

**UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID**

FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y PODOLOGÍA

**ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO PARA
DILUCIDAR LOS EFECTOS DEL DESBRIDAMIENTO CON
ULTRASONIDOS DE BAJA FRECUENCIA EN PACIENTES
CON ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO, EN COMPARACIÓN
CON SU TRATAMIENTO CONVENCIONAL**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Jhony Sebastián Flores Escobar

DIRIGIDA POR

**Yolanda García Álvarez
Francisco Javier Álvaro Afonso
José Luis Lázaro Martínez**

Madrid, 2024

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y PODOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO PARA DILUCIDAR LOS EFECTOS DEL
DESBRIDAMIENTO CON ULTRASONIDOS DE BAJA FRECUENCIA (UBF), EN
PACIENTES CON ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO, EN COMPARACIÓN CON SU
TRATAMIENTO CONVENCIONAL**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

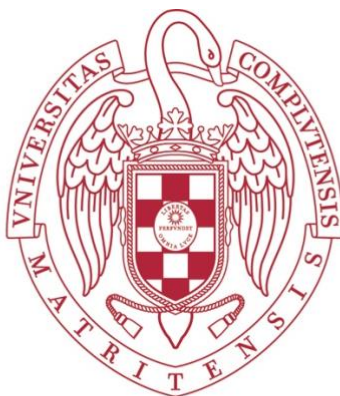
PRESENTADA POR

Jhony Sebastián Flores Escobar

DIRECTORES

Yolanda García Álvarez
Francisco Javier Álvaro Afonso
José Luis Lázaro Martínez

© Jhony Sebastián Flores Escobar, 2025



**UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID**

FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y PODOLOGÍA
DOCTORADO CUIDADOS EN SALUD

**ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO PARA
DILUCIDAR LOS EFECTOS DEL DESBRIDAMIENTO CON
ULTRASONIDOS DE BAJA FRECUENCIA EN PACIENTES
CON ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO, EN COMPARACIÓN
CON SU TRATAMIENTO CONVENCIONAL**

TESIS DOCTORAL DE

Jhony Sebastián Flores Escobar

DIRIGIDA POR

**Yolanda García Álvarez
Francisco Javier Álvaro Afonso
José Luis Lázaro Martínez**

Madrid, 2024

“Lo que consigues al alcanzar tus metas no es tan importante como en lo que te conviertes al lograrlas”

Zig Ziglar

- A mis padres -

AGRADECIMIENTOS

Alcanzar este logro ha sido posible gracias al apoyo, la dedicación y la confianza de muchas personas que, de manera directa o indirecta, han dejado su huella en este camino lleno de retos y aprendizajes.

En primer lugar, me gustaría agradecer a los directores de esta tesis doctoral, Prof^a. Dra. Yolanda García Álvarez y Prof. Dr. Francisco Javier Álvaro Afonso, gracias por vuestra cercanía, vuestra dedicación y exigencia, por vuestros consejos siempre acertados y por enseñarme a ver cada obstáculo como una oportunidad de mejora. Habéis sido un pilar fundamental en este proyecto y en mi crecimiento como investigador y profesional.

Al Prof. Dr. José Luis Lázaro Martínez, tutor de esta tesis doctoral, quiero agradecerle por abrirme las puertas del Grupo de Investigación de Pie Diabético, por transmitirme valores de rigor, esfuerzo y excelencia, y por ser un referente en mi formación y desarrollo. Su pasión por el estudio del Pie Diabético y su compromiso con la investigación han sido para mí una fuente constante de inspiración durante este proceso.

A todos los compañeros de la Clínica Universitaria de Podología, gracias por vuestra colaboración constante, vuestra actitud siempre dispuesta y el compañerismo que habéis demostrado en cada momento. Gracias por convertir el día a día en una experiencia más llevadera y enriquecedora, ha sido un verdadero privilegio aprender y crecer, compartiendo esta experiencia con personas tan implicadas y generosas como vosotras.

Por último, pero no por ello menos importante quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi familia. A mis padres, Juan Carlos y Maritza, gracias por siempre estar ahí, por darme las herramientas necesarias para luchar por mis sueños y por apoyarme incondicionalmente en cada uno de mis proyectos. Gracias por enseñarme que todo es posible cuando se trabaja con dedicación y pasión, sois el reflejo de lo que significa el esfuerzo y el sacrificio y todo lo que soy, os lo debo a vosotros, solo espero haceros sentir tan orgullosos como yo me siento de ser vuestro hijo.

A mi hermano, Adrián, gracias por estar siempre a mi lado, por darme tu apoyo y por recordarme constantemente que soy capaz de lograr lo que me propongo. Aunque a veces no lo diga, tu apoyo ha sido fundamental para que pueda seguir avanzando y gran parte de lo que soy también te lo debo a ti y a todo lo que me enseñas cada día.

Al motor de mi vida, Alba, gracias por ser mi apoyo incondicional, por estar siempre a mi lado, por acompañarme en los buenos momentos y por ser mi refugio en los más difíciles. Gracias por tu paciencia, por soportar mis momentos de estrés y ansiedad y por sacarme una sonrisa cuando más lo necesitaba, no puedo expresar con palabras todo lo que significas para mí, pero quiero que sepas que tu presencia y tu apoyo han sido fundamentales para que pudiera llegar hasta aquí, me motivas a ser mejor cada día en todos los aspectos de mi vida, y sin ti, este logro no habría sido posible.

A todos muchas gracias por ser parte de este proceso y por ayudarme a llegar hasta aquí.

Sebas

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	13
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1. TESIS EN FORMATO PUBLICACIONES	19
1.2. DIABETES MELLITUS	21
1.2.1. Definición de la Diabetes <i>mellitus</i>	21
1.2.2. Clasificación de la Diabetes <i>mellitus</i>	21
1.2.3. Diagnóstico de la Diabetes <i>mellitus</i>	22
1.2.4. Epidemiología de la Diabetes <i>mellitus</i>	23
1.2.5. Costes de la Diabetes <i>mellitus</i>	24
1.2.6. Complicaciones de la Diabetes <i>mellitus</i>	25
1.2.6.1. Retinopatía Diabética.....	26
1.2.6.2. Nefropatía Diabética	27
1.2.6.3. Enfermedad Cardiovascular	28
1.3. PIE DIABÉTICO	29
1.3.1. Concepto de Pie Diabético	29
1.3.2. Úlceras de Pie Diabético	29
1.3.3. Epidemiología del Pie Diabético	30
1.3.4. Costes del Pie Diabético.....	31
1.3.5. Fisiopatología de las Úlceras de Pie Diabético.....	32
1.3.5.1. Neuropatía diabética.....	33
1.3.5.1.1. Epidemiología de la Neuropatía Diabética	33
1.3.5.1.2. Clasificación de la Neuropatía Diabética	33
1.3.5.1.3. Diagnóstico de la Neuropatía Diabética.....	35
1.3.5.2. Enfermedad Arterial Periférica	36
1.3.5.2.1. Epidemiología de la Enfermedad Arterial Periférica.....	37
1.3.5.2.2. Manifestación clínica de la Enfermedad Arterial Periférica	37
1.3.5.2.3. Diagnóstico de la Enfermedad Arterial Periférica	38
1.3.6. Clasificación de las Úlceras de Pie Diabético.....	39
1.3.7. Clasificación de riesgo de Úlceras de Pie Diabético	43
1.3.8. Tratamiento de las Úlceras de Pie Diabético	44
1.3.9. Manejo local de la Úlcera	45
1.3.9.1. Desbridamiento	48
1.3.9.1.1. Tipos de Desbridamiento.....	50
1.3.9.1.2. Desbridamiento por Ultrasonidos de Baja Frecuencia	54
2. JUSTIFICACIÓN	61
3. HIPÓTESIS	65
4. OBJETIVOS	69
4.1. Objetivo primario	69
4.2. Objetivos secundarios.....	69

5. PUBLICACIONES.....	73
5.1. CAPÍTULO LIBRO SOBRE EL DESBRIDAMIENTO POR ULTRASONIDOS DE BAJA FRECUENCIA CON CONTACTO EN ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO. .	73
5.1.1. Artículo 1. Low-Frequency Contact Ultrasonic Debridement in Diabetic Foot Ulcer	73
5.2. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE LA EVIDENCIA DEL DESBRIDAMIENTO POR ULTRASONIDOS DE BAJA FRECUENCIA EN ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO	91
5.2.1. Artículo 2. Ultrasound-Assisted Wound (UAW) Debridement in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysis	91
5.3. RESULTADOS PRINCIPALES DEL EFECTO CLÍNICO DEL DESBRIDAMIENTO POR ULTRASONIDOS DE BAJA FRECUENCIA EN ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO	110
5.3.1. Artículo 3. Clinical effects of weekly versus and biweekly low-frequency ultrasound debridement and standard of wound care in patients with diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial.	110
6. DISCUSIÓN INTEGRADORA	135
6.1. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	143
7. CONCLUSIONES.....	147
8. BIBLIOGRAFÍA.....	151
9. ANEXOS.....	163
9.1. ANEXO 1: APROBACIÓN CEIC	163
9.2. ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.....	164
9.3. ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	170
9.4. ANEXO 4: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.....	173
9.5. ANEXO 5: TRANSFERENCIA DE RESULTADOS DE LA TESIS DOCTORAL EN CONGRESOS Y JORNADAS CIENTÍFICAS.....	200
9.6. ANEXO 6: OTRAS PUBLICACIONES	201
9.6.1. Artículo 3. A deeper look at low-frequency contact ultrasonic debridement in the clinical management of patients with diabetic foot ulcers.....	201

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAO *American Academy of Ophthalmology*, Academia Americana de Oftalmología

ACV Accidentes Cerebrovascular

ADA *American Diabetes Association*, Asociación Americana de la Diabetes

ATM Amputación Transmetatarsal

CEIC Comité Ético de Investigación Clínica

DM *Diabetes mellitus*

DOI *Digital Object Identifier*

EAP Enfermedad Arterial Periférica

ECA Ensayo Clínico Aleatorizado

ECV Enfermedad Cardiovascular

ERC Enfermedad Renal Crónica

HbA1c Hemoglobina glicosilada

HTA Hipertensión arterial

IDB Índice Dedo Brazo

IDF *International Diabetes Federation*, Federación Internacional de la Diabetes

IDSA *Infectious Disease Society of America*, Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

ieCSIC Índice de editoriales del Consejo Superior de Investigaciones Científicas

ITB Índice Tobillo Brazo

IWGDF *International Working Group on the Diabetic Foot*, Grupo Internacional de Trabajo de Pie Diabético

MOIST *Moisture, Oxygen, Infection, Supporting, Tissue*; Humedad, Oxígeno, Infección, Soporte, Tejido.

OMS Organización Mundial de la Salud

PAS Presión Arterial Sistólica

PaCO₂ Presión Parcial de Dióxido de Carbono

PD Pie Diabético

PSP Pérdida de Sensibilidad Protectora

Q1 Primer cuartil

Q2 Segundo cuartil

RI Rango Intercuartílico

SCIE *Science Citation Index Expanded*

SINBAD *Site, Ischaemia, Neuropathy, Bacterial Infection, Area, and Depth;*
Localización, Isquemia, Neuropatía, Infección Bacteriana, Área, y Profundidad

SRIS Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

TCC *Total Contact Cast,* Yeso de Contacto Total

TIME *Tissue, Infection/Inflammation, Moisture, Edges;* Tejido, Infección/Inflamación, Humedad, Bordes.

UBF Ultrasonidos de Baja Frecuencia

UPD Úlcera de Pie Diabético

WIFI *Wound, Ischaemia, and Foot Infection,* Herida, Isquemia, Infección del Pie

RESUMEN

RESUMEN

Introducción

Entre el 19-34% de los pacientes con Diabetes *mellitus* (DM) van a desarrollar una úlcera de pie diabético a lo largo de su vida (UPD). Aproximadamente, el 50% de estas úlceras van a desencadenar un proceso infeccioso que puede desembocar en una amputación de la extremidad inferior. Los pacientes con UPD presentan tasas de mortalidad del 30%, que van a verse aumentadas hasta el 70% a los 5 años de haber sufrido una amputación mayor. El tratamiento estándar de las UPD comprende un abordaje múltiple que incluye el control de infecciones, el uso de dispositivos de descarga de presión, la restauración de la perfusión titular, el manejo local de las úlceras, el control metabólico de la DM y el tratamiento de las comorbilidades del paciente.

En el manejo local de las UPD, el desbridamiento es un punto clave que busca eliminar el tejido desvitalizado del lecho de la úlcera con el fin de obtener un tejido sano y viable que favorezca la cicatrización. Existen múltiples tipos de desbridamiento, entre ellos destaca el desbridamiento cortante, considerado por las guías internacionales como el método de desbridamiento estándar. Sin embargo, la evidencia disponible para identificar la mejor técnica de desbridamiento y la frecuencia de su aplicación es limitada.

Actualmente, se calcula que el 50% de los pacientes con DM y UPD tienen cierto grado de EAP, y se estima que el 65% de las UPD tienen un componente isquémico. Ante esta situación y en aquellos casos en los que no se pueda realizar un desbridamiento selectivo del tejido no viable por riesgo a dañar estructuras profundas, el método de desbridamiento estándar va a estar contraindicado, por lo tanto, una alternativa eficaz va a ser el desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia (UBF).

Estudios previos han demostrado un efecto positivo del desbridamiento con UBF sobre las tasas de cicatrización y tiempos de cicatrización, pero también sobre la reducción tanto del área de la úlcera como de la carga bacteriana. Sin embargo, hasta ahora no se han estudiado las diferencias en el efecto del desbridamiento con UBF sobre las UPD cuando se aplica de forma semanal o cada dos semanas.

Objetivos

1. Dilucidar el efecto sobre la cicatrización de las UPD de las distintas frecuencias de aplicación del desbridamiento con UBF, ya sea semanal o cada dos semanas, en comparación con el tratamiento convencional.
2. Evaluar el tiempo de cicatrización de las UPD, comparando el desbridamiento con UBF, aplicado semanalmente o cada dos semanas y el tratamiento convencional.
3. Determinar las diferencias en la reducción del área de las UPD según la frecuencia de aplicación del desbridamiento con UBF (semanal o cada dos semanas) o el tratamiento convencional.
4. Analizar el impacto sobre el tejido de granulación de la aplicación del desbridamiento con UBF semanalmente, cada dos semanas o del tratamiento convencional.
5. Demostrar si la aplicación de la terapia con UBF en su modalidad semanal o cada dos semanas genera un aumento de la presión transcutánea de oxígeno (TcPO₂), en comparación con el tratamiento convencional.
6. Valorar la evolución del dolor con la aplicación semanal del desbridamiento con UBF y compararlo con el dolor que desencadena la aplicación cada dos semanas y el tratamiento convencional.

Metodología

Esta tesis doctoral está estructurada siguiendo la normativa para la presentación de tesis en formato publicaciones. Consta de un artículo original y un capítulo de un libro, publicados en una revista y en un libro de alto impacto en marzo de 2022 y enero del 2024, pero además cuenta con un artículo que se encuentra en proceso de publicación. Sus resultados tienen una unidad temática común y responden a cada uno de los objetivos de la presente tesis. La metodología seguida en cada artículo se especifica en cada publicación.

Resultados

Los datos obtenidos muestran que el desbridamiento con UBF aplicado semanalmente, su aplicación cada dos semanas y el tratamiento convencional presentan un efecto similar en la cicatrización de las UPD, presentando tasas del 70%, 54,4% y 33,3%, respectivamente ($p=0,27$). Sin embargo, el tiempo de cicatrización de las UPD fue de 11 (RI 7-19) semanas en el grupo de UBF de aplicación semanal, de 24,5 (RI 16-30) semanas en el grupo de UBF de aplicación cada dos semanas y de 18 (RI 7-19) semanas en el grupo de tratamiento estándar, observándose diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0,036$). Datos similares se obtuvieron con el porcentaje de reducción del área de la úlcera, el cual fue significativamente mayor ($p=0,014$) en el grupo de UBF semanal ($87,5 \pm 18,5\%$), que en el grupo de aplicación cada dos semanas ($68,6 \pm 26,2\%$) y que en el grupo de tratamiento estándar ($38,9 \pm 16,6\%$).

Con relación a la formación del tejido de granulación valorada mediante la puntuación de la escala Wollina, se encontraron mayores puntuaciones tanto en el grupo de UBF semanal (7 [RI 6–7] puntos) como en el grupo de UBF cada dos semanas (7 [RI 6,5–7] puntos), obteniendo diferencias estadísticamente significativas al compararse con el tratamiento convencional (4 [RI 3–6] puntos; $p=0,002$).

En cuanto a los valores de la presión transcutánea de oxígeno se encontró un aumento significativo en el caso del grupo de UBF semanal desde $30,1 \pm 8,5$ mmHg en la semana inicial hasta 34 ± 10 mmHg en la semana final ($p=0,017$) y en el grupo UBF cada dos semanas desde $35,9 \pm 9,8$ mmHg hasta $41,7 \pm 9,9$ mmHg ($p<0,001$), sin embargo, en el caso del tratamiento estándar los valores redujeron pasando de $35,2 \pm 13$ mmHg en la semana 0 a $34 \pm 12,3$ mmHg en la semana 12 ($p=0,327$).

Finalmente, las puntuaciones de la escala numérica del dolor en los pacientes del grupo de UBF pasaron de ser de 3 (0-5,25) puntos en el grupo semanal y de 3 (0-6) puntos en el grupo cada dos semanas a 0 puntos en todos los pacientes, detectando diferencias significativas en los dos grupos de UBF ($p=0,027$). Por el contrario, la puntuación del dolor en el grupo de tratamiento convencional pasó de ser de 0 (0-6,5) puntos en la semana inicial a 1 (0-4,75) puntos al final de seguimiento, no encontrando significancia estadística ($p=0,257$).

Conclusiones

1. Tanto la frecuencia de aplicación semanal como la aplicación cada dos semanas del desbridamiento con UBF y el tratamiento convencional, presentan un efecto similar en la cicatrización de las UPD.
2. El tiempo de cicatrización de las UPD va a ser menor con la aplicación semanal del desbridamiento con UBF que con su aplicación cada dos semanas o con el tratamiento convencional.
3. La aplicación semanal del desbridamiento con UBF resulta más efectiva que la aplicación cada dos semanas y que el tratamiento convencional para lograr una mayor reducción del área de las UPD.
4. El desbridamiento con UBF aplicado semanalmente y cada dos semanas va a favorecer la formación de tejido de granulación de calidad en el lecho de las UPD, mostrando resultados superiores en comparación con el tratamiento convencional.
5. Los valores de la presión transcutánea de oxígeno tienden a incrementar tanto en los pacientes con UPD sometidos a la terapia con UBF semanal como en su modalidad cada dos semanas, algo que no sucede con el tratamiento convencional.
6. El dolor en los pacientes se ve reducido independientemente de la frecuencia de la aplicación del desbridamiento con UBF (semanal o cada dos semanas), a diferencia de lo que ocurre con el tratamiento convencional.

ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction

Between 19-34% of patients with diabetes mellitus (DM) will develop a diabetic foot ulcer (DFU) during their lifetime. Approximately 50% of these ulcers will develop an infectious process that can lead to amputation of the lower extremity. Patients with DFU have mortality rates of 30%, increasing to 70% within 5 years of a major amputation. Standard of care for DFU involves a multi-pronged approach that includes infection control, use of pressure off-loading devices, restore perfusion, local wound management, metabolic control of DM, and treatment of patient comorbidities.

In the local wound care, debridement is a crucial point that aims to remove devitalized tissue from the wound bed with the purpose of obtaining healthy and viable tissue to promote healing. There are several debridement methods, including sharp debridement, which is considered by international guidelines as the standard debridement method. However, the evidence available to determine the best debridement method and the frequency of its application is limited.

Currently, it is calculated that 50% of patients with DM and DFU have a certain grade of PAD, and it is estimated that 65% of DFU have an ischemic component. In this situation, and in cases in which selective debridement of non-viable tissue is not feasible due to the risk of damaging deep tissues, standard debridement will be contraindicated; therefore, an effective alternative is low-frequency ultrasound (LFU) debridement.

Previous studies have shown a positive effect of LFU debridement on healing rates and healing times, but also on the reduction of both wound area and bacterial load. However, differences in the effect of LFU debridement on DFU when applied on a weekly or bi-weekly basis have not been studied so far.

Aims

1. To elucidate the effect on DFU healing of different frequencies of application of LFU debridement, either weekly or every two weeks, compared to conventional treatment.
2. To evaluate the time to healing of DFU by comparing LFU debridement, applied weekly or every two weeks, and conventional treatment.
3. To determine the differences in DFU area reduction according to the frequency of application of LFU debridement (weekly or every two weeks) or conventional treatment.
4. To analyze the impact on granulation tissue of weekly or bi-weekly LFU debridement or conventional treatment.
5. To demonstrate whether the application of LFU therapy on a weekly or bi-weekly basis generates an increase in transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂), compared to conventional treatment.
6. To assess the evolution of pain with weekly application of LFU debridement and compare it with the pain triggered by the application every two weeks and conventional treatment.

Methods

This PhD thesis is structured according to the regulations for the presentation of PhD theses in publication format. Consists of an original article and a book chapter, published in a high impact journal and book in March 2022 and January 2024, but also has an additional article currently in the process of publication. Their results have a common subject unit and answer to each of the objectives of the current PhD thesis. The methodology followed in each article is specified in each publication.

Results

The data showed that debridement with LFU applied weekly, its application every two weeks and conventional treatment had a similar effect on DFU healing, with rates of 70%, 54.4% and 33.3%, respectively ($p=0.27$). However, time to healing of DFU was 11 (RI 7-19) weeks in the weekly LFU group, 24.5 (RI 16-30) weeks in the bi-weekly LFU group and 18 (RI 7-19) weeks in the standard treatment group, with statistically significant differences between them ($p=0.036$). Similar data were observed with the percentage reduction in ulcer area was significantly higher ($p=0.014$) in the weekly LFU group ($87.5 \pm 18.5\%$), than in the bi-weekly application group ($68.6 \pm 26.2\%$) and the standard treatment group ($38.9 \pm 16.6\%$).

In relation to granulation tissue formation as assessed by the Wollina scale score was higher in both the weekly LFU group (7 [RI 6-7] points) and the bi-weekly LFU group (7 [RI 6.5-7] points), with statistically significant differences when compared to conventional treatment (4 [RI 3-6] points; $p=0.002$).

Regarding transcutaneous oxygen pressure values increased significantly from 30.1 ± 8.5 mmHg in the initial week to 34 ± 10 mmHg in the final week for the weekly LFU group ($p=0.017$) and from 35.9 ± 9.8 mmHg to 41.7 ± 9.9 mmHg in the bi-weekly LFU group ($p<0.001$), however, in the case of standard treatment the values decreased from 35.2 ± 13 mmHg at week 0 to 34 ± 12.3 mmHg at week 12 ($p=0.327$).

Finally, the numerical pain scale scores in patients in the LFU group went from 3 (0-5.25) points in the weekly group and 3 (0-6) points in every other week group to 0 points in all patients, detecting significant differences in the two LFU groups ($p=0.027$). In contrast, the pain score in the conventional treatment group went from 0 (0-6.5) points in the initial week to 1 (0-4.75) points at the end of follow-up, finding no statistical significance ($p=0.257$).

