percutánea. Hay que tener en cuenta que la mayoría de las úlceras presentan infección local (colonización) y si la situación se prolonga en el tiempo, pueden aparecer complicaciones. A continuación, le explicamos en que consiste la realización de la prueba<sup>33</sup>.

Para realizar esta técnica, se necesitan los siguientes materiales:

- Gasas estériles
- Guantes estériles
- Antiséptico (Povidona iodada o Clorhexidina 2%)
- Jeringa estéril
- 2 agujas (0,8 x 40)
- Envase recolector de la muestra apto para bacterias anaerobias y aerobias

Procedimiento:

- Retirar el apósito de la herida
- Limpiar con alcohol etílico la zona de punción
- Aplicar antiséptico dejando actuar el tiempo necesario (Povidona iodada 3 minutos, clorhexidina 2 % 30 segundos)
- Realizar la punción-aspiración con la jeringa y la aguja sobre la piel perilesional cerca de la zona con más presencia de tejido de granulación aspirando entre 1-5 ml en heridas muy exudativas. Si la herida no presenta demasiado exudado, se aspirará 0,5 o 1 ml de suero.
- Una vez realizada la aspiración se debe expulsar el aire de la jeringa y taponarla con una gasa estéril
- Cambiar la aguja por otra estéril y previa desinfección del tapón del envase recolector de la muestra inocular el contenido para ser llevado al laboratorio.

- El envase recolector se resguardará de la luz y se mantendrá a una temperatura entre 2 y 25º.
- Anotar en el envase la cantidad de suero añadido en la extracción.

Las muestras y los datos asociados se mantendrán bajo las condiciones de seguridad adecuadas y se garantizará que los sujetos no podrán ser identificados.

**Beneficios esperados:**

No se espera un beneficio directo por su participación en el estudio. No obstante, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de su herida y de muchas otras pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas. No percibirá ningún beneficio económico por la cesión de los datos proporcionados, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación efectuada.

**Derecho de revocación del consentimiento**

Si cambiara de opinión en relación con la donación de las muestras biológicas y la cesión de los datos proporcionados, tiene derecho a solicitar su destrucción o anonimización, a través de su médico/investigador colaborador/investigador principal. No obstante, debe saber que los datos que se hayan obtenido en los análisis realizados hasta ese momento podrán ser utilizados para los fines solicitados y podrán conservarse en cumplimiento de las obligaciones legales correspondientes.

**Confidencialidad/Protección de datos personales:**

El acceso a su información personal quedará restringido a los investigadores principales, colaboradores, autoridades sanitarias en materia de inspección, al Comité Ético de Investigación Clínica, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre se mantendrá la confidencialidad de la información personal.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle.

A partir de dichos datos se podrán elaborar comunicaciones científicas para ser presentadas a congresos o revistas científicas manteniendo siempre y en todo momento la confidencialidad de sus datos de carácter personal.

## CONSENTIMIENTO PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**Investigadora/Responsable clínico:** Patricia Mandiola López

**Título del proyecto:** Eficacia del ozono como terapia coadyuvante en úlceras de pie diabético neuropático.

Yo..... con DNI ..... declaro que he leído la Hoja de Información al paciente, de la que se me ha entregado una copia. He recibido información sobre las características del estudio, los derechos que puedo ejercitar, y las previsiones sobre el tratamiento de datos y muestras. He recibido suficiente información sobre el estudio. Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificarán mis muestras con un sistema de codificación. Soy libre de revocar mi consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre cualquier tratamiento médico presente o futuro. Yo doy mi consentimiento para que se utilicen mis muestras y los datos clínicos asociados como parte de este proyecto de investigación. Consiento en participar voluntariamente.

Fecha .....

Firma del paciente

Fecha .....