Conclusions

1. Both weekly and bi-weekly application of LFU debridement and conventional treatment have a similar effect on DFU healing.
2. Time to healing of DFU will be shorter with weekly application of LFU debridement than with bi-weekly application or conventional treatment.
3. Weekly application of LFU debridement is more effective than bi-weekly application and conventional treatment in achieving greater reduction in DFU.
4. LFU debridement applied weekly, and every two weeks will enhance the formation of quality granulation tissue in the wound bed, showing superior results compared to conventional treatment.
5. Transcutaneous oxygen pressure values tend to increase both in patients with DFU subjected to weekly and biweekly LFU therapy, which is not the case with conventional treatment.
6. Patient pain is reduced regardless of the frequency of LFU debridement (weekly or bi-weekly), in contrast to conventional treatment.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. TESIS EN FORMATO PUBLICACIONES

De acuerdo con el artículo 10.3 de la normativa de desarrollo del Real Decreto 99/2011, de 28 de enero (BOE 10/02/2011) que regula los estudios de doctorado en la Universidad Complutense de Madrid, la presente tesis se presenta como compendio de las siguientes publicaciones:

1. Flores-Escobar S, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, López-Moral M, García-Madrid M, Lázaro-Martínez JL. Low-Frequency Contact Ultrasonic Debridement in Diabetic Foot Ulcer. En: Chowdhury MEH, editor. Diabetic Foot Ulcers – Pathogenesis, Innovative Treatments and AI Applications. Londres: IntechOpen; 2024. p. 133-45.
 - DOI: 10.5772/intechopen.1004066
 - ISBN: 978-0-85466-427-6
 - Libro: Diabetic Foot Ulcers – Pathogenesis, Innovative Treatments and AI Applications.
 - ieCSIC (Índice de editoriales CSIC): Impacto-Valor ALTO
 - N.º citas revistas JCR: 1

2. Flores-Escobar S, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, López-Moral M, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E. Ultrasound-Assisted Wound (UAW) Debridement in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Clin. Med. 2022, 11, 1911.
 - DOI: 10.3390/jcm11071911.
 - Revista: Journal of Clinical Medicine
 - 2022 Journal Impact Factor: 3.9
 - Categoría Medicina General e Interna en el Science Citation Index Expanded (SCIE): Q2 (53/169). Primer tercil.
 - N.º citas revistas JCR: 11

3. Flores-Escobar S, García-Álvarez Y, Álvaro-Afonso FJ, López-Moral M, García-Madrid M, Lázaro-Martínez JL. Clinical effects of weekly versus and biweekly low-frequency ultrasound debridement and standard of wound care in patients with diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial.

- DOI: Pendiente de publicación

Otro artículo publicado durante el desarrollo de esta tesis doctoral acerca de la contaminación ambiental en el entorno clínico tras la aplicación del desbridamiento con ultrasonidos, no se ha incluido en el compendio de publicaciones de la presente tesis por no ajustarse a la unidad temática, pero puede consultarse en el Anexo 6 (apartado 9.6 Anexo 6: Otras publicaciones).

Cumpliendo con los requisitos específicos del Programa de Doctorado Cuidados en Salud de la Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología, establecidos por la Comisión Académica de Doctorado en su reunión del 25 de noviembre de 2014 (ratificados por Junta de Facultad con fecha de 23 de octubre de 2014), la memoria de tesis incluye los siguientes apartados:

1. Introducción con una revisión del estado actual del tema,
2. Justificación
3. Hipótesis
4. Objetivos.
5. Compendio de las publicaciones que han dado respuesta a los objetivos de la tesis doctoral, en los que se detalla las contribuciones de cada publicación en la tesis.
6. Discusión integradora de los resultados.
7. Conclusiones.

1.2. DIABETES MELLITUS

1.2.1. Definición de la Diabetes *mellitus*

La Asociación Americana de la Diabetes (American Diabetes Association, ADA) define la diabetes mellitus (DM) como un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por la presencia de una hiperglucemia consecuencia de un defecto en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o en ambas. La hiperglucemia crónica se asocia a largo plazo con daño y disfunción de ciertos órganos, afectando especialmente a nivel ocular, renal, neurológico, cardíaco y sanguíneo (1).

1.2.2. Clasificación de la Diabetes *mellitus*

El desarrollo de la DM involucra diversos procesos patológicos, que van desde la destrucción autoinmune de las células β del páncreas, resultando en una deficiencia de insulina, hasta alteraciones que generan resistencia a su acción. Con frecuencia, la alteración en la secreción de insulina y los defectos en su acción coexisten en el mismo paciente, y en muchos casos no es evidente cuál de estas anomalías es la causa principal de la hiperglucemia (1). La DM se clasifica de forma convencional en cuatro categorías clínicas que se van a establecer en función de una serie de características genéticas, metabólicas o fisiopatológicas (2).

- **DM tipo 1:** Se caracteriza por la destrucción de las células β del páncreas, lo que da lugar a un déficit absoluto en la secreción de insulina.
 - Diabetes autoinmune: Ocurre comúnmente durante la infancia y la adolescencia, pero puede aparecer a cualquier edad. Afecta en torno al 5-10% de las personas con DM y está causada por la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas.
 - Diabetes idiopática: Abarca ciertas formas de DM tipo 1 con etiologías desconocidas y afecta sólo a una minoría de las personas que presentan esta condición.

- **DM tipo 2:** Afecta aproximadamente al 90-95% de los pacientes con esta patología y se caracteriza por presentar una deficiencia relativa en la secreción de insulina, que se acompaña de una respuesta biológica disminuida a su acción.
- **DM gestacional:** Hace referencia a cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se presenta o se detecta por primera vez durante el embarazo y afecta aproximadamente al 7% de todos los embarazos, lo que supone más de 200.000 casos al año.
- **Otros tipos específicos de DM:** En este grupo se incluyen los síndromes de diabetes monogénica que causan disfunción de las células β (como la diabetes neonatal y la diabetes juvenil de inicio en la madurez), las enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística y la pancreatitis) y la diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas (como el uso de glucocorticoides o tras un trasplante de órganos).

1.2.3. Diagnóstico de la Diabetes *mellitus*

La DM se puede diagnosticar en función de los criterios de hemoglobina glicosilada (HbA1c), o en base a los criterios de glucosa en plasma, ya sea en ayunas, a las 2 horas de la realización de una prueba de tolerancia oral a la glucosa o de forma aleatoria en presencia de síntomas de hiperglucemia o crisis hiperglucémicas (2):

- Hb1Ac \geq 6,5% (48 mmol/mol). La prueba debe realizarse en un laboratorio que utilice un método certificado y estandarizado.
- Glucosa plasmática en ayuno \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/L). El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas.
- Glucosa plasmática \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/L) 2 horas después de la realización de la prueba de tolerancia oral a la glucosa realizada mediante una carga de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.
- Glucosa plasmática \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/L) se realiza al azar en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémicas

Para los criterios diagnósticos anteriormente mencionados, en ausencia de una hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados patológicos obtenidos al mismo tiempo o en dos momentos diferentes (2).

1.2.4. Epidemiología de la Diabetes *mellitus*

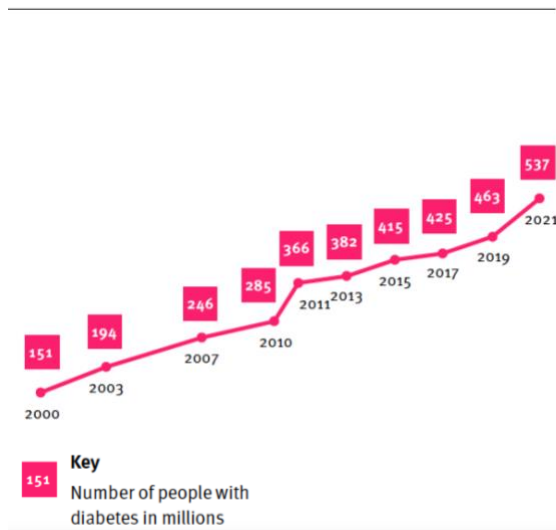
La Federación Internacional de la Diabetes (International Diabetes Federation, IDF) establece que la DM es una de las emergencias sanitarias mundiales de más rápido crecimiento del siglo XXI. En la figura 1 se puede observar cómo desde el año 2000, la prevalencia de DM en adultos de 20 a 79 años ha aumentado considerablemente, pasando de 151 millones a alrededor de 537 millones, lo que representa un 10,5% de la población adulta y se prevé que estas cifras alcancen los 643 millones de personas con DM en 2030 (11,3%) y los 783 millones (12,2%) en 2045 (3).

Teniendo en cuenta el género de los pacientes, la prevalencia de DM en mujeres de 20 a 79 años es ligeramente inferior a la de los hombres (10,2% vs. 10,8%). En relación a la edad, la prevalencia entre los adultos de 20-24 años es de 2,2%, sin embargo, aumenta entre los adultos de 75-79 años llegando a alcanzar el 24%, lo que nos indica que la edad es un factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad (3).

Además, se ha observado que las zonas geográficas con mayor prevalencia son Oriente Medio y el Norte de África (16,2%), seguidos tanto de América del Norte y Caribe (14%) como del Sudeste Asiático (8,7%), mientras que la región con menor prevalencia es África (4,5%), hallazgo que puede ser debido a los bajos niveles de urbanización y a la baja prevalencia de sobrepeso y obesidad (3).

En Europa la prevalencia de DM es de aproximadamente 61.4 millones (9,2%) y se estima que para el año 2045 ascienda a los 70 millones (10,4%). En España el número de personas con DM se sitúa en torno a los 6,2 millones, lo que supone una tasa de prevalencia del 10,3%, convirtiéndose en la segunda más alta de Europa y una incidencia ajustada por edad y sexo de 11,6 casos por cada 1.000 personas/año (3,4).

Estimates of the global prevalence of diabetes in the 20–79 year age group (millions)



Projections of the global prevalence of diabetes in the 20–79 year age group (millions)

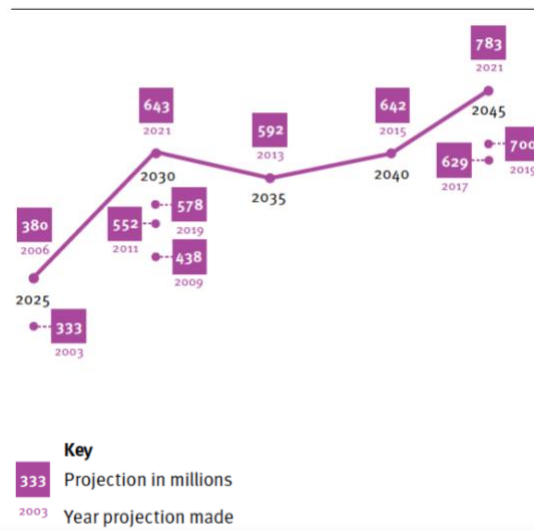


Figura 1. Fuente IDF Diabetes Atlas. 2021. Estimaciones y proyecciones de la prevalencia mundial de DM en el grupo de edad de 20-79 años.

1.2.5. Costes de la Diabetes *mellitus*

La DM supone una carga económica considerable para los sistemas sanitarios, los pacientes con DM y sus familias, generando unos gastos médicos 2,6 veces superiores a los de los pacientes que no padecen esta enfermedad (5).

El impacto económico de esta patología va a depender tanto de los costes directos generados por los gastos sanitarios como de los costes indirectos derivados de la pérdida de productividad, absentismo laboral o muerte prematura. En la figura 2 se puede ver como el gasto sanitario mundial relacionado con la DM ha aumentado significativamente, pasando de 232.000 millones de dólares en 2007 a 966.000 millones de dólares en 2021, lo que representa un aumento del 316% en 15 años y se estima que estos costes sigan creciendo hasta llegar a alcanzar los 1,05 billones en 2045 (5,6).

En Europa el gasto sanitario total relacionado con la DM es de 189.000 millones de dólares, lo que representa un 19,6% del gasto sanitario a nivel mundial. Además, en el territorio europeo el gasto sanitario medio por persona con DM es de 3.086\$, siendo el segundo más elevado por detrás de América del Norte y Caribe donde alcanzan los 8.209\$ (6).

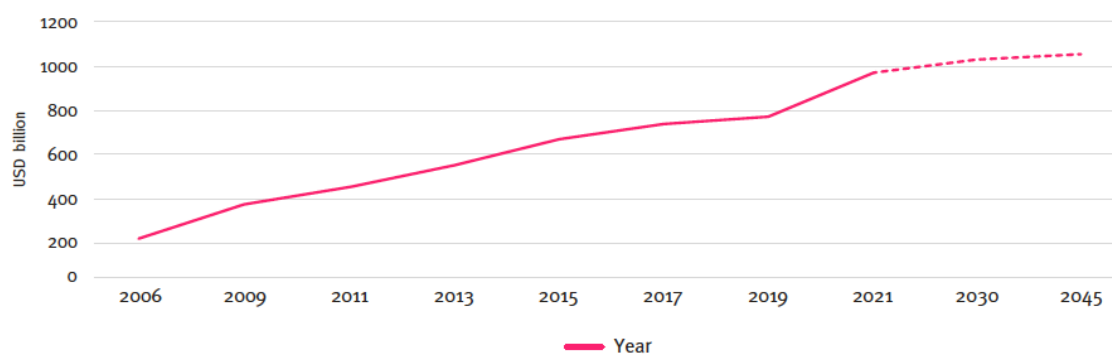


Figura 2. Fuente IDF Diabetes Atlas. 2021. Gasto sanitario total relacionado con la DM desde 2006 a 2045, en el grupo de edad de 20-79 años.

En España el gasto sanitario relacionado con la DM ha alcanzado los 15.500 millones de dólares, lo que sitúa el país en novena posición dentro de la lista de los países con mayor gasto sanitario asociado a esta enfermedad, con un gasto sanitario medio por persona con DM de 3.005 dólares, siendo menor en comparación con otros países europeos como Suiza (12.828 \$), Dinamarca (7.844 \$) o Alemania (6.661 \$) (6).

1.2.6. Complicaciones de la Diabetes *mellitus*

Tanto la creciente prevalencia de la DM como la mayor esperanza de vida y la longevidad de los pacientes afectados por esta enfermedad van a repercutir significativamente en el desarrollo de complicaciones crónicas, las cuales se clasifican como macrovasculares o microvasculares. Entre las complicaciones macrovasculares destacan las enfermedades cardiovasculares (ECV), los accidentes cerebrovasculares (ACV) y la enfermedad arterial periférica (EAP), mientras que entre las complicaciones microvasculares se incluyen la retinopatía diabética que es la principal causa de pérdida de visión, la nefropatía diabética que puede dar lugar a insuficiencia renal y la neuropatía diabética con el consiguiente riesgo de desarrollo de úlceras. Los pacientes que desarrollan complicaciones secundarias a la DM van a requerir de una mayor atención médica; lo cual implica costes sanitarios más elevados, van a presentar una menor calidad de vida y van a ser la principal causa de morbilidad y mortalidad entre estos pacientes (7,8).

1.2.6.1. Retinopatía Diabética

En los países desarrollados la retinopatía diabética es la causa más frecuente de nuevos casos de ceguera entre los adultos de 20 a 74 años. Es una complicación neurovascular muy específica asociada a la DM y su prevalencia se relaciona fuertemente con el tiempo de evolución de la enfermedad y con el grado de control de la glucemia (9).

La prevalencia a nivel mundial de retinopatía diabética se sitúa en torno al 35%, esto representa una afectación de aproximadamente 100 millones de individuos y se prevé que aumente significativamente hasta en el año 2045 alcanzar los 161 millones (10,11).

La escala de gravedad de la retinopatía diabética de la Academia Americana de Oftalmología (American Academy of Ophthalmology, AAO) establece las siguientes etapas de la enfermedad: retinopatía diabética no proliferativa y retinopatía diabética proliferativa. La retinopatía diabética no proliferativa representa la fase temprana y asintomática de la patología, surge como consecuencia del estrés oxidativo y la neurodegeneración generada por la hiperglucemia y la alteración de las vías metabólicas y se caracteriza por un aumento de la permeabilidad vascular, una isquemia a nivel de la retina y una oclusión capilar. A medida que esta etapa se va agravando da lugar a una etapa tardía conocida como retinopatía diabética proliferativa, la cual se distingue por una neovascularización en respuesta a una isquemia grave, que a su vez se acompaña de hemorragias y desprendimiento de retina. Un estadio particular que puede aparecer en cualquier fase de la retinopatía diabética es el edema macular que se identifica por el engrosamiento de la mácula debido a la acumulación de líquido como consecuencia de la ruptura de la barrera hematorretiniana (12–14).

Entre los factores que aumentan el riesgo de desarrollar retinopatía diabética se encuentran la hiperglucemia crónica, la nefropatía, la hipertensión arterial (HTA) y la dislipemia, por lo tanto el ajuste óptimo de la glucemia, el control del perfil lipídico y el control de la tensión arterial, representan un tratamiento eficaz para reducir el riesgo de aparición o ralentizar la progresión de la retinopatía diabética (9,10).

1.2.6.2. Nefropatía Diabética

Aproximadamente entre el 30-40% de las personas con DM van a desarrollar una nefropatía diabética a lo largo de su vida. La nefropatía diabética se define por la presencia de una enfermedad renal crónica (ERC) consecuencia de la DM y su diagnóstico clínico se basa en la presencia de albuminuria y/o reducción del filtrado glomerular, en ausencia de signos o síntomas de otras causas primarias de daño renal (15).

La nefropatía diabética, actualmente denominada enfermedad renal diabética es una de las complicaciones microvasculares más frecuentes asociadas a la DM y se ha convertido en la principal causa de enfermedad renal terminal a nivel mundial, la cual requiere de tratamiento mediante hemodiálisis o trasplante renal para sobrevivir (16). Además, la IDF establece que los pacientes que presentan DM tienen entre 1,3 y 4,6 veces más probabilidades de desarrollar una patología renal, en comparación con quienes no padecen la enfermedad, dependiendo de la región del mundo y de las comorbilidades asociadas (17).

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad renal diabética se encuentran la hiperglucemia y la HTA, pero otros factores que también influyen en su progresión son la edad, el sexo masculino, la raza negra, la obesidad, el tabaquismo, la disfunción vesical, la predisposición genética y el tiempo de evolución de la DM mayor a 10 años (10,17,18). A su vez, la presencia de nefropatía diabética aumenta notablemente tanto el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular como la muerte (15).

Por tanto, una estrategia eficaz para reducir la prevalencia de nefropatía diabética consiste en retrasar o prevenir la aparición de la DM tipo 2 y en el caso de personas que ya presentan esta enfermedad, diagnosticar de forma precoz y tratar la nefropatía en sus fases iniciales para evitar su progresión a estadios más severos (17).

1.2.6.3. Enfermedad Cardiovascular

La ECV hace referencia por un lado a la ECV aterosclerótica; definida como cardiopatía coronaria, ACV o EAP, y por otro lado a la insuficiencia cardíaca, juntas son las principales causas de morbilidad y mortalidad en las personas con DM, generando un gasto sanitario anual estimado en 39.400 millones de dólares (19).

La prevalencia de ECV en pacientes con DM es de aproximadamente 32,2%, siendo entre dos y tres veces mayor que en pacientes sin antecedentes de DM (20). La cardiopatía coronaria es el tipo de ECV más frecuente, seguida de los ACV y la insuficiencia cardíaca y se estima que la ECV es la causa del 47,2% de las muertes en los individuos con DM, frente al 20,1% en las personas que no padecen esta enfermedad (21,22). Además, la tasa de mortalidad en los pacientes con DM a los 5 años de sufrir un episodio cardiovascular duplica a la de los individuos sin DM, llegando a alcanzar el 50% (20).

La fisiopatología de la ECV en los pacientes con DM se fundamenta en la interacción de diversos mecanismos que van a dar lugar a una disfunción cardíaca, como consecuencia entre otros factores de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la acumulación de productos finales de la glicación avanzada que favorecen el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis (23).

Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales son principalmente la HTA y la dislipemia, sin embargo en los pacientes con DM, la propia patología de base aumenta sinérgicamente el riesgo de sufrir un evento cardiovascular (21). De este modo, un incremento del 1% en la HbA1c por encima del 6,5% supone un aumento en el riesgo de padecer una cardiopatía coronaria del 11%, pero además una HbA1c igual o superior al 9%, se asocia con mayor riesgo de desencadenar un infarto agudo de miocardio, un ACV o una insuficiencia cardíaca (20).

La eficacia en el control de los factores de riesgo cardiovascular va a ayudar a prevenir o ralentizar el desarrollo de la ECV en los pacientes con DM, dicho control se va a llevar a cabo principalmente mediante la modificación en el estilo de vida del paciente y la administración de nuevos antidiabéticos con efectos cardiovasculares favorables (19,22).

1.3. PIE DIABÉTICO

1.3.1. Concepto de Pie Diabético

El Pie Diabético (PD) se considera una de las complicaciones más graves y frecuentes asociadas a la DM, y es definido por diferentes organismos e instituciones (24).

La Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul ar define el PD como una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática e inducida por la hiperglucemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia, y previo desencadenante traumático, produce lesión y/o ulceración del pie (25).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el PD se define como la presencia de ulceración, infección y/o gangrena del pie asociada a neuropatía diabética y a diferentes grados de EAP, resultados de la interacción compleja de diferentes factores inducidos por la presencia de hiperglucemias mantenidas en el tiempo (26).

El Grupo Internacional de Trabajo de Pie Diabético (International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF) define la enfermedad del pie relacionada con la DM, antes denominada PD, como enfermedad del pie de una persona con DM actual o previamente diagnosticada que incluye una o más de las siguientes situaciones: neuropatía periférica, EAP, infección, úlceras, neuro-osteoparopatía, gangrena o amputación (27).

1.3.2. Úlceras de Pie Diabético

La úlcera de pie diabético (UPD) se define según el IWGDF como la rotura de la piel del pie que afecta como mínimo a la epidermis y parte de la dermis en una persona con DM actual o previamente diagnosticada, y que suele ir acompañada de neuropatía periférica y/o EAP en la extremidad inferior (27).

Las UPD se encuentran entre las complicaciones más severas de la DM, se asocian a altos niveles de morbilidad y mortalidad, reducen considerablemente la calidad de vida y generan altos costes económicos para quien la padece, pero además representan una carga significativa para la familia, los profesionales, los centros sanitarios y la sociedad en su conjunto (28).

1.3.3. Epidemiología del Pie Diabético

A medida que la prevalencia mundial de la DM aumenta junto a la esperanza de vida del paciente con esta patología, también lo hace la incidencia del PD y su impacto en el sistema sanitario (29).

La prevalencia global del PD se estima en un 6,3% en todo el mundo, en un 5,1% a nivel europeo y específicamente en España en un 3% (30). Por un lado, teniendo en cuenta el género, las UPD son más prevalentes en el sexo masculino que en el sexo femenino (4,5% vs. 3,5%), algo que se atribuye a las mayores tasas de neuropatía diabética en pacientes varones. Por otro lado, haciendo hincapié en el tipo de DM, las UPD son más frecuentes en los pacientes con DM tipo 2 que en los pacientes con DM tipo 1 (6,4% vs. 5,5%), este fenómeno se asocia con el tiempo de evolución de la enfermedad y con el mayor número de complicaciones (29,30).

Entre el 19-34% de los pacientes con DM van a desarrollar una UPD a lo largo de su vida, esto implica que cada año cerca de 18,6 millones de pacientes con DM van a experimentar una UPD en todo el mundo, lo que supone una incidencia anual del 2% (31,32). Aproximadamente entre el 50-60% de las UPD van a desencadenar un proceso infeccioso y alrededor del 20% de estas infecciones moderadas-severas van a conducir a una amputación de la extremidad inferior (33). Además, cerca del 85% de las amputaciones de la extremidad inferior en pacientes con DM van a estar precedidas por una UPD, lo que va a generar un incremento en el riesgo de mortalidad (34).