Firma representante legal (si

procede)

Nombre representante legal:

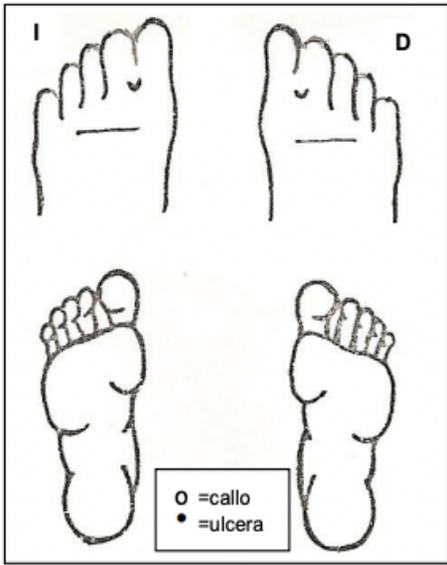
Relación con el paciente:

### **APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Yo, ..... revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha .....

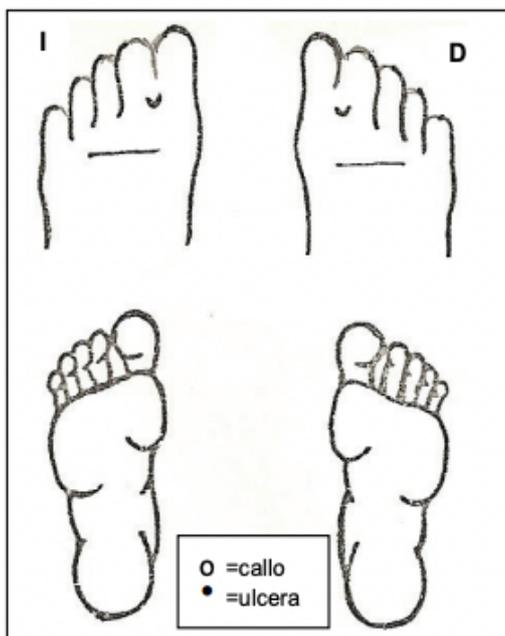
Firma .....

**ANEXO 5: Ficha de valoración de la herida**

VALORACIÓN INICIAL DEL PARTICIPANTE			
<b>DATOS DEL PACIENTE</b> <u>Fecha:</u>  <u>Identificador del paciente:</u>  <u>Apellidos:</u>  <u>Nombre:</u>  <u>Edad:</u>  <u>Sexo:</u> Mujer Hombre	<b>DIABETES</b> <u>Tipo de diabetes:</u>  <u>HbA1c:</u>  <u>Cultivo:</u>	<b>COMORBILIDADES</b> <u>HTA:</u> Sí No <u>DLP:</u> Sí No <u>Fumador:</u> Sí No <u>Retinopatía:</u> Sí No <u>Amputaciones:</u> Sí No <u>Localización:</u> <u>Peso:</u>  <u>Talla:</u>  <u>IMC:</u>	
	 <p>                     I D                      O =callo                      • =ulcera                 </p>		
<b>PIE IZQUIERDO</b>		<b>PIE DERECHO</b>	
Color		Color	
Temperatura		Temperatura	
Uñas		Uñas	
Dedos en garra		Dedos en garra	
Pie charcot		Pie charcot	
Pulso pedio		Pulso pedio	
Pulso tibial posterior		Pulso tibial posterior	
ITB/IDB		ITB/IDB	
Sensibilidad		Sensibilidad	

<b>PUNTUACIÓN ESCALA RESVECH 2.0</b>		
<b>Dimensión de la herida</b>	<b>Profundidad/ Tejidos afectados Tipo de tejido en el lecho de la herida</b>	<b>Bordes</b>
Puntuación:	Puntuación:	Puntuación:
<b>Tipo de tejido en el lecho de la herida</b>	<b>Exudado</b>	
Puntuación:	Puntuación:	
<b>Infección Inflamación</b>		
Dolor que va en aumento	Puntuación:	
Eritema en la perilesión	Puntuación:	
Edema en la perilesión	Puntuación:	
Aumento de la Tª	Puntuación:	
Exudado que va en aumento	Puntuación:	
Exudado purulento	Puntuación:	
Tejido friable o que sangra	Puntuación:	
Herida estancada que no progresa	Puntuación:	
Tejido compatible con biofilm	Puntuación:	
Olor	Puntuación:	
Hipergranulación	Puntuación:	
Aumento del tamaño de la herida	Puntuación:	
Lesiones satélites	Puntuación:	
Palidez del tejido	Puntuación:	

## VALORACIÓN SUCESIVA DEL PARTICIPANTE



Identificador del paciente:

Fecha:

Tiempo desde el inicio del tratamiento:

Fecha de cicatrización:

**DIABETES**

Tipo de diabetes:

HbA1c:

### PUNTUACIÓN ESCALA RESVECH 2.0

<b>Dimensión de la herida</b>	<b>Profundidad/ Tejidos afectados Tipo de tejido en el lecho de la herida</b>	<b>Bordes</b>
Puntuación:	Puntuación:	Puntuación:
<b>Tipo de tejido en el lecho de la herida</b>	<b>Exudado</b>	
Puntuación:	Puntuación:	
<b>Infección Inflamación</b>		
Dolor que va en aumento	Puntuación:	
Eritema en la perilesión	Puntuación:	
Edema en la perilesión	Puntuación:	
Aumento de la Tª	Puntuación:	
Exudado que va en aumento	Puntuación:	
Exudado purulento	Puntuación:	
Tejido friable o que sangra	Puntuación:	
Herida estancada que no progresa	Puntuación:	
Tejido compatible con biofilm	Puntuación:	

Olor	Puntuación:
Hipergranulación	Puntuación:
Aumento del tamaño de la herida	Puntuación:
Lesiones satélites	Puntuación:
Palidez del tejido	Puntuación:

## **ANEXO 6: Protocolo sobre la aplicación de la ozonoterapia**

La aplicación tópica del ozono se puede llevar a cabo a través de bolsas o campanas, mediante insuflación de gas o agua y/o con aceites ozonizados. En este estudio, se va a realizar mediante un circuito cerrado, estéril y desechable.

Tras el desbridamiento cortante cuando sea necesario siguiendo las recomendaciones del protocolo añadido en el anexo 9, el grupo intervención, recibirá el tratamiento con 52  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (volumen total: 20-50ml)<sup>25</sup> de ozono primeramente durante 30 minutos cada 48h utilizando el dispositivo OZON 2000.

Las concentraciones mediante la bolsa de ozono varían dependiendo de las características de la herida. Una concentración de 60-70 $\mu\text{g}/\text{ml}$  puede ser usada en heridas infectadas mientras que en heridas sin infección la concentración varía entre 20-60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Según se obtenga tejido de granulación, la concentración disminuirá y se espaciarán las sesiones cada 72h y posteriormente 1 vez a la semana<sup>34</sup>.



**Figura 4: Aplicación de ozonoterapia.** Úlceras y Retardos Cicatrización. 2021. Disponible en: <https://www.ozonoterapia.com/ulceras-y-retardos-cicatrizacion>

## **ANEXO 7: Protocolo de cura húmeda según el esquema TIME**

El presente documento, refleja el protocolo que deberán seguir los investigadores colaboradores para realizar las curas en ambiente húmedo durante la investigación para evitar posibles sesgos.

Cuando se trata de una herida, se debe identificar la causa para así poder corregirla. Del mismo modo, es necesario realizar un control metabólico mediante un control directo de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) manteniéndola en niveles estables (<7%)<sup>35</sup>.

Los participantes del grupo intervención, recibirán ozonoterapia como terapia coadyuvante a la cura en ambiente húmedo como se ha explicado en el anexo 6. Sin embargo, el grupo control únicamente recibirá la cura en ambiente húmedo.

Los cuidados locales de la herida se realizarán a través del **esquema TIME**.

El tratamiento local comienza con la limpieza de la herida. Para ello, se utilizará una solución salina isotónica a una presión adecuada que permita la limpieza de tejido no viable<sup>36</sup>.

Concepto TIME:

- **Control del tejido no viable (T):** Este procedimiento tiene como objetivo eliminar el tejido necrótico o esfacelar y permite visualizar el alcance de la herida para poder tratarla posteriormente. Para ello tenemos las siguientes opciones:
  - Desbridamiento enzimático: Colagenasa
  - Desbridamiento autolítico (efecto sinérgico de los dos anteriores):  
Hidrogeles

También, existen técnicas que permiten el desbridamiento cortante y desbridamiento quirúrgico en caso de que la extensión y gravedad de la herida lo requiera. Siempre que sea necesario se podrán combinar para preparar el lecho de la herida. El desbridamiento que ha demostrado mejor evidencia y pronóstico en este tipo de heridas ha resultado ser el desbridamiento cortante.