Por tanto, los pacientes con DM que presentan UPD tienen 2,5 veces más probabilidades de morir que los pacientes con DM sin antecedentes de úlcera (35). Sumado a esto, la tasa de mortalidad a los 5 años en los pacientes con UPD se va a situar en torno al 50%, siendo su principal causa de muerte las enfermedades CV y las infecciones, pero en el caso de los pacientes que han sufrido una amputación del miembro inferior la tasa de mortalidad a los 5 años va a aumentar situándose alrededor del 70%, superando a ciertos cánceres comunes como el de colón o mamá (36,37).

1.3.4. Costes del Pie Diabético

A pesar de la creciente prevalencia de la DM y por consiguiente de los costes asociados a esta enfermedad y sus complicaciones, se debe destacar la escasa literatura existente en relación con el impacto económico de las UPD debido a la gran heterogeneidad entre los sistemas sanitarios.

Teniendo en cuenta este supuesto, la carga económica relacionada con el PD se va a evaluar en base a una serie de costes indirectos; relacionados con el entorno laboral del paciente, y directos; entre los que se encuentran los gastos derivados de la atención médica y podológica, del control metabólico de la DM, del cuidado local de la herida, del uso de dispositivos de descarga, de la realización de pruebas complementarias, así como del manejo de complicaciones que impliquen ingresos hospitalarios por procesos infecciosos o amputaciones del miembro inferior. Por lo tanto, la carga económica relacionada con las UPD se va a correlacionar tanto con la gravedad de la herida, como con las intervenciones empleadas para su tratamiento (38).

Tal es el caso que en los países desarrollados el impacto económico del PD va a ser mayor que el de algunas patologías como el cáncer, enfermedades pulmonar o depresión (39). En Reino Unido, el coste directo de una amputación va a ser de 12.245\$, lo que supone un gasto económico mayor en comparación con el coste de patologías CV como la cardiopatía coronaria (10.631\$), el ACV (7.824\$), el infarto agudo de miocardio (8.342\$) y la insuficiencia cardíaca (4.170\$) (40).

A nivel europeo, el coste total (directo e indirecto) de una UPD que alcanza la cicatrización se ha estimado en torno a los 7147€, este valor se va a ver duplicado en el caso de que el paciente presente un proceso infeccioso y va a triplicarse si coexisten infección y EAP de forma conjunta. En aquellos casos en los que la úlcera presente una cicatrización enlentecida con un tiempo de evolución superior a 6 meses, este coste va a verse aumentado hasta los 18.790€ (41).

De manera más específica, los costes directos derivados del PD en España para el año 2016 se estimaron en 21.874\$ para la amputación, en 13.412\$ para las UPD y en 8301\$ para la gangrena (42).

1.3.5. Fisiopatología de las Úlceras de Pie Diabético

La fisiopatología de las UPD es multifactorial, sin embargo, su desarrollo se va a explicar en base a una triada que se compone de neuropatía diabética, EAP e infección, en combinación con un acontecimiento precipitante (43).

La neuropatía diabética va a conducir por un lado a una pérdida de la sensibilidad protectora y por otro al desarrollo de deformidades combinadas con una limitación en la movilidad articular, lo que va a dar lugar a una carga biomecánica anormal en el pie que va a generar un engrosamiento de la piel (callo) en respuesta al estrés mecánico al que es sometido. El impacto repetitivo en las zonas de presión va a favorecer el desarrollo de hemorragias subqueratósicas y en última instancia úlceras (Figura 3) (32).

Otros mecanismos por los cuales se pueden desarrollar úlceras en los pies van a ser el mantener una presión constante baja (calzado ajustado) o una sufrir una lesión aguda ya sea térmica o traumática (44).

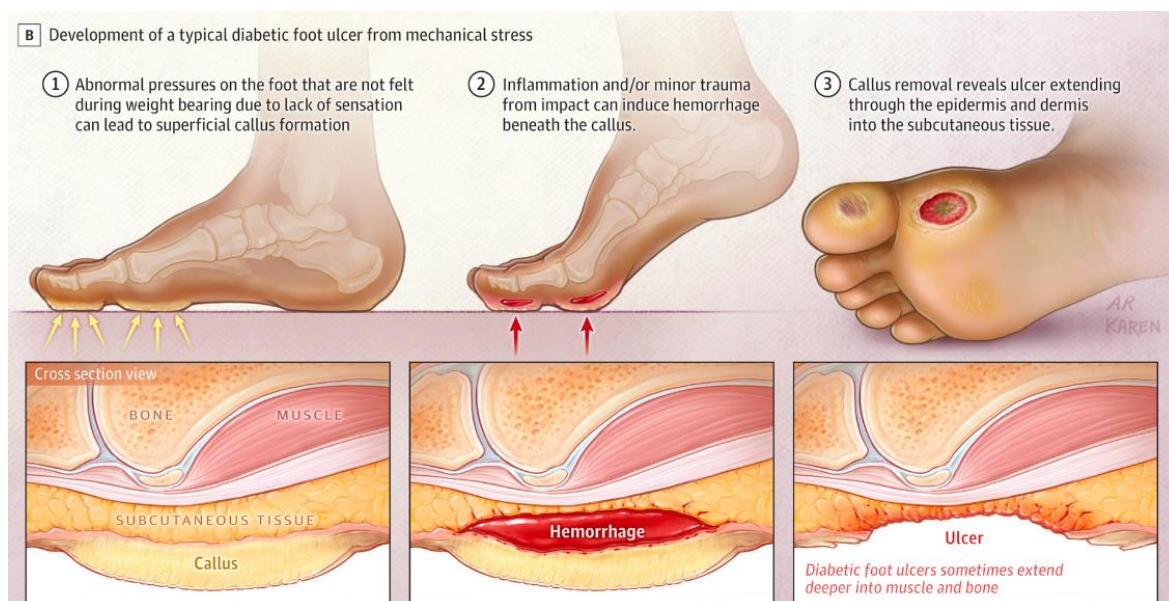


Figura 3. Fuente Armstrong DG, et al. 2023. Desarrollo de una Úlcera de Pie Diabético por estrés mecánico.

1.3.5.1. Neuropatía diabética

La neuropatía diabética se define según el IWGDF como la presencia de síntomas, signos o ambos de disfunción de los nervios periféricos en personas con DM, una vez han sido excluidas otras posibles causas (45). La forma más común de presentación de la neuropatía diabética es la polineuropatía simétrica distal, seguida de algunos tipos neuropatía autónoma como la cardiovascular (46).

1.3.5.1.1. Epidemiología de la Neuropatía Diabética

La neuropatía diabética es la causa más común de neuropatía en todo el mundo, y se calcula que afecta aproximadamente al 50% de las personas con DM (47). La prevalencia de neuropatía diabética va a variar en función del tiempo de evolución de la DM y del control metabólico de la enfermedad, de hecho las tasas de prevalencia de neuropatía diabética en pacientes con DM tipo 1 van a oscilar entre 8-54%, datos similares a los observados en los pacientes con DM tipo 2, quienes presentan tasas de prevalencia entre 16-51% (48). Sin embargo, la incidencia de neuropatía diabética es mayor en pacientes con DM tipo 2 (6.100 casos por cada 100 mil personas-año) que en aquellos con DM tipo 1 (2800 casos por cada 100 mil personas-año) (49).

A nivel económico, los costes directos e indirectos asociados a la neuropatía diabética se estiman entre los 3.000-4.000\$ por paciente, lo que supone una carga económica que asciende a los 10.900 millones de dólares al año (50)

1.3.5.1.2. Clasificación de la Neuropatía Diabética

A pesar de la gran variedad de sistemas de clasificación existentes acerca de la neuropatía diabética, como pueden ser aquellos que se basan en la etiología, o en las características patológicas o topográficas, la mayoría de los expertos coinciden en que una clasificación basada en la manifestación clínica es la más útil en la práctica clínica (51):

- **Polineuropatía simétrica distal:** Representa aproximadamente al 75% de todas las neuropatías diabéticas y se desarrolla con un inicio a nivel distal que progresa proximalmente siguiendo una distribución conocida con el término “en calcetín” (52).

La neuropatía diabética cursa en una etapa inicial con la afectación de las fibras nerviosas cortas, y va a evolucionar provocando la disfunción de las fibras nerviosas largas, sin embargo lo más frecuente es que coexista la disfunción de ambos tipos de fibras (53). Por un lado, las fibras nerviosas cortas (ligeramente mielinizadas, A δ y amielínicas, C) van a ser las responsables de la percepción del frío, el calor y del dolor, pero además la función sudomotora también se ve regulada por este tipo de fibras. Por otro lado, las fibras largas (mielínicas α y β) se van a encargar de regular tanto la sensibilidad táctil y propioceptiva, como la sensibilidad vibratoria y los reflejos cutáneos (53,54):

- **Neuropatía sensitiva:** Es una de las manifestaciones más comunes y tempranas en la neuropatía diabética, caracterizada por síntomas como hormigueo, ardor, disestesia, pérdida de sensibilidad y entumecimiento. Esta afección implica una pérdida de percepción del dolor y de temperatura, que normalmente protege contra el daño en los tejidos del paciente, por lo tanto, constituye uno de los principales factores de riesgo para la aparición de UPD (55).
- **Neuropatía motora:** Se caracteriza por aparecer en fases avanzadas y se manifiesta con una inestabilidad en la marcha, lo que incrementa el riesgo de tropezones y caídas. Además, esta alteración causa debilidad y atrofia en los músculos intrínsecos y extrínsecos del pie, lo que conduce a un desequilibrio entre las funciones de los músculos flexores y extensores que van a resultar en el desarrollo de deformidades en el pie (55).
- **Neuropatía autónoma:** Se identifica por una disminución en la sudoración, debido a una disfunción del sistema nervioso simpático. Esta alteración en la sudoración contribuye a una pérdida de hidratación de la piel, que propicia la aparición de grietas y fisuras, lo que aumenta el riesgo de ulceración. Además, esta alteración en el sistema nervioso autónomo puede provocar diversas complicaciones en los sistemas cardiovascular, gastrointestinal y urogenital, afectando de manera generalizada al bienestar del paciente (55).

En cuanto a los factores de riesgo, tanto el tiempo de evolución de la DM como los niveles elevados de HbA1c, son considerados clave en el desarrollo de la neuropatía diabética. Estos factores suelen relacionarse con otros elementos metabólicos, como la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial (HTA), especialmente en el caso de la DM tipo 2. Asimismo, ciertos componentes del síndrome metabólico también se han vinculado al aumento del riesgo de neuropatía diabética, estos son la dislipemia, la obesidad abdominal y los niveles reducidos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), pero además existe otros factores de riesgo independientes, como son el tabaquismo, el consumo de alcohol y la edad avanzada (56).

1.3.5.1.3. Diagnóstico de la Neuropatía Diabética

Aproximadamente el 50% de las neuropatías diabéticas van a ser asintomáticas, por lo tanto, el diagnóstico precoz de esta patología es fundamental para prevenir el desarrollo de las UPD. El diagnóstico de la neuropatía diabética se basa principalmente en el historial médico del paciente y en la realización de una serie de pruebas clínicas sencillas que nos permiten conocer el grado de afectación neurológica del individuo (57).

El dolor y la disestesia (fibras nerviosas cortas) son los primeros síntomas en aparecer, seguidos del entumecimiento y la pérdida de sensibilidad protectora (fibras nerviosas largas). Tanto, los pacientes con DM tipo 1 de más de 5 años de evolución como cualquier paciente con DM tipo 2 deben realizarse de forma anual una evaluación neurológica con el fin de detectar cualquier grado de neuropatía diabética. La evaluación neurológica consta de las siguientes pruebas clínicas que van a valorar la función nerviosa de la sensibilidad protectora, fibras cortas y largas (15):

- Sensibilidad protectora: Se evalúa mediante el monofilamento de 10 g (5.07 Semmes-Weinstein). La confirmación de la pérdida de sensibilidad protectora se va a establecer cuando hay una afectación de la prueba del monofilamento junto a un resultado anormal en otra de las pruebas clínicas de evaluación neurológica (15).
- Función de las fibras nerviosas cortas: Se evalúa por un lado, la sensación de dolor producida por un “pinchazo” (Pinprick) y por otro lado, la percepción de la temperatura (15).

- Función de las fibras nerviosas largas: Se evalúa mediante los reflejos de las extremidades inferiores, el monofilamento de 10 g (5.07 Semmes-Weinstein) y la percepción de vibraciones (15).

La prueba del monofilamento de 10 g (5.07 Semmes-Weinstein) consiste en ejercer una presión con este dispositivo en tres puntos de la planta del pie del paciente y valorar si siente la presión aplicada. La sensibilidad protectora se considera afectada cuando el paciente no nota dos de las aplicaciones en uno los puntos explorados (28). La percepción vibratoria se va a evaluar mediante el diapasón de 128 Hz, consiste en hacer vibrar el instrumento y aplicar en tres ocasiones en una zona de prominencia ósea del pie (falange distal del hallux). La prueba se considera afectada si el paciente no percibe las vibraciones en dos de las repeticiones (28).

Otras pruebas neurológicas de confirmación, como pueden ser la conducción nerviosa, la electromiografía o la biopsia nerviosa, rara vez son necesarias excepto en situaciones en las que las características clínicas son atípicas o el diagnóstico no está claro (49).

1.3.5.2. Enfermedad Arterial Periférica

El IWGDF define la EAP como la enfermedad aterosclerótica obstructiva que afecta a las arterias que van desde la aorta distal hasta el pie, con presencia de síntomas clínicos, signos o anomalías en las pruebas vasculares no invasivas o invasivas, que provocan alteraciones o trastornos de la circulación en una o ambas extremidades inferiores (27).

La fisiopatología de la EAP en los pacientes con DM se explica por la presencia de hiperglucemias mantenidas en el tiempo, que van a dar lugar al desarrollo de una serie de mecanismos como son la disfunción endotelial, la inflamación, la agregación plaquetaria y la disfunción de las células musculares lisas vasculares; la combinación de estos procesos va a desencadenar la formación de placas de ateroma, principalmente en las ramas arteriales infrapoplíteas (58).

1.3.5.2.1. Epidemiología de la Enfermedad Arterial Periférica

La prevalencia de EAP en la población adulta general se sitúa entre el 10-20%, este valor va a aumentar en los pacientes con diagnóstico de DM hasta situarse entre el 20-28%, y se va a duplicar ante la presencia de UPD, alcanzando un valor del 50% (59). Además, la prevalencia de EAP va a aumentar significativamente en función del tiempo de evolución de la DM y de la edad del paciente, de igual forma que el riesgo de eventos adversos a nivel cardiovascular (60).

Teniendo en cuenta los niveles de ingresos económicos de los distintos países, la prevalencia de EAP va a ser mayor en los hombres que en las mujeres en los países que presentan una renta alta, sin embargo, en los países de renta baja la prevalencia de EAP va a ser dos veces superior en las mujeres que en los hombres (61).

1.3.5.2.2. Manifestación clínica de la Enfermedad Arterial Periférica

La EAP en los pacientes con DM se caracteriza por presentar un patrón de afectación multisegmentario, bilateral y con una distribución distal que se caracteriza por presentar oclusiones en los segmentos largos de las arterias tibiales (62). Estas oclusiones, si son lo bastante graves, pueden generar que el flujo sanguíneo resulte insuficiente para satisfacer las demandas metabólicas de los tejidos, lo que va a dar lugar a la aparición de dolor en reposo, úlceras isquémicas o gangrena (63).

Las manifestaciones clínicas de la EAP van a ser principalmente la claudicación intermitente y la isquemia crónica que amenaza la extremidad inferior, que es la manifestación más grave (64). A pesar de que aproximadamente el 40% de los pacientes con EAP van a ser asintomáticos, la claudicación intermitente es el síntoma de presentación más típico de esta arteriopatía periférica, se caracteriza por una sensación de ardor, dolor, calambres, fatiga o entumecimiento que se reproduce con la deambulación o el ejercicio, fundamentalmente a nivel de los gemelos, y que se alivia rápida y completamente con el reposo (65). Una cuestión importante es que en los pacientes con DM, la presencia de la sintomatología clásica de la EAP puede estar oculta, probablemente debido a factores como el sedentarismo o la pérdida de sensibilidad provocada por la neuropatía diabética (59).

Los factores de riesgo para el desarrollo de la EAP se van a dividir por un lado en modificables, entre los que se encuentran el tabaquismo, la dislipemia, la HTA y la DM, y por otro lado en no modificables, donde destacan la edad avanzada, el sexo masculino y la raza negra (66).

En los pacientes con DM se estima que la prevalencia de la EAP va a aumentar de dos a cuatro veces. Además, existe una relación directa entre el nivel de control de la glucemia y el riesgo de desarrollar esta enfermedad; de hecho, un aumento del 1% en el nivel de HbA1c se asocia con un incremento del 28% en el riesgo de padecerla (67).

1.3.5.2.3. Diagnóstico de la Enfermedad Arterial Periférica

En los pacientes con DM, el diagnóstico precoz de la EAP es esencial, esto se fundamenta en que la EAP se asocia con una mayor probabilidad de retraso en la cicatrización de las UPD y con un mayor riesgo de amputación, además de presentar elevadas tasas de morbilidad y mortalidad cardiovascular (68).

Tanto la neuropatía diabética, como el edema y la infección son factores que frecuentemente coexisten con las UPD, dificultando el diagnóstico de la EAP, ya sea por el enmascaramiento de la sintomatología o por la obstaculización a la hora de realizar la evaluación clínica del paciente y las pruebas diagnósticas pertinentes (67). Por lo tanto, el diagnóstico de la EAP en pacientes con DM presenta múltiples desafíos, no obstante, existe una variedad de herramientas, tanto invasivas como no invasivas, que facilitan su identificación y evaluación (69).

El examen clínico inicial del paciente debe considerar la palpación de los pulsos distales (pulso pedio y pulso tibial posterior), así como la valoración de la temperatura del pie, del tiempo de relleno capilar, del rubor al declive o de la palidez a la elevación, de igual manera se deben evaluar ciertas características de la piel del paciente como pueden ser la sequedad, la integridad o la distribución del vello, que pueden verse afectadas ante la presencia de isquemia (15,69). A pesar de que la ausencia en la palpación de pulsos distales demuestre una mayor probabilidad de EAP, es importante reconocer que la palpación de pulsos debe realizarse y que los resultados deben considerarse en el contexto de otras pruebas clínicas (59).

Aparte de la evaluación clínica del paciente, para confirmar el diagnóstico de EAP se debe considerar la valoración de las ondas Doppler de las arterias del pie en combinación con una serie de pruebas diagnósticas no invasivas, como son el Índice Tobillo Brazo (ITB) y el Índice Dedo Brazo (IDB), para las cuales es necesario conocer la presión arterial sistólica (PAS) a nivel del tobillo y del dedo (62). A pesar de calcular el ITB, este debe interpretarse con cautela, ya que puede estar alterado debido que las arterias no se compriman por la presencia de calcificación, ante esta situación el IDB se convierte en una alternativa puesto que la calcificación en las arterias digitales es menos probable (70). Frente a valores de ITB entre 0,9 y 1,3; de IDB $\geq 0,70$ y la presencia de ondas Doppler bifásicas o trifásicas, es más probable descartar el diagnóstico de EAP (59), por el contrario en los pacientes con valores de PAS de tobillo < 100 mmHg o de dedo < 60 mmHg y ondas Doppler monofásicas o ausentes, es más probable confirmar el diagnóstico de EAP y se debe derivar al paciente para una valoración con cirugía vascular (59).

Cabe añadir la existencia de otra prueba clínica no invasiva que es la medición de la presión transcutánea de oxígeno (TcPO₂), la cual nos permite cuantificar el aporte de oxígeno que llega a los tejidos en una región específica del pie. Los valores obtenidos a través de esta medición tienen relevancia pronóstica en la cicatrización de las UPD, de forma que un valor ≥ 25 mmHg incrementa en un 25% la probabilidad de cicatrización de la úlcera (59,69).

1.3.6. Clasificación de las Úlceras de Pie Diabético

Las UPD pueden ser de tres tipos según su etiología: neuropáticas, isquémicas o neuroisquémicas, ya que en la actualidad la mitad de los pacientes con DM van a padecer EAP, la prevalencia de las UPD neuroisquémicas va a ser la más alta, presentando tasas superiores al 50% (71). Las UPD neuropáticas aparecen como resultado de la neuropatía diabética, se localizan en zonas de presión (cabezas metatarsales) y no presentan EAP, por el contrario, las úlceras isquémicas se desarrollan en presencia de EAP, no presentan neuropatía diabética y se localizan en zonas de roce (dedos y talón), mientras que las úlceras neuroisquémicas se caracterizan por presentar tanto neuropatía diabética como EAP (72,73).

Independientemente de la clasificación etiológica de las UPD, existen numerosos sistemas de clasificación propuestos para las UPD que tienen como objetivo facilitar la comunicación entre profesionales sanitarios, establecer un pronóstico de cicatrización, evaluar ciertas características clínicas como la infección y la EAP o auditar los resultados entre unidades y poblaciones (74).

Entre los distintos sistemas de clasificación de UPD existentes, las guías del IWGDF recomiendan para la comunicación interprofesional y las auditorías clínicas, el uso de la clasificación SINBAD (Site, Ischaemia, Neuropathy, Bacterial Infection, Area, and Depth; Localización, Isquemia, Neuropatía, Infección Bacteriana, Área y Profundidad), que se describe en la Figura 4 (75).

Categoría	Definición	Puntuación
Localización	Antepié	0
	Mediopié y retropié	1
Isquemia	Flujo sanguíneo intacto del pie: al menos un pulso palpable	0
	Evidencia clínica de flujo sanguíneo reducido del pie	1
Neuropatía	Sensación protectora intacta	0
	Pérdida sensación protectora	1
Infección	Ausente	0
	Presente	1
Área	Úlcera < 1 cm ²	0
	Úlcera ≥ 1 cm ²	1
Profundidad	Úlcera limitada a la piel y tejido subcutáneo	0
	Úlcera que alcanza músculo, tendón o más profunda	1
Puntuación total posible		0 - 6

Figura 4. Adaptado Fuente Monteiro-Soares M, et al. 2024. Sistema de Clasificación SINBAD.

En casos más específicos como la presencia de infección, se debe utilizar la clasificación IDSA/IWGDF de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (Infectious Disease Society of America, IDSA), la cual se muestra en la Figura 5 y en presencia de EAP, emplear la clasificación WIfI (Wound Infection foot Ischaemia; Herida, Infección del Pie e Isquemia), que se presenta en la Figura 6 (33,59,75).

Clasificación clínica de las infecciones, definiciones	Clasificación IWGDF/IDSA
Ausencia de síntomas o signos sistémicos o locales de infección	1 / No infectado
<p>Infectado: Al menos dos de estos elementos están presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinchazón o induración local • Eritema > 0,5 pero < 2 cm alrededor de la herida • Sensibilidad o dolor local • Aumento local del calor • Secreción purulenta <p>Y, ninguna otra causa de respuesta inflamatoria de la piel (por ejemplo, traumatismo, gota, neuropatía aguda de Charcot, fractura, trombosis o estasis venoso).</p>	2 / Leve
<p>Infección sin manifestaciones sistémicas y con implicación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eritema que se extiende ≥ 2 cm desde el margen de la herida y/o • Tejidos más profundos que la piel y los tejidos subcutáneos (por ejemplo, tendones, músculos, articulaciones y huesos). 	<p>3 / Moderado</p> <p>Añade “(O)” infección ósea (osteomielitis)</p>
<p>Cualquier infección del pie con manifestaciones sistemáticas asociadas (al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [SRIS]), presentándose con ≥ 2 de los siguientes ítems:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura > 38°C o < 36°C • Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min • Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min o PaCO₂ < 32 mmHg • Recuento de glóbulos blancos > 12.000/mm³, o < 4.000/mm³ o > 10% de formas inmaduras (en banda) 	<p>4 / Grave</p> <p>Añade “(O)” infección ósea (osteomielitis)</p>

Figura 5. Adaptado Fuente Senneville E, et al. 2024. Sistema de clasificación para definir la presencia y gravedad de una infección del pie en una persona con DM.

Grado	UPD	Gangrena
0	Sin úlcera	Sin gangrena
	Descripción clínica: leve destrucción de tejido. Salvable con una amputación digital simple (1 o 2 dedos) o cobertura cutánea.	
1	Úlcera pequeña poco profunda en la parte distal o pie; sin exposición ósea, a menos que se limite a la falange distal.	Sin gangrena
	Descripción clínica: leve destrucción de tejido. Salvable con una amputación digital simple (1 o 2 dedos) o cobertura cutánea.	
2	Úlcera profunda con exposición ósea, de articulación o tendón; generalmente no afecta al talón; úlcera en el talón poco profunda, sin afectación del calcáneo.	Gangrena limitada a los dedos
	Descripción clínica: pérdida importante de tejido con amputaciones digitales múltiples (≥ 3) o amputación transmetatarsal estándar (ATM) \pm cobertura cutánea.	
3	Úlcera extensa y profunda que afecta al antepié y/o mediopié; úlcera en el talón profunda \pm afectación del calcáneo.	Gangrena extensa que afecta al antepié y/o mediopié; necrosis en talón \pm afectación del calcáneo.
	Descripción clínica: pérdida extensa de tejido solo salvable con una reconstrucción del pie compleja o una ATM no tradicional (Chopart o Lisfranc), se necesita cobertura con colgajo o un manejo complejo de la úlcera para cubrir el gran defecto de tejido blando.	

Figura 6A. Adaptado Fuente Fitridge R, et al. 2024. Sistema de Clasificación WIfI. Categoría clínica de la herida.

Grado	Índice Tobillo-Brazo	Presión sistólica del tobillo (mmHg)	Presión del dedo (TP), Presión transcutánea de oxígeno (TcPO ₂) (mmHg)
0	$\geq 0,80$	> 100	≥ 60
1	0,6 – 0,79	70 - 100	40 - 59
2	0,4 – 0,59	50 - 70	30 - 39
3	$\leq 0,39$	< 50	< 30

Figura 6B. Adaptado Fuente Fitridge R, et al. 2024. Sistema de Clasificación WIfI. Categoría Isquemia.

1.3.7. Clasificación de riesgo de Úlceras de Pie Diabético

El IWGDF define a un paciente con riesgo de ulceración como un individuo diagnosticado, actual o previamente de DM que no tiene úlcera en el pie, pero que tiene al menos una pérdida de la sensibilidad protectora o EAP (76). Como ya hemos comentado anteriormente los principales factores de riesgo para el desarrollo de UPD van a ser la neuropatía diabética, la EAP y la presencia de deformidades en el pie, pero hay que destacar que los antecedentes de úlcera y/o amputación incrementan el riesgo de padecer una nueva úlcera en un 40% al año de la cicatrización y en un 65% a los tres años (77). La presencia o no de los distintos factores de riesgo va a permitir tanto estratificar el riesgo de un paciente con DM para desarrollar UPD, como establecer la frecuencia de revisiones, como se puede ver en la Figura 7 (76).

Categoría	Riesgo úlcera	Características	Frecuencia
0	Muy bajo	No PSP y no EAP	Una vez al año
1	Bajo	PSP o EAP	Una vez cada 6–12 meses
2	Moderado	PSP + EAP, o PSP + deformidad del pie, o EAP + deformidad del pie	Una vez cada 3–6 meses
3	Alto	PSP o EAP y uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none">• Antecedentes de úlcera• Antecedentes de amputación (menor o mayor)• Enfermedad renal terminal	Una vez cada 1–3 meses

Figura 7. Adaptado Fuente Bus SA, et al. 2024. Sistema de estratificación de riesgo del IWGDF y frecuencia de exploración y cribado del pie. Abreviaturas: PSP, Pérdida Sensibilidad Protectora

1.3.8. Tratamiento de las Úlceras de Pie Diabético

El principal objetivo en el tratamiento de las UPD va a ser favorecer la cicatrización, pero además se va a buscar tanto prevenir el desarrollo de complicaciones derivadas del proceso ulceroso, como pueden ser la infección y la amputación, como evitar una disminución en la calidad de vida del paciente (78).

El tratamiento de las UPD comprende un abordaje multidisciplinar que se basa en identificar la etiología de la herida y en su manejo, teniendo en cuenta estos principios (28,32):

- Control de la infección: La infección de PD representa un riesgo grave tanto para la extremidad afectada como para la vida del paciente, por lo que requiere de un diagnóstico y tratamiento inmediato. El tratamiento de la infección incluye antibioterapia empírica ya sea por vía oral o parenteral, y en función de la severidad de esta se debe evaluar la necesidad de realizar una intervención quirúrgica urgente con el fin de eliminar el tejido infectado.
- Restauración de la perfusión tisular: La isquemia en la extremidad inferior influye directamente en la cicatrización de las úlceras del pie diabético, por lo que es esencial considerar su tratamiento cuando se detecta. El tratamiento de la isquemia se basa en la revascularización, que tiene como objetivo restaurar el flujo arterial en la zona anatómica donde se localiza la UPD. Se recomienda la revascularización en presencia de una PAS de tobillo < 50 mmHg, una PAS de dedo < 30 mmHg, un ITB inferior a 0,4 o una $TcPO_2 < 25$ mmHg, pero también se debe valorar cuando una úlcera no cicatriza en 4-6 semanas a pesar de un manejo óptimo.
- Uso de dispositivos de descarga de la presión y protección de la úlcera: La descarga de la presión es esencial en el tratamiento de las UPD, especialmente en aquellas causadas por estrés mecánico. Teniendo en cuenta las recomendaciones del IWGDF, el tratamiento de elección para úlceras neuropáticas localizadas a nivel plantar es un dispositivo de descarga no removible hasta la rodilla, como puede ser un yeso de contacto total (Total Contact Cast, TCC) o una bota convertida en no removible. Si esto no es posible o tolerado por el paciente, se debe optar por un dispositivo removible hasta la rodilla o el tobillo y si no están disponibles, se debe valorar el uso de fieltros de descarga, pero únicamente en combinación con un calzado apropiado.

- Manejo local de la úlcera: El manejo local de la úlcera va a generar una alteración en la fisiología de la herida que es fundamental para promover la cicatrización. Las guías internacionales sobre el manejo del PD recomiendan una valoración regular de las UPD por parte de profesionales sanitarios, y su frecuencia va a depender tanto de la gravedad de la úlcera, como de sus características clínicas. Un parte esencial en el cuidado local de las úlceras es el desbridamiento del lecho y la eliminación de los bordes hiperqueratósicos de la herida, junto con la elección de apósitos para controlar el exudado y mantener un ambiente húmedo. En aquellos casos en los que las UPD no cicatrizan después de 4-6 semanas de tratamiento estándar, se sugiere la utilización de terapias avanzadas, destacando el uso de apósitos impregnados con octasulfato de sacarosa, parches autólogos de leucocitos, plaquetas y fibrina, injertos de membrana placentaria o terapias con oxígeno tópico
- Cuidado personalizado del paciente: Además de valorar la úlcera, también se deben tener en cuenta ciertos factores relacionados con la persona, que puedan afectar a la cicatrización de la úlcera y al tratamiento. Entre estos factores destacan la insuficiencia renal, el edema, la desnutrición, el mal control metabólico, la depresión u otros problemas psicosociales.

1.3.9. Manejo local de la Úlcera

El tratamiento local de las úlceras crónicas se fundamenta en la preparación del lecho de la herida que se define como un enfoque sistemático y estructurado que integra una serie de intervenciones para corregir los desequilibrios del microambiente de la herida y promover el proceso de cicatrización (79). A pesar de la existencia de diversas estrategias que permiten estructurar el manejo local de las heridas crónicas, el concepto TIME es el más aceptado a nivel internacional (80).

El concepto TIME fue desarrollado en 2003 por un grupo internacional de expertos en cicatrización de heridas e implica una serie de aspectos que deben considerarse cada vez que se evalúa la úlcera (81,82):

- Tejido (Tissue): El control del tejido del lecho de la úlcera se va a llevar a cabo por un lado por medio de la limpieza de la herida, que busca la eliminación de elementos no adheridos mediante el uso de soluciones, y por otro lado mediante el desbridamiento, que tiene como objetivo remover el tejido no viable o contaminado y el material extraño del lecho y del borde de la herida con el fin de obtener tejido sano y viable, como el tejido de granulación, a fin de favorecer la cicatrización.
- Infección/Inflamación (Infection/Inflammation): La inflamación es una respuesta fisiológica esencial para el proceso de cicatrización de heridas. Sin embargo, cuando es excesiva o inapropiada, especialmente en presencia de infección, puede generar una alteración en el proceso de cicatrización. Tanto, el disminuir el proceso inflamatorio, como el controlar la infección de forma rápida, va a permitir que esta no se propague y que la cicatrización de la herida no se vea retrasada.
- Equilibrio de la Humedad (Moisture balance): El mantenimiento de un equilibrio adecuado de la humedad en las úlceras es crucial para favorecer la cicatrización, ya que va a facilitar la migración celular, la angiogénesis y la acción de los factores de crecimiento, elementos clave en el proceso de regeneración tisular. El uso de apósitos adecuados según el nivel de exudado, así como su frecuencia de cambio va a permitir regular las condiciones de humedad de la herida.
- Bordes de la Herida /Avance Epitelial (Edges of wound /Epithelial advancement): La estimulación de los bordes de la herida busca activar la migración de las células epiteliales desde los bordes hacia el centro de la úlcera con el fin de promover la cicatrización. Este proceso puede verse inhibido por la presencia de componentes anómalos de la matriz extracelular, por un déficit de factores de crecimiento o por una reducción de la actividad de los fibroblastos.

Teniendo en cuenta ciertos aspectos emergentes sobre cicatrización, así como los múltiples avances en el tratamiento local de heridas crónicas que no se ven representados en el concepto TIME, surge la necesidad de evolucionar dicho concepto con el fin de permitir la inclusión de nuevas opciones terapéuticas (83).

Por lo tanto, se decide mantener los factores del concepto TIME, designados por las letras T (manejo del Tejido), I (control de la Infección) y M (equilibrio de Humedad), pero de forma modificada, creando el nuevo concepto MOIST (Figura 8). En este nuevo concepto desaparece la letra E (Bordes de la herida) al considerar que no tiene una acción directa en el cuidado local de la herida y se sustituye por las letras O (equilibrio de Oxígeno) y S (estrategias de Soporte), lo que va a permitir incluir nuevas opciones de tratamiento para una terapia dirigida de forma mucho más personalizada (84).

- Equilibrio de Oxígeno (Oxygen balance): La cicatrización requiere un mayor consumo de oxígeno debido al incremento del metabolismo energético, especialmente en heridas infectadas. La falta de oxígeno en los tejidos, conocida como hipoxia, puede deberse tanto a la reducción del flujo sanguíneo como al aumento de la demanda celular, característico en heridas crónicas. La hipoxia transitoria es inicialmente beneficiosa, favoreciendo procesos como la angiogénesis, pero si se prolonga, detiene la cicatrización y puede llevar a una pérdida de tejido. Actualmente, terapias avanzadas como la oxigenoterapia hiperbárica o nuevos tratamientos a nivel local han sido desarrollados para proporcionar oxígeno adicional a las heridas, mejorando así la cicatrización.
- Estrategias de Soporte (Supporting strategies): En la actualidad se dispone de una amplia gama de productos diseñados para intervenir de forma activa en los procesos que alteran la cicatrización. El principal objetivo de estos productos es modificar el entorno de la herida entendiendo los procesos fisiopatológicos implicados en la reparación tisular.

Equilibrio de la Humedad (M)	Equilibrio de Oxígeno (O)
Tipos de apósitos en función de la cantidad de exudado: <ul style="list-style-type: none"> • Bajo: Hidrogeles, hidrocoloides, películas semipermeables • Moderado: Espumas, alginatos, fibras • Alto: Espumas, fibras, superabsorbentes 	Métodos terapéuticos con oxígeno para el tratamiento local <ul style="list-style-type: none"> • Suministro continuo de oxígeno no presurizado • Oxígeno a baja presión constante en una cámara contenida • Oxígeno a presión cíclica más alta • Liberación de oxígeno a través de apósito o gel • Transferencia de oxígeno

Control de la Infección (I)	Estrategias de Soporte (S)	Manejo del Tejido (T)
<ul style="list-style-type: none"> • Antisépticos • Miel medicinal • Apósitos recubiertos de DACC (propiedades antibacterianas) • Apósitos recubiertos de plata 	Puntos de acción que para favorecer la cicatrización: <ul style="list-style-type: none"> • Citoquinas • Factores de crecimiento Macrófagos • Metaloproteinasas de la matriz • Valores de pH • Especies reactivas de oxígeno • Células madre 	Opciones de desbridamiento: <ul style="list-style-type: none"> • Desbridamiento autolítico • Desbridamiento bioquirúrgico • Desbridamiento mecánico • Desbridamiento osmótico • Desbridamiento proteolítico/enzimático • Desbridamiento quirúrgico/cortante • Desbridamiento técnico

Figura 8. Adaptado Fuente Dissemond J, et al. 2024. Concepto MOIST para el manejo local de heridas crónicas.

1.3.9.1. Desbridamiento

Clásicamente, la cicatrización consta de cuatro fases: la hemostática, la inflamatoria, la proliferativa y la de remodelación, sin embargo, en las heridas crónicas como es el caso de las UPD, el proceso de cicatrización se va a ver alterado, observándose una prolongación de la fase inflamatoria y una interrupción de la fase proliferativa, asociadas principalmente a la presencia de tejido no viable, componentes microbianos, como son las biopelículas y no microbianos, como son las citoquinas, las proteasas y la fibrina. En este escenario, el desbridamiento va a permitir controlar los factores que generan el enlentecimiento de la cicatrización regulando la cronificación de la fase inflamatoria al generar una reagudización y por lo tanto un reequilibrio en las fases del proceso cicatricial (85–87).

Según las guías internacionales y los documentos de consenso, el desbridamiento es una parte fundamental en el manejo local de las UPD y tiene su base en conseguir la eliminación del tejido desvitalizado (necrosis o esfacelo) o contaminado, tanto del lecho de la úlcera como del borde de la misma, con el objetivo de obtener un tejido viable y sano (granulación) que promueva la cicatrización (88–90). Además, la literatura establece que el desbridamiento para que sea eficaz debe realizarse de forma regular y siempre que al evaluar la úlcera se observe tejido desvitalizado (87).

Entre los múltiples objetivos que persigue el desbridamiento, van a destacar los siguientes (87,90):

- Facilitar la eliminación de tejido necrótico, esfacelos y biopelículas, junto con sus marcadores proinflamatorios asociados. Las biopelículas son comunidades de microorganismos integrados en una matriz protectora y su presencia va a retrasar la cicatrización y disminuir la eficacia antimicrobiana (80).
- Determinar con precisión la profundidad y las dimensiones reales de la herida.
- Facilitar el drenaje de abscesos ocultos.
- Revelar signos clínicos de infección y permitir la recogida de una muestra de tejido profundo para cultivo, con el fin de identificar el agente causal y orientar la prescripción de antibióticos.
- Preparar potencialmente el lecho de la herida para recibir un producto celular, acelular y similar a una matriz, cuando esté indicado.

Existen varios métodos de desbridamiento, estos se van a clasificar en dos grupos, por un lado, los pertenecientes al tipo mecánico como son el desbridamiento cortante/quirúrgico y el desbridamiento húmedo-seco, y por otro lado los que pertenecen al tipo no mecánico, donde se encuentran el desbridamiento autolítico, el enzimático, el osmótico y el biológico (89,91,92). Tanto la elección de un método de desbridamiento u otro, como la frecuencia de su aplicación va a depender de una serie de parámetros que se resumen en la Figura 9 (89).

A pesar de la existencia de distintos métodos de desbridamiento, la evidencia disponible para identificar la mejor técnica de desbridamiento es limitada, sin embargo, el IWGDF recomienda no utilizar ningún tipo de desbridamiento, ya sea de tipo mecánico o no, por encima del desbridamiento cortante, el cual es considerado como el método de desbridamiento estándar para la preparación del lecho de la úlcera (88).

Parámetros del Profesional Sanitario	Parámetros del Paciente	Parámetros de la Úlcera
Habilidad y formación del profesional	Entorno del paciente	Velocidad necesaria para eliminar tejido no viable
Recursos e instalaciones	Comorbilidades (insuficiencia renal, estado cardiovascular, estado de coagulación) Estado vascular de la extremidad afectada	Presencia de biopelículas o nivel de carga bacteriana de la úlcera Características del tejido no viable en el lecho de la herida
Normativa	Calidad de vida y expectativas	Estado y presencia de tejido no viable en los bordes de la herida y en la piel perilesional
Directrices (europeas, nacionales)	Elección y consentimiento del paciente	Profundidad y localización del tejido no viable y su porcentaje en el lecho de la herida
Costes	Dolor	Nivel de exudado

Figura 9. Adaptado Fuente Lázaro-Martínez JL, et al. 2019. Parámetros que evaluar antes de seleccionar un método de desbridamiento.

1.3.9.1.1. Tipos de Desbridamiento

- Desbridamiento cortante/quirúrgico: Es considerado el método de desbridamiento de elección para el tratamiento local de las UPD, debido a su rapidez, eficacia en la eliminación de tejido no viable y coste reducido. Es un procedimiento no selectivo que conlleva el riesgo de dañar tejido sano si no se realiza con precisión, por este motivo debe ser realizado por un profesional cualificado. Se va a llevar a cabo utilizando instrumentos de disección como bisturí, tijeras, pinzas o curetas y puede realizarse tanto en un quirófano como en un entorno clínico, siendo la principal diferencia el uso de anestesia. La principal contraindicación de este tipo de desbridamiento va a ser el mal estado vascular del paciente, ya que puede aumentar el riesgo de complicaciones (87–89).

Además de trabajar en el lecho de la herida, el desbridamiento cortante va a permitir eliminar el tejido no viable de los bordes de la herida y la piel perilesional facilitando la contracción de la piel circundante (89).

Con respecto a la frecuencia de este tipo de desbridamiento, *Nube et al.* (93) en su ECA observaron la ausencia de diferencias estadísticamente significativas, con respecto a la cicatrización y los tiempos de cicatrización al comparar el desbridamiento cortante semanal frente al quincenal, por lo tanto se concluye que la frecuencia va a ser determinada por el profesional sanitario, en base a las características clínicas de la úlcera (88).

- Desbridamiento húmedo-seco: Es una técnica de desbridamiento clásica que consiste en aplicar un apósito saturado en suero fisiológico sobre la herida, una vez seco, el apósito se adhiere al lecho de la úlcera y al retirarlo se elimina de forma no selectiva, tanto el tejido desvitalizado como el sano. Este tipo de desbridamiento sólo debe considerarse cuando no se disponga de ningún método alternativo, particularmente en contextos con recursos limitados, ya que es doloroso y perjudicial para los pacientes (87,92,94).
- Desbridamiento autolítico: Es un proceso natural en el que los fagocitos, leucocitos y enzimas proteolíticas del organismo se dirigen de forma selectiva al tejido desvitalizado y lo degradan, facilitando su desprendimiento del lecho de la úlcera. Para que este método de desbridamiento sea eficaz debe existir un equilibrio en las condiciones de humedad de la úlcera. Entre los apósitos que aportan o retienen dicha humedad con el fin favorecer el proceso natural de autólisis, se incluyen los hidrocoloides, los hidrogeles, los alginatos y las hidrofibras (87,89).

Entre sus ventajas destaca que es una técnica segura, indolora, que no requiere de habilidades específicas. Sin embargo, es un procedimiento más lento en comparación con otros tipos de desbridamiento, lo que puede limitar su eficacia en heridas con grandes cantidades de tejido desvitalizado (94).

- Desbridamiento enzimático: Su mecanismo de acción se fundamenta en el sinergismo entre enzimas proteolíticas, como la colagenasa y enzimas endógenas, en conjunto van a degradar la fibrina y desnaturalizar el colágeno y la elastina que forman parte del tejido desvitalizado, pero siempre manteniendo la integridad del tejido sano. Este método es particularmente útil, en heridas donde el desbridamiento cortante está limitado debido a la falta de recursos, sensibilidad al dolor o a las comorbilidades del paciente (87–89,94).

Como ventajas destacan, la facilidad de su aplicación, no requiriendo de especialización del profesional sanitario, y la posibilidad de realizarlo en cualquier entorno clínico, pero su acción es lenta, aunque más rápida que en el caso del desbridamiento autolítico y su eficacia puede verse afectada por factores como el pH de la herida o la presencia de exudado excesivo (89)

En un ECA publicado por *Tallis et al.* (95) en el año 2013 se encontró una disminución estadísticamente significativa en el área de la úlcera a las 12 semanas de tratamiento en pacientes tratados con colagenasa, en comparación con aquellos en los que se aplicó el desbridamiento cortante. Al comparar el desbridamiento enzimático con colagenasa, frente al autolítico con hidrogeles, *Jiménez et al.* (96) no observaron diferencias estadísticas significativas en cuanto a cicatrización o área de la úlcera ni a las 6 ni a las 12 semanas de tratamiento. Además, en una revisión sistemática y metanálisis publicado recientemente por *Patry et al.* (97) se apoya el uso de la colagenasa para en las UPD, pero señalan que los estudios incluidos presentan un riesgo de sesgo elevado.

- Desbridamiento osmótico: Requiere de la creación de un ambiente húmedo, gracias al poder osmótico de sustancias como la miel, que contiene proteasas y peróxido de hidrogeno, capaces de inducir un desbridamiento autolítico que permite deshidratar y desnaturalizar el tejido no viable, facilitando su desprendimiento y promoviendo su eliminación. Además, la miel tiene un efecto antibacteriano, ya que reduce el pH de la herida, convirtiéndolo en un entorno ácido poco propicio para las bacterias y otros patógenos (87,98,99).

La miel es una opción segura y fácil de aplicar por personal no cualificado en cualquier entorno, siendo esta su principal ventaja, junto a su capacidad antibacteriana. Además, es una opción útil en pacientes en los cuales otros métodos más agresivos están contraindicados y sus principales inconvenientes van a ser que su aplicación en exceso pueda secar demasiado la úlcera y el coste, ya que requiere muchas aplicaciones durante varios meses (89).

En una revisión sistemática y metanálisis publicada en 2024 por *Tang et al.* (100) se concluye que la miel es eficaz en el tratamiento de úlceras crónicas, pero la calidad de la evidencia es baja debido al alto riesgo de sesgo, por lo que es necesaria la realización de ECAs con una potencia adecuada para garantizar la seguridad y la eficacia en la cicatrización de heridas.

- Desbridamiento biológico: Es también conocido como desbridamiento larval, consiste en la aplicación de larvas de mosca de uso médico, generalmente de la especie *Lucilia sericata*, en el lecho de la herida. Es un método considerado altamente selectivo, puesto que las larvas secretan enzimas que digieren únicamente tejido desvitalizado, al tiempo que dejan intacto el tejido sano y preservan estructuras profundas como tendones, ligamentos y huesos. Además, las larvas van a secretar un compuesto antibacteriano que aparte de controlar la carga bacteriana, va a reducir la fase inflamatoria, favoreciendo la fase de remodelación y aumentando la angiogénesis.