- **Inflamación e infección (I):** El segundo paso, contempla la existencia de carga bacteriana teniendo en cuenta que es un factor que puede retrasar la cicatrización. El tratamiento de la herida se realizará dependiendo de la valoración inicial mediante punción-aspiración. Durante el periodo de estudio se observará la herida para poder identificar así los principales signos de infección: incremento del dolor,

eritema, edema, calor, exudado purulento, enlentecimiento de la cicatrización, decoloración del tejido de granulación, mal olor, cavitación en la base de la herida, exudado seroso con inflamación concurrente o rotura del tejido cicatrizado entre otros.

El tratamiento de las heridas se realizará de la siguiente manera<sup>37</sup>:

- Lesiones sin infección: Sin tratamiento con antimicrobianos.
- Infección leve: Antimicrobianos de uso tópico.
  - Apósitos con plata: Malla de plata nanocrystalina, asociada a alginatos o hidrofibras hidrocoloides, en forma de apósito de carbón-plata o a espumas de poliuretano entre otros.
  - Polihexametileno biguanida (PHMB): Presentación en formato de solución, gel y apósitos.
  - Cadexómero iodado: Presentación en forma de apósito, pomada y gránulos.
- Infecciones graves: Los participantes que requieran antibioticoterapia sistémica serán eliminados del estudio ya que se trata de un criterio de retirada del estudio.
- Biofilm: Las heridas que presenten biofilm serán tratadas mediante limpieza y desbridamiento intensificando, así como terapias antimicrobianas que han demostrado eficacia para ello (apósitos de plata, PHMB o cadexómero iodado)
- **Control del exudado (M):** El exudado proporciona nutrientes y humedad a la herida manteniendo un ambiente húmedo y favoreciendo la cicatrización. Sin embargo, el exceso de exudado puede provocar maceración de la piel y producir un retraso en la cicatrización<sup>38</sup>. El tratamiento de las heridas se hará de la siguiente manera:
  - Grupo control: Cura con apósitos indicados para cada tipo de exudado.
    - Exudado leve: Hidrocoloides, apósitos en malla.
    - Exudado moderado: Espumas de poliuretano, hidrofibra de hidrocoloide.
    - Exudado alto: Espumas de poliuretano, alginatos, hidrofibra de hidrocoloide, apósitos con carbón activo.

- Grupo intervención: Cura siguiendo las mismas referencias que el grupo control además de la aplicación de ozono como terapia coadyuvante.
- **Estimulación de los bordes epiteliales (E):** Otro de los objetivos es mantener los bordes intactos o libres de tejido no viable ya que es ahí donde pueden desencadenarse posteriormente las infecciones. Además, es importante mantener la piel hidratada. Para ello, es necesario utilizar productos o cremas que actúen a nivel local y favorezcan así a la cicatrización de la herida evitando la maceración e irritación de la piel.

El catálogo de productos disponibles son los siguientes:

**PRODUCTOS Cura en ambiente húmedo**

**ESPUMAS DE POLIURETANO**

- Mantienen un medio húmedo y aboroten cicatrizado.
- Protegen la piel y zonas de presión, rozamiento y fricción.
- Se pueden utilizar como apósito secundario para cubrir hidrogel, alginatos, hidrofibra de hidrocoloide o apósitos de plata.
- ADHESIVOS Y CON SALICILATO: indicados en pieles higiénicas.

**ALGINATOS**

- Con función hemostática y de coagulación.
- Indicados para proteger la piel en zonas de fricción y rozamiento.
- No está en contacto con tejidos vivos.
- Indicados para heridas con exudado moderado.

**HIDROCOLOIDES**

- Facilitan el drenaje de exudado, la absorción y el control de la humedad.
- Indicados para proteger la piel en zonas de fricción y rozamiento.
- No está en contacto con tejidos vivos.
- Indicados para heridas con exudado moderado.

**HIDROFIBRA DE HIDROCOLOIDE**

- En heridas húmedas o cicatrizadas.
- Permite el 70% del volumen de la herida.
- En heridas planas: superior al medio.

**APÓSITOS EN MALLA**

- Reducen la adherencia y el dolor en los bordes de la herida.
- No está en contacto con tejidos vivos.
- Indicados para heridas con exudado moderado.