El desbridamiento larval es de utilidad en UPD neuroisquémicas e isquémicas, cuando el desbridamiento cortante está contraindicado o cuando otros métodos de desbridamiento han fracasado. Entre los aspectos positivos de este tipo de desbridamiento destacan la reducción de la carga bacteriana y la duración del tratamiento que es en tan sólo de 2 a 3 semanas, mientras que entre sus aspectos negativos resaltan el papel psicológico de su uso, la inmovilización de los pacientes para evitar un aplastamiento de las larvas y el coste del tratamiento.

Nishijima et al.(101) al comparar el desbridamiento larval frente al estándar en pacientes con isquemia crítica, observaron que las tasas de cicatrización fueron mayores en el grupo experimental, pero en general hay una evidencia limitada sobre el uso estandarizado de este tipo de desbridamiento en UPD.

La literatura más reciente sobre desbridamiento destaca que al emplear métodos de desbridamiento como el autolítico, enzimático, osmótico o biológico, es fundamental considerar su combinación con técnicas de desbridamiento mecánico, siempre y cuando no este contraindicado su uso. Las técnicas de desbridamiento mecánico se caracterizan por ser más eficaces y rápidas en la eliminación del tejido no viable, lo que favorece significativamente el proceso de cicatrización en las úlceras (87).

Como ya hemos visto a lo largo de este apartado, en un contexto de isquemia, dolor mal controlado y úlceras localizadas cerca de estructuras delicadas, donde no se puede realizar un desbridamiento selectivo del tejido no viable, el considerado por las guías internacionales como método de desbridamiento estándar, el desbridamiento cortante, va a estar contraindicado y puesto que en la actualidad se calcula que alrededor del 50% de los pacientes con DM van a presentar EAP, y se estima que el 65% de las UPD tienen un componente isquémico, una alternativa eficaz va a ser el desbridamiento por ultrasonidos de baja frecuencia (UBF) (59,102,103).

1.3.9.1.2. Desbridamiento por Ultrasonidos de Baja Frecuencia

Los ultrasonidos son una forma de energía acústica que se propaga mediante ondas sonoras con una frecuencia superior a los 20 kHz, que es el límite audible para el ser humano (104). Dependiendo de su frecuencia, los ultrasonidos se pueden clasificar como de alta o baja frecuencia.

Los ultrasonidos de alta frecuencia se emplean como un método de diagnóstico por imagen cuando las frecuencias se sitúan en torno a los 5-12 MHz o con fines terapéuticos, cuando los dispositivos funcionan en un rango de 1-3 MHz, sacando provecho de sus propiedades térmicas para tratar diversos trastornos musculoesqueléticos. Por otro lado, los UBF van a emplear frecuencias comprendidas entre 20 y 60 KHz con el fin de generar una serie de efectos no térmicos conocidos como cavitación y microcorriente, los cuales van a contribuir al desarrollo de distintos beneficios clínicos en el tratamiento de las úlceras (105).

Un equipo de UBF va a estar compuesto por un generador, una pieza de mano y un sistema de irrigación (Figura 10 A). En la pieza de mano, la energía eléctrica generada se transforma en energía acústica, la cual se propaga en forma de ultrasonidos mediante un medio fluido hasta alcanzar la superficie de la herida, donde se manifiestan los efectos no térmicos previamente mencionados, los cuales son la base en el mecanismo de acción de esta terapia (106). Además, las piezas de mano pueden tener diferentes formas y su elección va a depender de la localización y profundidad de la úlcera. La pieza de mano de doble bola se utiliza en úlceras con cavidades, la de casco es adecuada para úlceras con bordes cavitados y la de espátula es ideal para úlceras que presenten una superficie plana (Figura 10 B) (106,107).

La cavitación consiste en la formación de microburbujas de gas en un medio fluido, cuando se produce la cavitación, las microburbujas se expanden, contraen e implosionan, lo que a su vez genera un flujo de fluido intersticial como resultado de la vibración generada, denominado microcorriente.

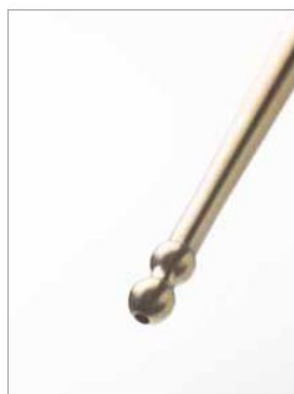


Figura 10. A. Equipo del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia (UBF), B. Pieza de mano (casco, doble bola y espátula), C. Modalidad de aplicación por contacto del desbridamiento con UBF

Los efectos no térmicos de cavitación y microcorriente van a generar en la úlcera una serie de efectos clínicos aparte del desbridamiento, estos son el efecto bactericida y el efecto de estimulación de la regeneración tisular:

- Efecto de desbridamiento: El desbridamiento con UBF utiliza energía acústica para eliminar mecánicamente el tejido no viable del lecho de la herida (108). Cuando las microburbujas de gas generadas durante la cavitación se colapsan, se consigue un desbridamiento selectivo del tejido no viable. La selección del tejido dependerá de la resistencia a la tracción y la elasticidad del mismo, y vendrá determinada por la cantidad, el tipo y la organización de las fibras de colágeno. Por lo tanto, el tejido sano, al ser más resistente y elástico, permanece intacto, mientras que el tejido desvitalizado se elimina (106,107,109).
- Efecto de estimulación de la regeneración tisular: La microcorriente producida por los ultrasonidos va a estimular las vías de señalización involucradas en la cicatrización de heridas, modificando la permeabilidad de la membrana celular y regulando la actividad de los segundos mensajeros. Este proceso promueve un aumento en la síntesis de proteínas como el colágeno, favorece la degranulación de mastocitos, la adhesión de leucocitos y una mayor producción de factores de crecimiento, que en última instancia conducen a una respuesta inmunitaria más efectiva a través de la neoangiogénesis y la estimulación de fibroblastos en el lugar de la herida, lo que contribuye a inducir la regeneración del tejido lesionado (104,109,110).
- Efecto bactericida: La eliminación de bacterias y la ruptura de las biopelículas ocurre gracias a la acción de las ondas de ultrasonidos, las cuales promueven la formación de radicales altamente reactivos y compuestos moleculares, como el óxido de nitrógeno y el peróxido de hidrógeno. Estos productos afectan la integridad de las membranas celulares bacterianas, contribuyendo a su destrucción (106,111,112).

Efectos clínicos de los ultrasonidos de baja frecuencia
Estimulación de citoquinas relacionadas con la angiogénesis: <ul style="list-style-type: none"> • Interleucina-8 (IL-8) • Factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) • Factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) • Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)
Estimulación de la regeneración tisular: <ul style="list-style-type: none"> • Adhesión de leucocitos • Producción de factores de crecimiento • Proliferación de fibroblastos • Síntesis de proteínas • Deposición de colágeno • Aumento de la fibrinólisis • Formación de tejido de granulación
Reducción de la carga bacteriana: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento del óxido de nitrógeno • Aumento de la capacidad de respuesta de los macrófagos • Alteración de biopelículas
Eliminación selectiva del tejido desvitalizado

Figura 11. Adaptado Fuente Rastogi A, et al. 2019. Efectos clínicos del desbridamiento con UBF

Pasando a otro asunto la aplicación del desbridamiento con UBF puede realizarse en dos modalidades, contacto y sin contacto. En la modalidad sin contacto, los ultrasonidos se transmiten al lecho de la úlcera, utilizando una solución estéril aplicada a una distancia de 5 a 15 mm (105,110). Ambas modalidades tienen efectos clínicos similares, sin embargo, en la modalidad sin contacto, la eficacia tanto del efecto de desbridamiento como del efecto bactericida es menor debido a la distancia existente entre el dispositivo y la úlcera, que provoca que las ondas de ultrasonidos se disipen (111,113). En la modalidad con contacto, el desbridamiento con UBF se realiza con la pieza de mano directamente sobre el lecho de la herida con el fin eliminar de forma mecánica el tejido desvitalizado (Figura 10C) (106).

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

Las UPD son una de las complicaciones más graves de la DM y representan una importante causa de morbilidad y mortalidad en esta población. Las UPD van a provocar un deterioro significativo en la calidad de vida de los pacientes, un incremento en el riesgo de infecciones, hospitalizaciones prolongadas, amputaciones e incluso pueden llegar a poner en riesgo la vida del paciente, por lo que van a ser responsables de generar un alto coste económico para los sistemas de salud a nivel mundial.

El tratamiento de las UPD implica un enfoque multidisciplinar, donde el desbridamiento del tejido desvitalizado es un pilar fundamental en la preparación del lecho de la herida, para optimizar el proceso de cicatrización. Existen numerosas técnicas de desbridamiento con resultados muy variables, en el caso las técnicas de desbridamiento tradicionales, como son el desbridamiento quirúrgico, autolítico o enzimático, su principal limitación la van a encontrar en la falta de estandarización de su aplicación y en el riesgo de lesión de los tejidos sanos circundantes.

En este contexto, el desbridamiento por ultrasonidos se ha planteado como una alternativa innovadora y prometedora en el manejo de las UPD, ya que va a generar una eliminación del tejido no viable de forma selectiva, una reducción de la carga bacteriana y un impacto positivo en la estimulación de la angiogénesis y de la regeneración tisular. Sin embargo, a pesar de sus beneficios, la evidencia científica disponible sobre su utilización en UPD es limitada y heterogénea, tanto en diseño metodológico como en resultados, siendo insuficiente para establecer protocolos clínicos estandarizados.

Por este motivo, la realización de un ECA que compare la utilización de esta terapia frente a un tratamiento estándar nos permitiría aportar evidencia sólida sobre su eficacia, así como determinar la frecuencia de las aplicaciones necesarias para conseguir un tejido óptimo que favorezca la cicatrización de las úlceras, con el fin de determinar la posología más eficiente. Además, el progreso de la investigación en este ámbito permitiría desarrollar la elaboración de un protocolo de actuación de aplicación general que ayude a todos los profesionales a abordar una condición que afecta de manera crítica a millones de personas en el mundo.

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

La aplicación semanal del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia favorece la cicatrización de las úlceras de pie diabético, en comparación con su aplicación cada dos semanas y con el tratamiento convencional.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo primario

1. Dilucidar el efecto sobre la cicatrización de las úlceras de pie diabético de las distintas frecuencias de aplicación del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia, ya sea semanal o cada dos semanas, en comparación con el tratamiento convencional.

4.2. Objetivos secundarios

2. Evaluar el tiempo de cicatrización de las úlceras de pie diabético, comparando el desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia, aplicado semanalmente o cada dos semanas y el tratamiento convencional.
3. Determinar las diferencias en la reducción del área de las úlceras de pie diabético según la frecuencia de aplicación del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia (semanal o cada dos semanas) o el tratamiento convencional.
4. Analizar el impacto sobre el tejido de granulación de la aplicación del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia semanalmente, cada dos semanas o del tratamiento convencional.
5. Demostrar si la aplicación de la terapia con ultrasonidos de baja frecuencia en su modalidad semanal o cada dos semanas genera un aumento de la presión transcutánea de oxígeno ($TcPO_2$), en comparación con el tratamiento convencional.
6. Valorar la evolución del dolor con la aplicación semanal del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia y compararlo con el dolor que desencadena la aplicación cada dos semanas y el tratamiento convencional.

PUBLICACIONES

5. PUBLICACIONES

5.1. CAPÍTULO LIBRO SOBRE EL DESBRIDAMIENTO POR ULTRASONIDOS DE BAJA FRECUENCIA CON CONTACTO EN ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO.

5.1.1. Artículo 1. Low-Frequency Contact Ultrasonic Debridement in Diabetic Foot Ulcer

Citation: Flores-Escobar S, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, López-Moral M, García-Madrid M, Lázaro-Martínez JL. Low-Frequency Contact Ultrasonic Debridement in Diabetic Foot Ulcer. En: Chowdhury MEH, editor. Diabetic Foot Ulcers – Pathogenesis, Innovative Treatments and AI Applications. Londres: IntechOpen; 2024. p. 133-45. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.1004066> (114).

El presente documento incluye una copia directa del capítulo de libro titulado "Low-Frequency Contact Ultrasonic Debridement in Diabetic Foot Ulcer", elaborado por Flores-Escobar S, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, López-Moral M, García-Madrid M, y Lázaro-Martínez JL., publicado en el libro Diabetic Foot Ulcers - Pathogenesis, Innovative Treatments and AI Applications por IntechOpen en 2024. Este material está disponible en <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.1004066> y se distribuye bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution 3.0 (CC BY). Este documento no presenta modificaciones, su contenido se reproduce de forma íntegra y exacta según fue publicado. Se han preservado todos los avisos de derechos de autor, atribución y legales asociados con el material original. La licencia completa está disponible en <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0>.

Abstract

Diabetic foot ulcers (DFUs) are important causes of morbidity and mortality in people with diabetes mellitus (DM). Between 19 and 34% of patients with DM will develop a DFU in their lifetime. If not treated correctly, these wounds can result in complications such as infection, amputation, and the death of the patient. A fundamental part of local wound care is debridement, which consists of removing non-viable tissue from the wound bed in order to obtain healthy tissue to promote healing. An alternative to traditional debridement techniques (sharp, enzymatic, autolytic, and biological debridement) is low-frequency ultrasonic debridement (LFUD). The effectiveness of LFUD is based on the non-thermal effects of cavitation and micro-streaming, which generate a series of clinical effects on the wound bed: debridement effect, wound healing stimulant effect, and bactericidal effect. Several recent studies have demonstrated a positive effect of LFUD with higher healing rates, shorter healing times, greater percentages of wound area reduction, and a significant reduction in bacterial load in DFUs. This chapter aims to give an overview of this type of recent mechanical debridement in the treatment of patients with DFUs.

Keywords: diabetic foot ulcer, local wound care, debridement, low-frequency ultrasonic debridement, wound healing

1. Introduction

The International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) defines diabetic foot ulcers (DFUs) as a break of the skin of the foot that involves a minimum of the epidermis and part of the dermis in a person with current or previously diagnosed diabetes mellitus (DM) and is usually accompanied by peripheral neuropathy and/or peripheral artery disease (PAD) in the lower extremity [1]. DFUs are important causes of morbidity and mortality in people with DM, associated with impaired physical function, reduced quality of life, and increased use of healthcare services [2, 3].

The global prevalence of DFUs is 6.3%, being higher in men (4.5%) than in women (3.5%) and affecting a higher proportion of patients with type 2 DM (6.4%) than patients with type 1 DM (5.5%) [4].

Approximately 19–34% of patients with DM will develop a DFU in their lifetime [5], which can lead to a number of complications such as infection, lower limb amputation, and, in some cases, death of the patient [6].

About 50% of DFUs progress to infection, and 15–20% of moderate-severe diabetic foot infections eventually lead to lower limb amputation [3, 6]. In addition, patients with DFUs have a 5-year mortality rate of 30%, which increases to 70% if they have undergone a major lower limb amputation [7, 8]. Thus, patients with a history of DFUs are 2.5 times more likely to die compared to patients without a history of DFUs [9].

Therefore, knowledge of the pathophysiology of the diabetic foot and early treatment of DFUs and their complications may delay and prevent the development of adverse events [2]. The standard of care (SoC) in patients with DFUs is based on local wound care, use of pressure off-loading devices, infection control, PAD management, metabolic control of diabetes, and treatment of co-morbidities [10].

However, local wound care involves wound bed preparation, based on four components that are summarized in the acronym TIME (non-viable tissue management, inflammation/infection control, moisture imbalance, and epithelial edge advancement) that aim to promote natural wound healing and correct the alterations that lead to impaired healing [11]. The TIME framework describes various wound bed aspects to be systematically addressed to promote wound healing [12].

In cases where the wound evolution is not satisfactory and the wound size is not reduced by 50% after 4 weeks of SoC, advanced therapies are recommended [13], such as negative pressure wound therapy [14], hyperbaric oxygen therapy [15], autologous stem cells [16], as well as low-frequency ultrasonic therapy [17].

2. Debridement

A fundamental part of local wound care is debridement, which aims to remove non-viable or contaminated tissue and foreign material from the wound bed and wound edge in order to obtain healthy, viable tissue, such as granulation tissue, to promote healing [18]. Since non-viable tissue can represent a risk of colonization and infection due to the fact that it promotes biofilm formation, its removal through debridement is essential to encourage the local effectiveness of antibiotic therapy and minimize antibiotic resistance, as well as to allow the clinician to determine the true wound size, facilitate wound drainage, or take a microbiological culture if necessary [8, 19, 20].

In summary, debridement is considered an effective intervention to accelerate DFU healing and reduce the risk of serious complications [19].

2.1 Methods of debridement

Among traditional debridement methods, we can find on the one hand mechanical debridement, which includes sharp debridement and wet-to-dry debridement, and on the other hand non-mechanical debridement, which refers to autolytic, enzymatic, osmotic, and biological debridement [12, 19–21].

- Mechanical debridement
 - *Sharp debridement*: the European Wound Management Association (EWMA) and IWGDF consider sharp debridement to be the standard debridement method in wound care [18, 22]. Sharp debridement is the quickest and least expensive method of preparing the wound bed; it is a non-selective procedure that can cause damage to healthy tissue [23]. It is carried out using dissecting instruments such as scalpels, scissors, forceps, or

curettes to remove devitalized tissue and can be performed in an operating room or in a clinic setting, with the only difference being the use of anesthesia [24].

- *Wet-to-dry debridement*: it is generated after applying a gauze saturated in saline to the wound bed. Once dry, the gauze adheres to the wound, and when it is removed, both devitalized tissue and healthy tissue are eliminated in a non-selective manner [22, 23].
- Non-mechanical debridement
 - *Autolytic debridement*: the aim is to obtain a moist wound environment in order to facilitate the endogenous enzymes produced by the wound itself to digest the non-viable tissue and preserve the healthy tissue [19, 25].
 - *Enzymatic debridement*: it involves the use of exogenous enzymes such as collagenase, which degrades fibrin and denatures the collagen and elastin that are part of the devitalized tissue while maintaining the integrity of the viable tissue [19, 20].
 - *Osmotic debridement*: it requires the creation of a moist environment to generate autolytic debridement due to the application of honey to the wound bed [20]. In addition, honey has an antibacterial effect as it reduces the pH of the wound, making it an acidic environment unfriendly to bacteria and other pathogens [26].
 - *Biological debridement*: it is also known as larval or maggot debridement and is mainly performed by a specimen of the green bottle fly (*Lucilia sericata*) that is reared under sterile laboratory conditions [27]. It is a selective debridement method in which the larvae destroy dead tissue, leaving healthy tissue intact [28].

Although sharp debridement is considered the gold standard form of debridement, there is no evidence to support the choice of one method of debridement over another [29]. The selection of the optimal method of debridement will depend mainly on the practitioner's competence and will be based on a variety of factors, such as etiology, location or wound appearance, patient preference, and cost of the procedure [30].

At present, it is calculated that around 50% of patients with diabetes have PAD, and 65% of DFUs are estimated to have an ischemic component; therefore, an effective alternative to traditional debridement techniques is low-frequency contact ultrasonic debridement, which is useful when sharp debridement is contraindicated, such as in patients with a poor vascular status [31, 32].

3. Low-frequency ultrasonic debridement

Ultrasound is defined as acoustic energy transmitted in the form of sound waves at a frequency above the range of human hearing (>20 KHz) [33]. According to the frequency, ultrasounds can be of two types: high-frequency and low-frequency.

High-frequency ultrasound can be used as a diagnostic imaging modality when frequencies are around 5–12 MHz or for therapeutic purposes, taking advantage of its thermal effects in the treatment of different musculoskeletal disorders, when the devices operate in a range of 1–3 MHz. However, low-frequency ultrasound uses frequencies ranging from 20 to 60 KHz to generate non-thermal effects known as cavitation and micro-streaming, which will lead to a variety of clinical effects on the wound bed [34, 35].

3.1 Mechanism of action

The low-frequency ultrasound device consists of a generator, a handpiece known as a sonotrode, and irrigation equipment. In the sonotrode, electrical energy produced from the generator is converted into sound energy, which is transmitted in the form of ultrasound through a fluid medium to the wound surface, where cavitation and micro-streaming effects are produced [36].

Cavitation refers to the formation of oscillating gas microbubbles in a fluid medium; when cavitation occurs, the microbubbles expand, contract, and implode, which in turn generates an interstitial fluid flow induced as a result of the vibration generated, commonly referred to as micro-streaming (**Figure 1**) [37–39].

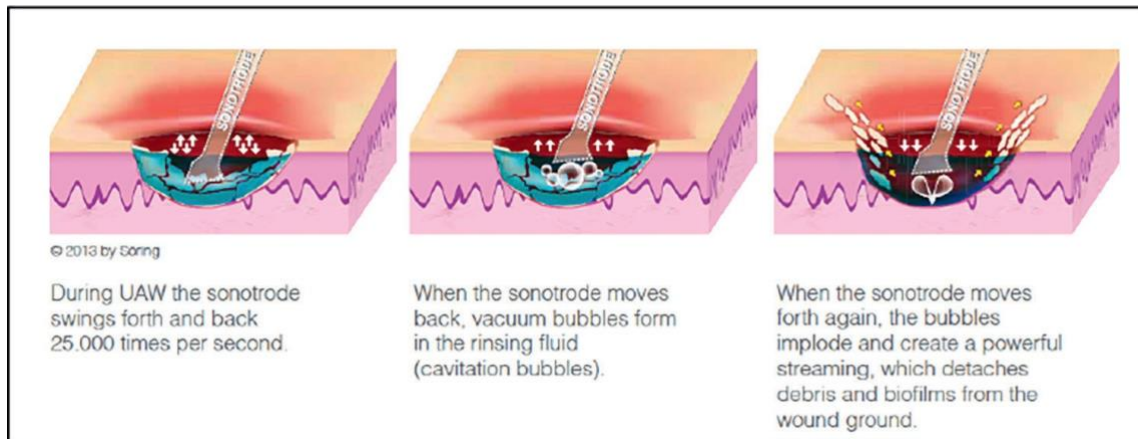


Figure 1. Mode of operation of low-frequency ultrasound [36].

3.2 Clinical effect of low-frequency ultrasonic debridement

Non-thermal effects (cavitation and micro-streaming) will cause on the wound a debridement effect, a bactericidal effect, and a stimulating effect on wound healing (**Table 1**):

- *Debridement effect:* ultrasonic debridement uses acoustic energy to mechanically remove non-viable tissue from the wound bed [41]. When the gas microbubbles generated during cavitation collapse, selective tissue debridement is achieved. Selectivity will depend on the tensile strength and elasticity of the tissue, which will be determined by the amount, type, and organization of the collagen fibers. Therefore, healthy tissue, being more resistant and elastic, remains intact, while devitalized tissue is removed [36, 42, 43].
- *Wound healing stimulant effect:* the interstitial fluid flow produced by ultrasound stimulates signal transduction pathways involved in wound healing, thereby altering the permeability of the cell membrane and second messenger activity, resulting in increased protein synthesis such as collagen, mast cell degranulation, leukocyte adhesion, and increased growth factor production, which ultimately leads to enhanced immune response through neo-angiogenesis and fibroblast stimulation at the wound site to induce tissue repair [33, 42, 44].
- *Bactericidal effect:* the destruction of the bacteria and the interruption of the biofilm are produced by the effect that the ultrasonic waves cause, favoring the generation of highly reactive radicals and molecular products such as nitrous

oxide or hydrogen peroxide that alter the cell membrane of the bacteria. Subsequently, due to cavitation and microstreaming, a cutting and washing effect is generated in which the bacteria are dislodged and washed away by the saline [36, 45, 46].