**OBSERVACIONES DE USO DE LOS PRODUCTOS**

- Presión: evitar.
- Fricción: evitar.
- Protección: evitar.
- Limpiar: evitar.
- Comodidad: evitar.
- Protección: evitar.
- No puede: evitar.

**TIPO DE TEJIDO EN EL LECHO DE LA HERIDA**

- C. CRISA: evitar.
- Necrosis: evitar.
- Exudado: evitar.
- Cicatrización: evitar.
- Epitelio: evitar.
- Tejido: evitar.

**APÓSITOS CON PLATA**

- Indicados para heridas con exudado moderado.

**HIDROGELES**

- Indicados para heridas con exudado moderado.
- Indicados para heridas con exudado moderado.
- Indicados para heridas con exudado moderado.

**AGHO**

- Indicados para heridas con exudado moderado.
- Indicados para heridas con exudado moderado.

**PRODUCTOS BARRERA**

- Indicados para heridas con exudado moderado.
- Indicados para heridas con exudado moderado.
- Indicados para heridas con exudado moderado.

Figura 4: Productos de cura en ambiente húmedo. Quesada Ramos Cristina, Beistegui Alejandre Idoia. Evaluación económica de un nuevo modelo de compra centralizada de apósitos: el caso del País Vasco. Gerokomos. 2014;25(3):118-123.

Para completar el abordaje de la herida, es fundamental utilizar **descargas** para liberar todas las zonas del pie que se encuentran sometidas a presión. Existen diferentes métodos<sup>39</sup>:

- Descarga total del pie evitando cualquier apoyo sobre la zona afectada.
  - Reposo en cama
  - Silla de ruedas
  - Marcha con bastones
- Descarga parcial del pie permitiendo la carga sobre el pie afectado, pero reduciendo la presión:
  - Yesos conformados de contacto total: Métodos de descarga más recomendables. No son extraíbles. Contraindicado en úlceras infectadas.
  - Férulas extraíbles: Permiten la inspección de la herida.
  - Calzado ortopédico: Para compensar los defectos de funcionalidad del pie con descargas en la suela o el talón.
  - Ortesis plantares: Se utilizan cuando hay deformidades asociadas a alteraciones estructurales.
  - Siliconas: En deformidades digitales como dedo en garra o en martillo, hallux valgus o reducir presiones interdigitales.
  - Filtros adhesivos: Se realizan en forma de U para evitar el edema de ventana. Se revisan cada 48-72h.

## **ANEXO 8: Cuestionario para valoración de los efectos adversos**

### Respecto a la calidad de vida

1. ¿Tras estas semanas del estudio como diría que es su salud?
  - a. Muy buena
  - b. Buena
  - c. Regular
  - d. Mala
2. ¿Ha visto su vida limitada físicamente durante estas últimas semanas?
  - a. Nada
  - b. Poco
  - c. Bastante
  - d. Mucho
3. ¿Ha sufrido problemas emocionales durante las semanas de tratamiento debido a la herida que presenta?
  - a. Sí
  - b. No
4. ¿En algún momento ha sentido que no tenía ganas de seguir participando en el estudio ya que no veía evolución en su herida?
  - a. Nunca
  - b. En algún momento
  - c. En muchos momentos
  - d. Siempre
5. ¿Durante las semanas del estudio se ha sentido fatigado o cansado?
  - a. Nunca
  - b. Alguna vez
  - c. Casi siempre
  - d. Siempre

### Respecto a las heridas

6. ¿Ha sufrido dolor durante las sesiones recibidas durante estas semanas?
  - a. Nunca
  - b. Alguna vez

- c. Casi siempre
  - d. Siempre
7. ¿Ha sufrido dolor durante los días posteriores a las curas?
- a. Nunca
  - b. Alguna vez
  - c. Casi siempre
  - d. Siempre
8. ¿Ha notado empeoramiento de su herida durante las semanas del estudio?
- a. Si
  - b. No
9. ¿Considera que la herida que presenta en el pie le ha impedido realizar actividades de su vida diaria?
- a. Nunca
  - b. Alguna vez
  - c. Casi siempre
  - d. Siempre