Table 1. *Clinical effects of low-frequency ultrasonic.*

<ul style="list-style-type: none">• Stimulation of angiogenesis-related cytokines:<ul style="list-style-type: none">◦ Interlukin-8 (IL-8)◦ Tumor necrosis factor-α (TNF-α)◦ Basic fibroblast growth factor (bFGF)◦ Vascular endothelial growth factor (VEGF)• Immune response to induce tissue repair:<ul style="list-style-type: none">◦ Leukocyte adhesión◦ Grown factor production◦ Fibroblast proliferation◦ Protein synthesis◦ Collagen deposition◦ Increased fibrinolysis◦ Promotes granulation tissue formation• Reduce bacterial bioburden<ul style="list-style-type: none">◦ Increased nitrous oxide◦ Increased macrophage responsiveness• Prevent biofilm formation• Remove non-viable tissue

Adaptation of Rastogi et al. [40].

3.3 Modalities of low-frequency ultrasonic debridement

Low-frequency ultrasonic debridement can be conducted with contact or non-contact devices. A non-contact ultrasonic device delivers acoustic energy in the form of ultrasound to the wound bed through a fine mist of sterile saline applied at a distance between 5 and 15 mm from the wound [34, 44].

Both modalities have similar clinical effects on wounds; the only difference between them is how the ultrasound is applied. Although the debridement effect and bactericidal effect are less effective in the non-contact modality due to being farther away from the wound, there is a dissemination of the ultrasonic waves [45, 47].

In the contact ultrasound modality, the handpiece or sonotrode is in direct contact with the wound bed to mechanically remove non-viable tissue. The sonotrode can be of three types, and its choice will depend mainly on the location and depth of the wound. The double ball handpiece is used for cavity wounds, the hoof is used for undulated flat-surfaced wounds with sloped edges, and the spatula is used for large, flat-surfaced wounds (Figure 2) [36, 43].

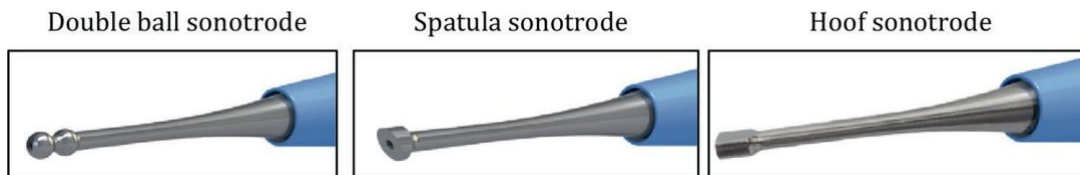


Figure 2. Different types of handpieces or sonotrodes [43].

In addition to the type of sonotrode, there are different techniques for performing ultrasound debridement, such as slicing, sliding, sliding with rotation and milling, and the non-contact option of moistening. Undermining is produced using the double-ball sonotrode for cavities. The most damaging techniques are slicing or sliding with rotation and milling, as the sonotrode is used to contact the wound and uses the technique and instrument to mechanically remove devitalized tissue (Figure 3) [48].

Another factor to consider is the ultrasonic device settings: ultrasound intensity (amplitude) and saline flow rate (irrigation), which are manually set by the clinician according to wound features and patient tolerance. Improper setting of the ultrasonic device could have a detrimental effect on the wound bed [48, 49].

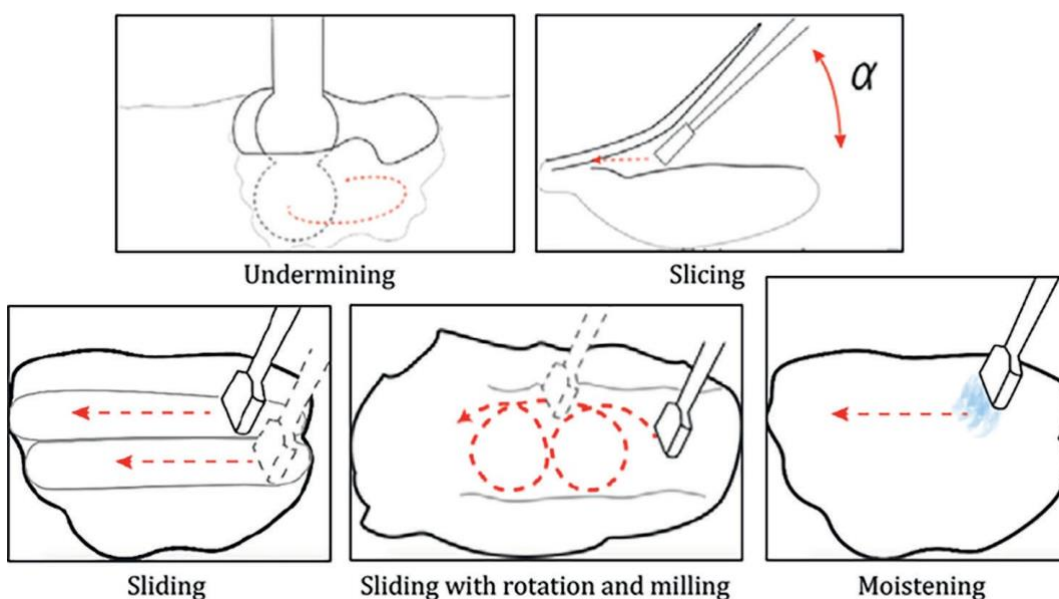


Figure 3. Contact ultrasonic debridement techniques [48].

Personal protective equipment consisting of a disposable long-sleeved gown, a surgical mask, a face shield with a plastic visor, and sterile gloves is indispensable during ultrasonic debridement to protect the patient and clinician from contamination that may occur due to the dispersion of solution and microbes (aerosolization) from the wound bed into the clinical environment [50]. In order for ultrasonic wound debridement to be effective, a certain degree of training and clinical experience is required [34].

3.4 Clinical effectiveness in DFUs

Low-frequency ultrasonic debridement is a novel technique that has shown great potential for wound bed preparation, with sufficient evidence to indicate that it is a safe and effective method [37, 40].

Several investigations have studied the clinical effect of ultrasonic debridement on DFUs compared to sharp debridement, placebo, or other debridement methods. Ennis et al. [17] in their randomized, double-blinded, controlled, multicenter study compared ultrasonic debridement with placebo (sham device), observing a higher healing rate (40.7% vs. 14.3%, $p = 0.03$) and shorter healing time of DFUs in the ultrasonic debridement group (9.12 ± 0.58 vs. 11.74 ± 0.22 weeks, $p < 0.01$).

In a clinical trial comparing the effect of ultrasonic debridement applied three times or once a week versus SoC, a reduction in pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α , and GM-CSF), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), vascular endothelial growth factor (VEGF), and macrophages was found, indicating an improvement in tissue regeneration that translates into a percentage of DFUs area reduction of 86% versus 39% ($p < 0.05$) when ultrasonic debridement was applied three times a week [51].

Bactericidal and clinical effects of ultrasonic debridement on neuroischaemic DFUs were assessed over 6 weeks in a single-center, non-comparative study, where it was observed that ultrasonic debridement disrupts biofilms and reduces bacterial load independent of bacterial species. Bacterial load reduction was associated with an improvement in the condition of the wound bed with a higher percentage of granulation tissue and a significant reduction in wound size (4.45 cm^2 at week 0 and 2.75 cm^2 at week 6, $p = 0.04$) [52].

An open-label, randomized, controlled, and parallel clinical trial comparing ultrasonic debridement versus surgical debridement in patients with DFUs demonstrated a significant improvement in cellular proliferation, with an increase in endothelial cells (neo-angiogenesis) and an enhancement in collagen deposition and fibroblast proliferation. Furthermore, this study showed a reduced bacterial load and shorter healing time in patients in the ultrasonic debridement group (9.7 ± 3.8 vs. 14.8 ± 12.3 weeks, $p = 0.04$), but healing rates of DFUs were similar between both groups [53].

Recent systematic reviews and meta-analyses have shown a positive effect of low-frequency ultrasonic debridement with higher healing rates, shorter healing times, greater percentages of wound area reduction, and a significant reduction in bacterial load in DFUs [54–56]. However, IWGDF guidelines recommend not using any form of ultrasonic debridement over standard of care (sharp debridement) due to the studies performed having a high risk of bias, low certainty of evidence of benefit, and lack of cost-effectiveness data [57].

4. Conclusion

Although the quality of the evidence is generally low due to the high risk of bias and the absence of blinding in the studies, low-frequency ultrasonic has been demonstrated to have a debridement effect, wound healing stimulant effect, and bactericidal effect on wound beds. These effects are reflected in higher healing rates, a greater percentage of wound area reduction, shorter healing times, and a significant reduction in bacterial load, but greater quality evidence is needed to confirm these findings. Likewise, low-frequency ultrasonic debridement could be an effective alternative when traditional debridement methods are not available or are contraindicated for use on patients with DFUs.

5. References

[1] van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Chen P, Chuter V, Fitridge R, et al. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (IWGDF 05 2023 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2023; 15:1-6. DOI: 10.1002/dmrr.3654

- [2] American Diabetes Association. 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46: S203-S215. DOI: 10.2337/dc23-S012
- [3] Petersen BJ, Linde-Zwirble WT, Tan TW, Rothenberg GM, Salgado SJ, Bloom JD, et al. Higher rates of all-cause mortality and resource utilization during episodes-of-care for diabetic foot ulceration. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022; 184:109182. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109182
- [4] Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2017; 49:106-116. DOI: 10.1080/07853890.2016.1231932
- [5] Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 376:2367-2375. DOI: 10.1056/NEJMra1615439
- [6] Skrepnek GH, Mills JL, Lavery LA, Armstrong DG. Health care service and outcomes among an estimated 6.7 million ambulatory care diabetic foot cases in the U.S. *Diabetes Care*. 2017; 40:936-942. DOI: 10.2337/dc16-2189
- [7] Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest editorial: Are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer?. *International Wound Journal*. 2007; 4:286-287. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2007.00392.x
- [8] Armstrong DG, Tan T, Boulton A, Bus S. Diabetic foot ulcers: A review. *JAMA*. 2023; 330:62-75. DOI: 10.1001/jama.2023.10578
- [9] Sorber R, Abularrage CJ. Diabetic foot ulcers: Epidemiology and the role of multidisciplinary care teams. *Seminars in Vascular Surgery*. 2021; 34:47-53. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2021.02.006
- [10] Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020;36: e3266
- [11] Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: A systematic approach to wound management. *Wound Repair and Regeneration*. 2003;11: S1-S28. DOI: 10.1080/09608780500293018

- [12] Harries RL, Bosanquet DC, Harding KG. Wound bed preparation: TIME for an update. *International Wound Journal*. 2016;13:8-14. DOI: 10.1111/iwj.12662
- [13] Steed DL, Attinger C, Brem H, Colaizzi T, Crossland M, Franz M, et al. Guidelines for the prevention of diabetic ulcers. *Wound Repair and Regeneration*. 2008;16:169-174. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2008.00357.x
- [14] Chen L, Zhang S, Da J, Wu W, Ma F, Tang C, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of negative pressure wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcer. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10:10830-10839. DOI: 10.21037/apm-21-2476
- [15] Zhang Z, Zhang W, Xu Y, Liu D. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers: An updated systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Surgery*. 2022;45:68-78. DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.07.047
- [16] Gao W, Chen D, Liu G, Ran X. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019;10:1-14. DOI: 10.1186/s13287-019-1254-5
- [17] Ennis WJ, Formann P, Mozen N, Massey J, Conner-Kerr T, Meneses P, et al. Ultrasound therapy for recalcitrant diabetic foot ulcers: Results of a randomized, double-blind, controlled, multicenter study. *Ostomy Wound Management*. 2005;51:12
- [18] Rayman G, Vas P, Dhatariya K, Driver V, Hartemann A, Londahl M, et al. Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020;36:e3283. DOI: 10.1002/dmrr.3283
- [19] Dayya D, O'Neill OJ, Huedo-Medina TB, Habib N, Moore J, Iyer K. Debridement of diabetic foot ulcers. *Advances in Wound Care*. 2022;11:666-686. DOI: 10.1089/wound.2021.0016
- [20] Lázaro-Martínez JL, Álvaro-Afonso FJ, Ahluwaila R, Baker N, Ríos-Ruh J, Rivera-San Martín G, et al. Debridement and the Diabetic Foot. *Belgium: D-Foot International*; 2019
- [21] Edwards J. Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002;4:CD003556. DOI: 10.1002/14651858.CD003556

- [22] Strohal R, Apelqvist J, Dissemond J, O'Brien J, Piaggese A, Rimdeika R, et al. EWMA document: Debridement. *Journal of Wound Care*. 2013;22:S1-S52. DOI: 10.12968/jowc.2013.22.Sup1.S1
- [23] Edwards J, Stapley S. Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;1:CD003556. DOI: 10.1002/14651858.CD003556.pub2
- [24] Nube VL, Alison JA, Twigg SM. Frequency of sharp wound debridement in the management of diabetes-related foot ulcers: Exploring current practice. *Journal of Foot and Ankle Research*. 2021;14:1-7. DOI: 10.1186/s13047-021-00489-1
- [25] Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018;1411:153-165. DOI: 10.1111/nyas.13569
- [26] Scepankova H, Combarros- Fuertes P, Fresno JM, Tornadijo ME, Dias MS, Pinto CA, et al. Role of honey in advanced wound care. *Molecules*. 2021;26:1-19. DOI: 10.3390/molecules26164784
- [27] Moya-López J, Costela-Ruiz V, Garcíá-Recio E, Sherman RA, De Luna-Bertos E. Advantages of maggot debridement therapy for chronic wounds: A bibliographic review. *Advances in Skin & Wound Care*. 2020;33:515-525. DOI: 10.1097/01.ASW.0000695776.26946.68
- [28] Nishijima A, Goshō M, Yoshida R, Yanagibayashi S, Takikawa M, Nishijima J, et al. Effective wound bed preparation using maggot debridement therapy for patients with critical limb ischaemia. *Journal of Wound Care*. 2017;26:483-489. DOI: 10.12968/jowc.2017.26.8.483
- [29] Nube VL, White JM, Brewer K, Veldhoen D, Meler C, Frank G, et al. A randomized trial comparing weekly with every second week sharp debridement in people with diabetes-related foot ulcers shows similar healing outcomes: Potential benefit to resource utilization. *Diabetes Care*. 2021;44:e203-e205. DOI: 10.2337/dc21-1454
- [30] Elraiyyah T, Domecq JP, Prutsky G, Tsapas A, Nabhan M, Frykberg RG, et al. A systematic review and meta-analysis of debridement methods for chronic diabetic foot ulcers. *Journal of Vascular Surgery*. 2016;63:37S-45S. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.10.002

- [31] Hingorani A, Lamuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *Journal of Vascular Surgery*. 2016;63:3S-21S. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.10.003
- [32] Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, FitrIDGE R, Hong JP, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with a foot ulcer and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020;36:e3276
- [33] Murphy CA, Houghton P, Brandys T, Rose G, Bryant D. The effect of 22.5 kHz low-frequency contact ultrasound debridement (LFCUD) on lower extremity wound healing for a vascular surgery population: A randomized controlled trial. *International Wound Journal*. 2018;15:460-472. DOI: 10.1111/iwj.12887
- [34] Kotronis G, Vas PRJ. Ultrasound devices to treat chronic wounds: The current level of evidence. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2020;19:341-349. DOI: 10.1177/1534734620946660
- [35] Stanistic MM, Provo BJ, Larson DL, Kloth LC. Wound debridement with 25 kHz ultrasound. *Advances in Skin & Wound Care*. 2005;18:484-490. DOI: 10.1097/00129334-200511000-00012
- [36] Butcher G, Pinnuck L. Wound bed preparation: Ultrasonic-assisted debridement. *The British Journal of Nursing*. 2013;22:S37-S43. DOI: 10.12968/bjon.2013.22.Sup4.S36
- [37] Herberger K, Franzke N, Blome C, Kirsten N, Augustin M. Efficacy, tolerability and patient benefit of ultrasound-assisted wound treatment versus surgical debridement: A randomized clinical study. *Dermatology*. 2011;222:244-249. DOI: 10.1159/000326116
- [38] Kavros SJ, Coronado R. Diagnostic and therapeutic ultrasound on venous and arterial ulcers: A focused review. *Advances in Skin & Wound Care*. 2018;31:55-65. DOI: 10.1097/01.ASW.0000527967.10613.87
- [39] Chang Y-JR, Perry J, Cross K. Low-frequency ultrasound debridement in chronic wound healing: A systematic review of current evidence. *Plastic Surgery*. 2017;25:21-26. DOI: 10.1177/2292550317693813

- [40] Rastogi A, Bhansali A, Ramachandran S. Efficacy and safety of low-frequency, noncontact airborne ultrasound therapy (Glybetac) for neuropathic diabetic foot ulcers: A randomized, double-blind, sham-control study. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2019;18:81-88. DOI: 10.1177/1534734619832738
- [41] Voigt J, Wendelken M, Driver V, Alvarez OM. Low-frequency ultrasound (20-40 kHz) as an adjunctive therapy for chronic wound healing: A systematic review of the literature and meta-analysis of eight randomized controlled trials. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2011;10:190-199. DOI: 10.1177/1534734611424648
- [42] Swanson T, Lázaro-Martínez JL, Braumann C, Kirchhoff J-B, Gaechter B, van Acker K. Ultrasonic-assisted wound debridement: Report from a closed panel meeting. *Journal of Wound Care*. 2020;29:128-135
- [43] Braumann C, Lázaro-Martínez JL, Schultz G, Swanson T. Söring UAW made easy. *Wound International*. 2017;13:1-6
- [44] Driver VR, Yao M, Miller CJ. Noncontact low-frequency ultrasound therapy in the treatment of chronic wounds: A meta-analysis. *Wound Repair and Regeneration*. 2011;19:475-480.
- [45] Kataoka Y, Kunimitsu M, Nakagami G, Koudounas S, Weller CD, Sanada H. Effectiveness of ultrasonic debridement on reduction of bacteria and biofilm in patients with chronic wounds: A scoping review. *International Wound Journal*. 2021;18:176-186. DOI: 10.1111/iwj.13509
- [46] Kamineni S, Huang C. The antibacterial effect of sonication and its potential medical application. *Journal of Sicot*. 2019;5:19. DOI: 10.1051/sicotj/2019017
- [47] Madhok BM, Vowden K, Vowden P. New techniques for wound debridement. *International Wound Journal*. 2013;10:247-251. DOI: 10.1111/iwj.12045
- [48] Swanson T, Hirst C, Salzman S, Frescos N. The influence of technique and type of sonotrode on debridement and patient experience using a low frequency ultrasound contact debridement device, a case series. *Wound Practice and Research*. 2023;31:19-27. DOI: 10.33235/wpr.31.1.19-27

- [49] Söring. Ultrasonic Generator SONOCA 185 Instructions for Use 2015. Available from: <https://www.bioclinicalservices.com.au/soring--3/sonoca-ultrasonic-generators/sonoca-185-instructions-for-use-sept-2015>
- [50] Michailidis L, Kotsanas D, Orr E, Coombes G, Bergin S, Haines T, et al. Does the new low-frequency ultrasonic debridement technology pose an infection control risk for clinicians, patients, and the clinic environment? *American Journal of Infection Control*. 2016;44:1656-1659. DOI: 10.1016/j.ajic.2016.04.228
- [51] Yao M, Hasturk H, Kantarci A, Gu G, Garcia-Lavin S, Fabbi M, et al. A pilot study evaluating non-contact low-frequency ultrasound and underlying molecular mechanism on diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*. 2014;11:586-593. DOI: 10.1111/iwj.12005
- [52] Lázaro-Martínez JL, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, Molines-Barroso RJ, García-Morales E, Sevillano-Fernández D. Ultrasound-assisted debridement of neuroischaemic diabetic foot ulcers, clinical and microbiological effects: A case series. *Journal of Wound Care*. 2018;27:278-286. DOI: 10.12968/jowc.2018.27.5.278
- [53] Lázaro-Martínez JL, Álvaro-Afonso FJ, Sevillano-Fernández D, García-Álvarez Y, Sanz-Corbalan I, García-Morales E. Cellular proliferation, dermal repair, and microbiological effectiveness of ultrasound-assisted wound debridement (UAW) versus standard wound treatment in complicated diabetic foot ulcers (DFU): An open-label randomized controlled trial. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9:1-13. DOI: 10.3390/jcm9124032
- [54] Flores-Escobar S, Álvaro-Afonso FJ, García-álvarez Y, López-Moral M, Lázaro Martínez JL, García-Morales E. Ultrasound-assisted wound (UAW) debridement in the treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11:1911. DOI: 10.3390/jcm11071911
- [55] Chen H, Xiao T, Zhang L, Liu N, Liang X, Li T, et al. Effect of ultrasound supported wound debridement in subjects with diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *International Wound Journal*. 2023;20:2618-2625. DOI: 10.1111/iwj.14133
- [56] Chen H, Yu Z, Liu N, Huang J, Liang X, Liang X, et al. The efficacy of low frequency ultrasound as an added treatment for chronic wounds: A meta-analysis. *International Wound Journal*. 2023;20:448-457. DOI: 10.1111/iwj.13893

[57] Chen P, Vilorio NC, Dhatariya K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2023;25:e3644. DOI: 10.1002/dmrr.3644

5.2. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE LA EVIDENCIA DEL DESBRIDAMIENTO POR ULTRASONIDOS DE BAJA FRECUENCIA EN ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO

5.2.1. Artículo 2. Ultrasound-Assisted Wound (UAW) Debridement in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysis

Citation: Flores-Escobar S, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, López-Moral M, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E. Ultrasound-Assisted Wound (UAW) Debridement in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 1911. <https://doi.org/10.3390/jcm11071911> (115).

El presente documento incluye una copia directa del artículo científico titulado "Ultrasound-Assisted Wound (UAW) Debridement in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysis", elaborado por Flores-Escobar S, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, López-Moral M, Lázaro-Martínez JL, y García-Morales E., publicado en la revista *Journal of Clinical Medicine* en 2022. Este material está disponible en <https://doi.org/10.3390/jcm11071911> y se distribuye bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution 4.0 (CC BY). Este documento no presenta modificaciones, su contenido se reproduce de forma íntegra y exacta según fue publicado. Se han preservado todos los avisos de derechos de autor, atribución y legales asociados con el material original. La licencia completa está disponible en <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Abstract

A systematic review and meta-analysis were carried out to investigate the effect of ultrasound-assisted wound (UAW) debridement in patients with diabetic foot ulcers (DFUs). All selected studies were evaluated using the Cochrane risk of bias tool to assess the risk of bias for randomized controlled trials. PubMed and Web of Science were searched in October 2021 to find randomized clinical trials (RCT) assessing the effect of UAW debridement on DFUs. RevMan v5.4. was used to analyze the data with the Mantel–Haenszel method for dichotomous outcomes. A total of 8 RCT met our inclusion criteria, with 263 participants. Concerning the healing rate comparing UAW versus the control group, a meta-analysis estimated the pooled OR at 2.22 (95% CI 0.96–5.11, $p = 0.06$), favoring UAW debridement, with low heterogeneity ($X^2 = 7.47$, $df = 5$, $p = 0.19$, $I^2 = 33\%$). Time to healing was similar in both groups: UAW group (14.25 ± 10.10 weeks) versus the control group (13.38 ± 1.99 weeks, $p = 0.87$). Wound area reduction was greater in the UAW debridement group ($74.58\% \pm 19.21\%$) than in the control group ($56.86\% \pm 25.09\%$), although no significant differences were observed between them ($p = 0.24$). UAW debridement showed higher healing rates, a greater percentage of wound area reduction, and similar healing times when compared with placebo (sham device) and standard of care in patients with DFUs, although no statistically significant differences were observed between groups.

Keywords: ultrasound assisted wound debridement; diabetic foot ulcers; diabetic foot; treatment

1. Introduction

Among complications caused by diabetes mellitus, diabetic foot ulcer (DFU) is one of the most serious and costly [1]. Diabetic foot syndrome is defined as the presence of infection, ulceration, or destruction of foot tissues associated with peripheral arterial disease (PAD) and neuropathy [2]. Approximately 19–34% of diabetic patients will develop a DFU during their lifetime, leading to amputation of the affected limb [3,4]. Eighty-five percent of amputations in patients with diabetes will be preceded by the presence of a foot ulcer, reaching a mortality rate of seventy percent at five years after initial amputation [3,5]. Standard of care (SOC) in patients with DFU is based on infection control, use of pressure off-loading devices, PAD management, local wound care, metabolic control of diabetes, and treatment of co-morbidities [6]. Wound debridement is a fundamental part of the local treatment of ulcers and consists of removing devitalized tissue from the wound bed to obtain viable tissue to promote healing [7]. There are different types of debridement, including mechanical, sharp/surgical, autolytic, enzymatic, or biological debridement [8]. The International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) recommends sharp/surgical debridement in preference to other techniques because it is the least expensive, fastest method of wound bed preparation and is available in all geographic areas [7,9]. Sharp/surgical debridement requires specific clinical skills as there is the potential for extensive damage to the wound bed with exposure of bone, joint tissue, or ligament [7].

Currently, in developed countries, it is estimated that approximately 50% of patients with diabetes and foot ulceration have PAD, and it is estimated that 65% of DFUs have an ischemic component; therefore, an effective alternative to traditional debridement techniques is ultrasound-assisted wound (UAW) debridement, which is useful when sharp/surgical debridement is contraindicated, such as in patients with poor vascular status [8,10,11].

There are two modalities of UAW debridement—contact and non-contact—which have identical effects on wound healing. The only difference between the two modalities is how ultrasound is applied: non-contact UAW delivers ultrasound energy to the wound bed through a fine mist of sterile saline applied at a distance between 5 and 15 mm from the wound [12,13].

The effectiveness of UAW debridement is due to the cavitation and micro-streaming effects of ultrasound. Cavitation refers to the formation of oscillating gas microbubbles in a fluid medium; when it occurs, microbubbles expand, contract, and implode, allowing the removal of non-viable tissue and biofilms without damaging healthy tissue [14–16]. Likewise, micro-streaming refers to the flow of interstitial fluids caused as a result of the vibration generated by the ultrasound device; this effect alters cell membrane permeability and second messenger activity, resulting in increased protein synthesis, mast cell degranulation, and increased growth factor production, which ultimately leads to neo-angiogenesis and fibroblast stimulation at the wound site [17,18].

Several studies have shown that UAW treatment favors granulation tissue formation in the wound bed, resulting in increased healing rates and reduced healing times of hard-to-heal wounds [12,19,20]. A case series published by Lázaro-Martínez et al. on the effect of UAW debridement in neuroischaemic DFUs showed a significant bacterial load reduction, independent of bacterial species. Bacterial load reduction was associated with improved clinical wound characteristics and a significant reduction in wound size [21]. A recent open-label randomized and controlled parallel clinical trial comparing UAW debridement versus surgical debridement in patients with DFU over a 6-week treatment period demonstrated a significant improvement in cell proliferation and reduction of bacterial load, resulting in a reduction in healing time with the use of UAW debridement [22].

To build upon these previous findings, the purpose of this systematic review and meta-analysis is to assess the effect of UAW debridement on cure rates, time to healing, and wound area reduction in patients with DFUs.

2. Material and Methods

This systematic review and meta-analyses have been performed following the general guidelines and recommendations of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) [23].

2.1. Literature Search

The PubMed and Web of Science databases were systematically searched in October 2021. The keywords used for the search were: (((ultrasound) OR (ultrasonic)) AND (debridement)) AND (diabetic foot ulcer). To identify additional reports, the reference list of retrieved studies was cross-checked.

2.2. Article Selection

Inclusion criteria were randomized controlled clinical trials (RCTs) published in English, including humans >18 years old and assessing the effects of UAW debridement compared to SOC and placebo in DFUs. Exclusion criteria were animal or in vitro studies, studies on the wound of different etiologies, and studies with insufficient data for analysis.

Title and abstract review were performed independently by two reviewers (S.F.-E. and F.J.Á. A.); any discrepancies between the two reviewers were discussed with a third reviewer (J.L.L.-M.).

The articles included in the systematic review were divided into two groups, one comparing UAW debridement versus placebo and the other UAW debridement versus SOC. Placebo refers to the use of a sham device, whereas SOC is based on local wound care using moist dressings, infection control, and use of pressure off-loading devices [6].

2.3. Data Collection

A customized Microsoft Excel spreadsheet was used to extract the data from the studies. The extracted data included: author name, year of publication, study design, number of included patients, intervention evaluated and comparison, and outcome measures (healing rate, time to healing, and wound area reduction).

2.4. Assessment of Risk of Bias and Quality of Evidence

Risk of bias in each of the included studies was estimated using the Cochrane risk of bias tool [24], according to six specific domains: random-sequence generation (selection bias), allocation concealment (selection bias), blinding (performance bias and detection bias), incomplete outcome data (attrition bias), selective reporting (reporting bias), and other

bias (including supposed financial support). Each domain was evaluated for low, high, or unclear risk for bias. Further, the quality of the evidence was judged to be high, moderate, low, or very low according to the grading of recommendations, assessment, development, and evaluations (GRADE) system, based on the risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias (GRADEpro/GDT, <https://gdt.gradepro.org/> accessed on 15 March 2022) [25].

The assessment was conducted independently by two reviewers (S.F.-E. and F.J.Á.-A.); any discrepancies between the two reviewers were discussed with a third reviewer (J.L.L.-M.).

2.5. Statistical Analysis

Frequency and descriptive analyses were performed using SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 25.0. Armonk, NY, USA: IBM Corp.).

The Shapiro–Wilk test was used to verify the assumption of normality of all continuous variables. Student’s t-test and Mann–Whitney U test were performed for normally and abnormally distributed quantitative variables, respectively.

The patient was the unit of analysis for all studies. When studies comparing similar interventions reported the same outcome measures, their data were combined for meta-analysis. Review Manager (RevMan, Version 5.4. The Cochrane Collaboration, London, UK, 2020) was used to analyze the data with the Mantel–Haenszel method for dichotomous outcomes and inverse variance method for continuous outcomes according to a fixed-effect or random-effects model. Estimates of the intervention’s effects are expressed as the odds ratio (OR) (95% CI) for dichotomous outcomes and standardized mean difference (SMD) (95% CI) for continuous outcomes.

Heterogeneity was estimated clinically and methodologically, and when I square (I^2) exceeded 50%, a random-effects model was used [26]. The significance of any discrepancies in the estimates of the treatment effects from the different trials was assessed using the Cochrane test for heterogeneity and the I^2 statistic.

3. Results

3.1. Literature Search

A total of 155 manuscripts were identified from the literature. After screening the titles and abstracts, we identified 126 potential records. After a full-text review, a total of eight RCTs met the selection criteria and were included in this systematic review [20,22,27–32] (Figure 1).

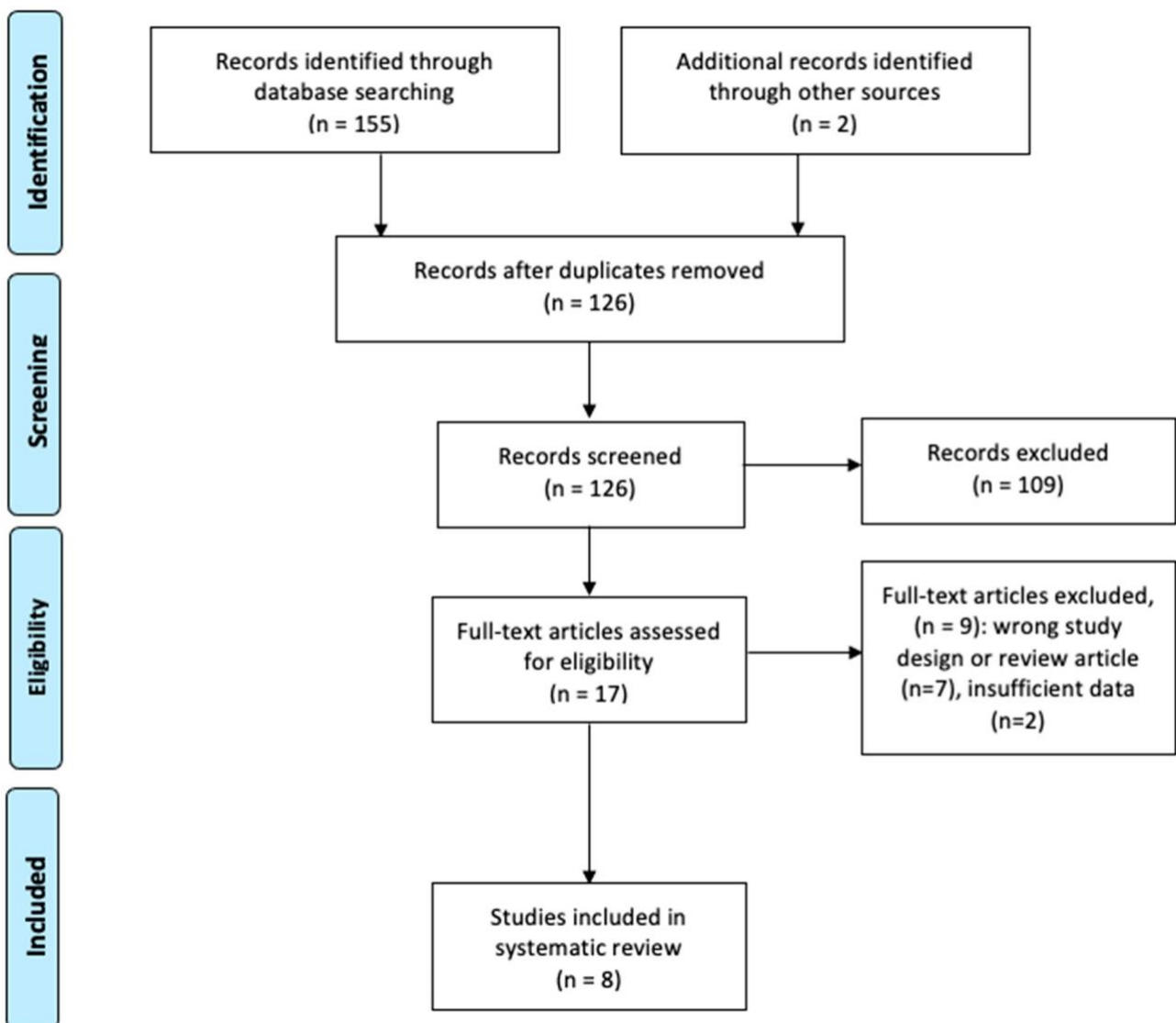


Figure 1. Flow diagram of the literature search and study selection for the systematic review.

3.2. Assessment of Risk of Bias and Quality of Evidence

The studies included in the systematic review were published between 2005 and 2020 and included 263 participants. The sample size ranged from 8 to 60 patients per study, with a mean size of 32.87 ± 21.08 patients.

According to the GRADE system, quality of the evidence was considered “very low” because of the imperfect study design, small sample size, significant heterogeneity, and potential publication bias. The results are summarized in Table 1.

Table 1. GRADE assessment for the effect of UAW on the healing of DFU.

Outcome	Number of studies	Study design	Certainty assessment				Other Considerations	Effect	Certainty
			Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision			
Healing Rate	6	RCT	Serious ^a	Serious ^b	Not serious ^c	Serious ^d	Publication bias strongly suspected	OR (95 % CI) 2.22 (0.96, 5.11)	⊕○○○ Very low
Time to Healing	3	RCT	Serious ^a	Serious ^b	Not serious ^c	Serious ^d	Publication bias strongly suspected	SMD (95 % CI) -1.41 (-3.43,0.61)	⊕○○○ Very low
Wound Area Reduction	3	RCT	Serious ^a	Not serious	Not serious ^c	Serious ^d	Publication bias strongly suspected	SMD (95 % CI) 0.23 (-0.09,0.55)	⊕○○○ Very low

^aThe randomization method, allocation concealment, and blinding method of some included studies were not clear, and some studies did not carry out blinding method. ^bDifferences were observed between the studies in relation to the time of application and frequency of the intervention as well as in the follow-up time of the patients (high heterogeneity). ^cAll included studies were related to research questions and no indirect comparisons were made. ^dThe sample size was small.

The risk of bias assessment of the eight RCTs included in the systematic review is summarized in Figures 2 and 3.

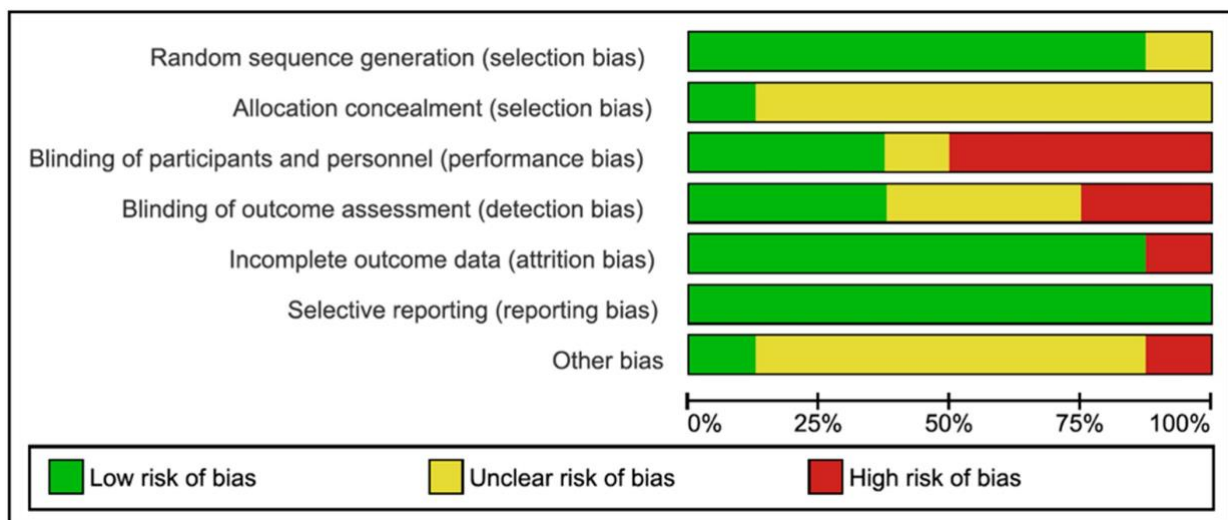


Figure 2. Risk of bias graph: Review authors’ judgments about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Amini S, 2013	+	?	-	?	+	+	?
Bajpai A, 2018	?	?	+	?	+	+	?
Ennis WJ, 2005	+	?	+	+	+	+	-
Kyrillos F, 2018	+	?	-	-	-	+	?
Lázaro-Martínez JL, 2020	+	?	-	-	+	+	?
Michailidis L, 2018	+	+	-	+	+	+	?
Rastogi A, 2019	+	?	+	+	+	+	?
Yao M, 2014	+	?	?	?	+	+	+

Figure 3. Risk of bias summary: Review authors' judgments about each risk of bias item for each included study. Green: Low risk of bias. Yellow: Unclear risk of bias. Red: High risk of bias.

3.3. Outcome Measures

The number of patients included in each study, type of intervention, rate, time to healing, and percentage reduction in wound area reduction are shown in Table 2. According to intervention, UAW debridement was compared with placebo (sham device) and SOC in three [27,29,32] and five trials, respectively [20,22,28,30,31]. Placebo and SOC refer to the control group.

Table 2. Characteristics of the RCTs included in the systematic review.

Author / Year	Number of Participants	Intervention	Healing Rate (%)	Time to Healing (weeks)	Wound Area Reduction (%)
Ennis (27) / 2005	Arm 1: 25 Arm 2: 28 Total: 55	Arm 1: UAW Arm 2: Placebo	Arm 1: 11 (40.7%) Arm 2: 4 (14.3%)	Arm 1: 9.12 ± 0.58 w Arm 2: 11.74 ± 0.22 w	–
Amini (20) / 2013	Arm 1: 20 Arm 2: 20 Total: 40	Arm 1: UAW Arm 2: SOC	Arm 1: 12 (60%) Arm 2: 11 (55%)	Arm 1: 8.8 ± 12 w Arm 2: 11.6 ± 11,2 w	Arm 1: 87.9 ± 33.8 % Arm 2: 82.4 ± 33 %
Yao (28) / 2014	Arm 1: 4 Arm 2: 4 Arm 3: 4 Total: 12	Arm 1: UAW 3/w Arm 2: UAW 1/w Arm 3: SOC	–	–	Arm 1: 86% Arm 2: 25% Arm 3: 39%
Bajpai (29) / 2018	Arm 1: 4 Arm 2: 4 Total: 8	Arm 1: UAW Arm 2: Placebo	Arm 1: 4 (100%) Arm 2: 1 (25%)	–	–
Kyrillos (30) / 2018	Arm 1: 12 Arm 2: 11 Total: 23	Arm 1: UAW Arm 2: SOC	–	–	Arm 1: 43 % Arm 2: 24.4 %
Michailidis (31) / 2018	Arm 1: 8 Arm 2: 6 Total: 14	Arm 1: UAW Arm 2: SOC	Arm 1: 5 (62.5%) Arm 2: 5 (83.3%)	Arm 1: 29.4 ± 10,07 w Arm 2: 15.4 ± 6,1 w	–
Rastogi (32) / 2019	Arm 1: 26 Arm 2: 34 Total: 60	Arm 1: UAW Arm 2: Placebo	Arm 1: 8 (23.5%) Arm 2: 3 (11.5%)	–	Arm 1: 69.4 ± 23.2 % Arm 2: 59.6 ± 24.9 %
Lázaro-Martínez (22) / 2020	Arm 1: 27 Arm 2: 24 Total: 51	Arm 1: UAW Arm 2: SOC	Arm 1: 23 (85.1%) Arm 2: 20 (83.3%)	Arm 1: 9.7 ± 3.8 w Arm 2: 14.8 ± 12 w	Arm 1: 86.6 ± 83.8 % Arm 2: 78.94 ± 68.6 %

3.3.1. Healing Rate

A total of 6 studies, including 226 patients, compared the effects of UAW debridement in relation to healing rate versus control group [20,22,27,29,31,32]. A meta-analysis of this data estimated the pooled OR at 2.22 (95% CI 0.96–5.11, $p = 0,06$), favoring UAW debridement, with low heterogeneity ($X^2 = 7.47$, $df = 5$, $p = 0.19$, $I^2 = 33\%$), although no statistically significant differences were observed between groups (Figure 4).

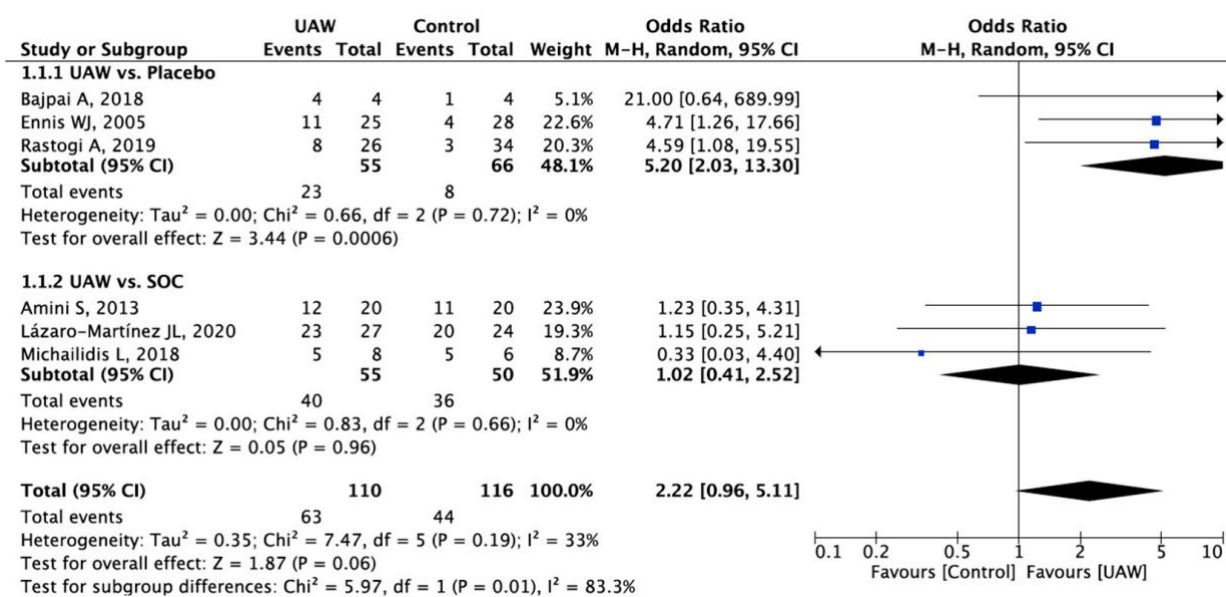


Figure 4. Forest plot of UAW debridement versus control (placebo and SOC) for complete healing rate. Bold text means overall outcomes per subgroups. Blue square: Odds Ratio for each study (measure of effect of each study).

3.3.2. Time to Healing

A total of 4 studies, including 158 patients, provided data about the healing times of DFUs and compared the effect of UAW debridement versus the control group [20,22,27,31]. Time to healing was similar in both groups, and no statistically significant differences were observed; 14.25 ± 10.10 weeks in the UAW debridement group versus 13.38 ± 1.99 weeks in the control group ($p = 0.87$).

3.3.3. Wound Area Reduction

A total of 5 studies, including 186 patients, compared the effects of UAW debridement in wound area reduction versus the control group [20,22,32]. Wound area reduction was greater in the UAW debridement group ($74.58 \pm 19.21\%$) than in the control group ($56.86 \pm 25.09\%$), although no significant differences were observed between them ($p = 0.24$).

4. Discussion

This systematic review with meta-analysis shows that UAW debridement in patients with DFUs is associated with higher healing rates, a greater percentage of wound area reduction than placebo and SOC, and similar healing times between UAW debridement and control groups.

In the clinical trials included in this systematic review, UAW debridement was conducted using a low-frequency ultrasound device; the frequencies used ranged from 22 to 60 kHz. There are two modalities of UAW debridement: contact and non-contact. Both are based on the effect of cavitation and micro-streaming to remove non-viable tissue from the wound bed. As the name suggests, non-contact UAW debridement generates the same effect but with a lower intensity and without direct contact with the wound surface [31].

Although the healing rates favored the UAW group with OR at 2.22 (95% CI 0.96, 5.11), no statistically significant differences were observed concerning the control group (placebo and SOC). These results could be a consequence of the small sample sizes observed in the different included studies, which ranged from 8 to 60 patients with DFUs.

The effect of UAW debridement was compared with placebo (sham device) in three studies [27,29,32]. The follow-up time of the studies ranged from 4 to 12 weeks, the frequency of debridement application varied from 1 to 3 times per week, and DFUs included were classified as Wagner 1, 2, and 3. Application time of UAW debridement was only reported in the studies published by Ennis et al. [27] and Rastogi et al. [32], and were 4 min/cm² and 15 min/cm², respectively. In all studies compared to placebo, the rate of DFU healing was higher for the UAW debridement group, with values of 23.5–100% versus 11.5–25%.

SOC effect compared to UAW debridement on DFUs was reported in five studies [20,22,28,30,31]. The follow-up time of the studies ranged from 5 to 24 weeks, the frequency of debridement application varied from 1 to 3 times per week, and DFUs included were classified according to Wagner [33] and Texas [34] classifications. Only two of five studies analyzed reported on application time of UAW debridement; in the study conducted by Lázaro-Martínez et al. [22], only neuroischaemic DFUs were included, and application time of UAW debridement was 2–3 min/cm², whereas the RCT published by Amini et al. [20] included neuropathic and neuroischaemic DFUs and application time of UAW debridement was 1 min/cm².

Regarding studies comparing UAW debridement with SOC, three studies reported on the healing rate. Amini et al. [20] and Lázaro-Martínez et al. [22] showed that the healing rate was higher with UAW debridement than with SOC; 60% and 85.1%, respectively. In contrast, Michailidis et al. [31] found a higher healing rate in the SOC group than in the UAW debridement group (83.3% versus 62.5%).

In terms of healing time, UAW debridement appears to have similar healing times to the control group. These findings could be caused by the variability of DFUs included in the RCTs, as healing time will differ depending on the wound depth and presence or absence of infection or ischemia. Another factor to consider is the variability of DFUs classification systems used in the RCTs (Wagner [33] and Texas [34] classifications).

Healing time in studies compared to placebo was only reported in the study published by Ennis et al. [27], being shorter in the UAW debridement group than the placebo group (9.12 ± 0.58 versus 11.74 ± 0.22 weeks). In relation to healing time of DFUs in studies comparing UAW debridement versus SOC, Amini et al. [20] and Lázaro-Martínez et al. [22] showed that healing times were shorter with UAW debridement (8.8 ± 12 and 9.7 ± 3.8 weeks) than with SOC (11.6 ± 11.2 and 14.8 ± 12 weeks). Michailidis et al. [31] found that the time to healing was greater in the UAW debridement group than in the SOC group (29.4 ± 10.07 and 15.4 ± 6.1 weeks). The results obtained in relation to healing rate and healing time in the study carried out by Michailidis et al. [31] in favor of the SOC group could be related to the small sample size and with an application time of UAW debridement, which was not precisely determined.

In addition, the reduction of wound area was greater in patients with DFUs where UAW debridement was applied. The absence of statistically significant results can be explained by the existence of the wide variation in the application time for UAW debridement and the frequency of debridement treatments, ranging from once per week to three times per week. Regarding the application time of UAW debridement, authors such as Amini et al. [20] established in their study an application time of 1 min/cm^2 , whereas in the study by Bajpai et al. [29], the application time was 15 min/cm^2 . The great difference in application times and frequency of UAW debridement is due to the use of ultrasound devices with different modalities (contact or non-contact ultrasound devices).

The percentage of wound area reduction in studies compared to SOC was referenced in four studies, in all of which wound area reduction was greater in the UAW debridement group than in the SOC group, with values of 43–87.9% versus 24.4–82.4%. Likewise, the percentage of wound area reduction in studies compared to placebo was referenced in one study [32]; this outcome showed a greater wound area reduction in the UAW debridement group ($69.4 \pm 23.2\%$) than the placebo group ($59.6 \pm 24.9\%$).

Regarding the level of evidence and the degree of recommendation of the included studies, all were controlled and randomized clinical trials, with a level of evidence 1b and degree of recommendation A. In 2/8 and 4/8 of the included studies, there were a high risk of bias in the blinding of results and of participants and/or professionals, respectively. There was a medium risk of bias in the allocation concealment in 7/8 studies and a low risk of bias in the random sequence in 7/8 studies. In general, in all studies, there was an unclear or low risk of bias in some of the items, mainly due to lack of information. Despite all studies being randomized clinical trials, the high risk of bias in the blinding of patients and professionals, together with the lack of information in most of the studies, limits the conclusions of this review with meta-analysis. The great difficulty in blinding patients and professionals when applying this type of instrumentalized technique should be emphasized.

To our knowledge, this study is the first systematic review with meta-analysis to assess the effect of UAW debridement on healing rates, time to healing, and wound area reduction in patients with DFUs. Therefore, it is not possible to establish comparisons with other similar previous studies.

A factor to consider regarding the literature search is the restriction of the included publications to English. The main limitation of this systematic review with meta-analysis is the small sample size of the RCTs included, which limits the generalizability of the results. Another important limitation is heterogeneity between the different RCTs, in terms of the clinical characteristics of the DFUs included (depth, infection, or ischemia), study follow-up time, time of application, and frequency of application associated with the type of ultrasound used (contact or non-contact). Finally, the lack of certain information in the studies is another limitation in evaluating some variables since it prevents the inclusion of some studies in our meta-analysis. Having this data could increase the information provided by this systematic review with meta-analysis.

Further clinical trials with low risk of bias, using control groups, with clear randomization and blinding of results could help clarify our conclusions. In addition, it is recommended to calculate the sample size of each treatment group and standardize the follow-up period of the study, the clinical characteristics of the DFUs included, and to establish a protocol about application time and frequency of UAW debridement.

5. Conclusions

Compared with placebo (sham device) and SOC, UAW debridement shows higher healing rates, a greater percentage of wound area reduction, and similar healing times in patients with DFUs, but greater quality evidence is needed to confirm these findings. UAW debridement could be an effective alternative when traditional debridement techniques are not available or are contraindicated for use. Limitations of this systematic review with meta-analysis include the small sample sizes and wide heterogeneity among RCTs in terms of clinical characteristics of DFUs, study follow-up time, application time and application frequency associated with the type of ultrasound used.

6. References

1. Apelqvist, J.; Bakker, K.; van Houtum, W.H.; Schaper, N.C. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008, 24 (Suppl. 1), S181–S187. [CrossRef] [PubMed]
2. van Netten, J.J.; Bus, S.A.; Apelqvist, J.; Lipsky, B.A.; Hinchliffe, R.J.; Game, F.; Rayman, G.; Lazzarini, P.A.; Forsythe, R.O.; Peters, E.J.G.; et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020, 36 (Suppl. 1), e3268. [CrossRef] [PubMed]
3. Armstrong, D.G.; Boulton, A.J.M.; Bus, S.A. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N. Engl. J. Med.* 2017, 376, 2367–2375. [CrossRef] [PubMed]
4. Rogers, L.C.; Andros, G.; Caporusso, J.; Harkless, L.B.; Mills, J.L.; Armstrong, D.G. Toe and flow: Essential components and structure of the amputation prevention team. *J. Vasc. Surg.* 2010, 52 (Suppl. 3), 23S–27S. [CrossRef]

5. Noor, S.; Zubair, M.; Ahmad, J. Diabetic foot ulcer—A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2015, 9, 192–199. [CrossRef]
6. Schaper, N.C.; van Netten, J.J.; Apelqvist, J.; Bus, S.A.; Hinchliffe, R.J.; Lipsky, B.A.; Board, I.E. Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020, 36 (Suppl. 1), e3266. [CrossRef]
7. Rayman, G.; Vas, P.; Dhataria, K.; Driver, V.; Hartemann, A.; Londahl, M.; Piaggese, A.; Apelqvist, J.; Attinger, C.; Game, F. Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020, 36 (Suppl. 1), e3283. [CrossRef]
8. Hingorani, A.; Lamuraglia, G.M.; Henke, P.; Meissner, M.H.; Loretz, L.; Zinszer, K.M.; Driver, V.R.; Frykberg, R.; Carman, T.L.; Marston, W.; et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J. Vasc. Surg.* 2016, 63, 3S–21S. [CrossRef]
9. Lázaro-Martínez, J.L.; Álvaro-Afonso, F.J.; Ahluwaila, R.; Baker, N.; Ríos-Ruh, J.; Rivera-San Martín, G.; Van Acker, K. Debridement and the Diabetic Foot. 2019. Available online: <https://www.d-foot.org/images/Debridement.pdf>
10. Hinchliffe, R.J.; Forsythe, R.O.; Apelqvist, J.; Boyko, E.J.; Fitridge, R.; Hong, J.P.; Katsanos, K.; Mills, J.L.; Nikol, S.; Reekers, J.; et al. Guidelines on diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with a foot ulcer and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020, 36 (Suppl. 1), e3276. [CrossRef]
11. Elraiyah, T.; Domecq, J.P.; Prutsky, G.; Tsapas, A.; Nabhan, M.; Frykberg, R.G.; Hasan, R.; Firwana, B.; Prokop, L.J.; Murad, M.H. A systematic review and meta-analysis of débridement methods for chronic diabetic foot ulcers. *J. Vasc. Surg.* 2016, 63, 37S–45S. [CrossRef]
12. Driver, V.R.; Yao, M.; Miller, C.J. Noncontact low-frequency ultrasound therapy in the treatment of chronic wounds: A meta-analysis. *Wound Repair Regen.* 2011, 19, 475–480. [CrossRef] [PubMed]

13. Kotronis, G.; Vas, P.R.J. Ultrasound Devices to Treat Chronic Wounds: The Current Level of Evidence. *Int. J. Low. Extrem. Wounds* 2020, 19, 341–349. [CrossRef]
14. Kavros, S.J.; Miller, J.L.; Hanna, S.W. Treatment of ischemic wounds with noncontact, low-frequency ultrasound: The Mayo clinic experience, 2004–2006. *Adv. Skin Wound Care* 2007, 20, 221–226. [CrossRef] [PubMed]
15. Herberger, K.; Franzke, N.; Blome, C.; Kirsten, N.; Augustin, M. Efficacy, Tolerability and Patient Benefit of Ultrasound-Assisted Wound Treatment versus Surgical Debridement: A Randomized Clinical Study. *Dermatology* 2011, 222, 244–249. [CrossRef] [PubMed]
16. Chang, Y.-J.R.; Perry, J.; Cross, K. Low-Frequency Ultrasound Debridement in Chronic Wound Healing: A Systematic Review of Current Evidence. *Plast. Surg.* 2017, 25, 21–26. [CrossRef]
17. Swanson, T.; Lázaro-Martínez, J.L.; Braumann, C.; Kirchhoff, J.-B.; Gaechter, B.; van Acker, K. Ultrasonic-assisted wound debridement: Report from a closed panel meeting. *J. Wound Care* 2020, 29, 128–135. [CrossRef]
18. Stanisic, M.M.; Provo, B.J.; Larson, D.L.; Kloth, L.C. Wound debridement with 25 kHz ultrasound. *Adv. Skin Wound Care* 2005, 18, 484–490. [CrossRef]
19. Voigt, J.; Wendelken, M.; Driver, V.; Alvarez, O.M. Low-frequency ultrasound (20–40 kHz) as an Adjunctive Therapy for Chronic Wound Healing: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis of Eight Randomized Controlled Trials. *Int. J. Low. Extrem. Wounds* 2011, 10, 190–199. [CrossRef]
20. Amini, S.; ShojaeFard, A.; Annabestani, Z.; Hammami, M.; Shaiganmhr, Z.; Larijani, B.; Mohseni, S.; Afshani, H.R.; Rad, M.A.; Reza, M.-T.M. Low-Frequency Ultrasound Debridement in Patients with Diabetic Foot Ulcers and Osteomyelitis. *Wounds* 2013, 25, 193–198.
21. Lázaro-Martínez, J.L.; Álvaro-Afonso, F.J.; García-Álvarez, Y.; Molines-Barroso, R.J.; García-Morales, E.; Sevillano-Fernández, D. Ultrasound-assisted debridement of neuroischaemic diabetic foot ulcers, clinical and microbiological effects: A case series. *J. Wound Care* 2018, 27, 278–286. [CrossRef]

22. Lázaro-Martínez, J.L.; Álvaro-Afonso, F.J.; Sevillano-Fernández, D.; García-Álvarez, Y.; Sanz-Corbalan, I.; García-Morales, E. Cellular Proliferation, Dermal Repair, and Microbiological Effectiveness of Ultrasound-Assisted Wound Debridement (UAW) Versus Standard Wound Treatment in Complicated Diabetic Foot Ulcers (DFU): An Open-Label Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 4032. [CrossRef] [PubMed]
23. Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G. TPG Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009, 6, e1000097. [CrossRef] [PubMed]
24. Higgins, J.P.T.; Altman, D.G.; Gøtzsche, P.C.; Jüni, P.; Moher, D.; Oxman, A.D.; Savovic', J.; Schulz, K.F.; Weeks, L.; Sterne, J.A.C. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011, 343, 1–9. [CrossRef]
25. Guyatt, G.H.; Oxman, A.D.; Vist, G.E.; Kunz, R.; Falck-Ytter, Y.; Alonso-Coello, P.; Schünemann, H.J. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Chin. J. Evid.-Based Med.* 2008, 336, 924–926. [CrossRef] [PubMed]
26. Higgins, J.P.T.; Thompson, S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.* 2002, 21, 1539–1558. [CrossRef]
27. Ennis, W.J.; Formann, P.; Mozen, N.; Massey, J.; Conner-Kerr, T.; Meneses, P.; Group, M.U.D.F.S. Ultrasound therapy for recalcitrant diabetic foot ulcers: Results of a randomized, double-blind, controlled, multicenter study. *Ostomy Wound Manag.* 2005, 51, 12.
28. Yao, M.; Hasturk, H.; Kantarci, A.; Gu, G.; Garcia-Lavin, S.; Fabbi, M.; Park, N.; Hayashi, H.; Attala, K.; French, M.A.; et al. A pilot study evaluating non-contact low-frequency ultrasound and underlying molecular mechanism on diabetic foot ulcers. *Int. Wound J.* 2014, 11, 586–593. [CrossRef]
29. Bajpai, A.; Nadkarni, S.; Neidrauer, M.; Weingarten, M.S.; Lewin, P.A.; Spiller, K.L. Effects of Non-thermal, Non-cavitation Ultrasound Exposure on Human Diabetic Ulcer Healing and Inflammatory Gene Expression in a Pilot Study. *Ultrasound Med. Biol.* 2018, 44, 2043–2049. [CrossRef]

30. Kyrillos, F.; Albehairy, A.; Roshdi, M.; Elkashef, W.; Tarshoby, M. Ultrasound versus sharp wound debridement in healing of recalcitrant neuropathic diabetic foot ulcers: Clinical and pathological study. *Diabetologia* 2018, 61, S6.
31. Michailidis, L.; Bergin, S.M.; Haines, T.P.; Williams, C.M. Healing rates in diabetes-related foot ulcers using low frequency ultrasonic debridement versus non-surgical sharps debridement: A randomised controlled trial. *BMC Res. Notes* 2018, 11, 732. [CrossRef]
32. Rastogi, A.; Bhansali, A.; Ramachandran, S. Efficacy and Safety of Low-Frequency, Noncontact Airborne Ultrasound Therapy (Glybetac) For Neuropathic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Double-Blind, Sham-Control Study. *Int. J. Low. Extrem. Wounds* 2019, 18, 81–88. [CrossRef] [PubMed]
33. Wagner, F. The Dysvascular Foot: A System for Diagnosis and Treatment. *Foot Ankle Int.* 1981, 2, 64–122. [CrossRef] [PubMed]
34. Armstrong, D.G.; Lavery, L.A.; Harkless, L.B. Validation of a Diabetic Wound Classification System. The contribution of depth, infection and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998, 21, 855–859. [CrossRef] [PubMed]

5.3. RESULTADOS PRINCIPALES DEL EFECTO CLÍNICO DEL DESBRIDAMIENTO POR ULTRASONIDOS DE BAJA FRECUENCIA EN ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO

5.3.1. Artículo 3. Clinical effects of weekly versus and biweekly low-frequency ultrasound debridement and standard of wound care in patients with diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial.

Citation: Flores-Escobar S, García-Álvarez Y, Álvaro-Afonso FJ, López-Moral M, García-Madrid M, Lázaro-Martínez JL. Clinical effects of weekly versus and biweekly low-frequency ultrasound debridement and standard of wound care in patients with diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. DOI: Pendiente de publicación.

Abstract

Aims: To evaluate clinical effects of weekly (UD/week) and biweekly (UD/2-weeks) low-frequency ultrasound debridement on wound healing, healing time, wound area, granulation tissue, and transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂) in patients with diabetic foot ulcers (DFUs), compared to the standard of care (SoC).

Methods: A randomized clinical trial was conducted involving 30 patients with DFUs who received either UD/week (n=10), UD/2-weeks (n=11), or SoC (n=9) every week over a 12-week treatment period.

Results: Healing rates were 70% in the UD/week, 54.4% in the UD/2-weeks, and 33.3% in the SoC. The healing times were 11 (IQR 7–19) weeks for UD/week, 18 (IQR 15–36) weeks for the SoC, and 24.5 (IQR 16–30) weeks for the UD/2-weeks group. Wound area was reduced by 87.5±18.5% in the UD/week, 68.6±26.2% in the UD/2-weeks, and 38.9 ± 16.6% in the SoC. Wollina wound scores were 7 (IQR 6–7) in the UD/week, 7 (IQR 6.5–7) in the UD/2-weeks, and 4 (IQR 3–6) in the SoC.

Conclusions: UD/week showed no significantly higher healing rates than the UD/2-weeks and SoC but experienced significantly shorter healing time and a significantly greater percentage of wound area reduction than the UD/2-week and SoC. Wollina wound score was significantly higher for the UD/week compared to the SoC.

Keywords: Debridement; diabetic foot ulcer; local wound care; low-frequency ultrasound debridement.

1. Introduction

Diabetic foot ulcers (DFUs) are among the most serious complications associated with diabetes mellitus (DM) (1). DFUs significantly reduce quality of life, increase morbidity and mortality risk, and impose a substantial economic burden on healthcare resources (2). Around 19–34% of individuals with diabetes will develop a DFU at least once in their lifetime, potentially resulting in a diabetic foot infection in over half of the cases. Diabetic foot infections are the most common DM-related complication and can lead to lower limb amputation (3,4). Further, patients suffering from DFUs show a 5-year mortality rate of 30%, which escalates to 70% if a major lower limb amputation has been performed (5,6).

The standard of care (SoC) for patients with DFUs requires a multifaceted approach, encompassing infection control, usage of pressure off-loading devices, PAD management strategies, local wound care, diabetes metabolic regulation, and treatment of comorbidities (7). Local wound care should always be provided to encourage wound healing and prevent complications. In recent years, significant advances have been made in the development of new technologies and therapies for local wound care. To structure local chronic wound care, a group of multidisciplinary experts developed the M (Moisture Balance), O (Oxygen Balance), I (Infection Control), S (Supporting Strategies), T (Tissue Management) concept (8).

Debridement, a critical aspect of local wound care consisting of removing both viable and non-viable wound components, is essential for tissue management. Components include necrotic tissues, slough, biofilms, microorganisms, and foreign materials, all currently removed from the wound bed. The primary goal of this technique is to minimize the presence of microbial and non-microbial components using the most effective methods with minimal side effects to optimize healing and prevent infections (9). The International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) identifies sharp and surgical debridement as the gold standard for local DFUs treatment (10). However, these debridement methods require specific clinical skills due to the potential for extensive wound bed damage with bone, joint tissue, or ligament exposure. Furthermore, they are not recommended for patients with poor vascular status or wounds with poorly controlled pain (11,12).

In areas that cannot be selectively debrided, such as tendons and nearby delicate structures, or when the wound size does not reduce by 50% after 4 weeks of standard treatment, advanced therapies like low-frequency contact ultrasound debridement (LFCUD) are recommended (13).

LFCUD generates sound waves that are transmitted through a fluid medium to the wound surface. It is here that the effects of micro-streaming and cavitation occur. Cavitation refers to the formation and oscillation of gas microbubbles in a fluid medium. When this phenomenon happens, microbubbles undergo various process of expansion, contraction, and implosion. This sequence aids in the removal of non-viable tissue, the disruption of biofilms, and the destruction of bacterial walls, ultimately decreasing the bacterial load on the wound surface. In a similar vein, micro-streaming involves the flow of interstitial fluids prompted by the vibration of the ultrasound device. Surprisingly, this effect alters cell membrane permeability and second messenger activity, leading to increased protein and collagen synthesis, mast cell degranulation, and augmented growth factor production. These factors ultimately contribute to neo-angiogenesis and fibroblast stimulation of the wound bed (14–16).

Previous studies have demonstrated a positive impact of LFCUD on healing rates, significant reduction of wound area, bacterial load, and healing time of wounds (17–19). Nevertheless, the differing effects of LFCUD on DFUs when applied weekly or biweekly have not yet been examined. Therefore, building upon previous findings, this study aims to conduct an intention-to-treat analysis to assess the clinical effects of weekly and fortnightly LFCUD on wound healing, healing time, and wound area in patients with DFUs. Additionally, the impacts on wound bed granulation tissue, pain, and transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂) will be evaluated.

2. Materials and Methods

2.1. Study design

We conducted an open-label, randomized, and controlled parallel clinical trial featuring three treatment arms, involving 30 patients with DFUs who were admitted to the specialized diabetic foot unit from April 2021 to October 2023. The study protocol received approval from the local Ethics Committee of the Hospital Clínico San Carlos,

Madrid, Spain (protocol code [C.P.-C.I. 20/738-EC_P], approval date [14/12/2020]), and is registered in ClinicalTrial.gov (Registration no.: NCT04716790).

2.2. Participants

The inclusion criteria required patients to be over 18 years old with type 1 or 2 diabetes, an HbA1c value $\leq 10\%$ (85.8 mmol/mol) within the 3 months preceding the study, and the presence of DFUs with a duration of 1–24 months and a wound area of 1–30 cm² at the time of inclusion. Wound stages, as per the University of Texas Wound Classification System, needed to fall within categories IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, or IID. As per the IWGDF/Infectious Diseases Society of America (IDSA) Classification, the presence or severity of infection needed to be defined as grade 1 (uninfected), grade 2 (mild infection), or grade 3 (moderate infection) (20,21). Additional eligibility criteria comprised an ankle-brachial index (ABI) > 0.9 or ABI ≤ 0.9 with Toe-Brachial Index (TBI) > 0.7 , or TBI ≤ 0.7 , and an ankle systolic blood pressure (ASBP) ≥ 70 mmHg, or toe systolic blood pressure (TSBP) ≥ 50 mmHg (22).

Patients were excluded from the study if they were diagnosed with critical limb ischemia (22), had a life expectancy of less than 6 months, or had a clinical suspicion of diabetic foot osteomyelitis. Additionally, women who were pregnant or lactating, along with patients diagnosed with hepatitis or human immunodeficiency virus (HIV) infection, or other local/systemic conditions that could impair tissue repair were also excluded.

2.3. Clinical assessment

At baseline, the clinical characteristics of patients enrolled in the study were consistently assessed by the same clinician (S.F.-E.). From the patient's medical records, we recorded renal, cardiovascular, and retinopathy statuses, as well as hypertension, hypercholesterolemia, and smoking history, along with any previous ulcerations or amputations. We collected data related to the type and average duration of diabetes, along with glucose levels and glycated hemoglobin values from the most recent blood test.

A neurological assessment was conducted using a Horwell biothesiometer (METEDA S.r.l., San Benedetto del Tronto, Italy) and a Semmes-Weinstein 5.07/10g monofilament (Novalab Iberica, Spain). Patients who failed to feel one of the two tests were diagnosed with diabetic neuropathy (23). Vascular screening was based on distal pulse palpation, ABI, TBI, and TcPO₂. Brachial systolic blood pressure and ASBP were evaluated using an 8-MHz manual Doppler (Huntleigh Healthcare Ltd, Cardiff, UK). TSBP was measured by digital plethysmography (Systoe, Atys Medical, Madrid, Spain) and TcPO₂ using the TCM4 measuring device (Radiometer, Copenhagen, Denmark) (22). PAD was diagnosed if the patient exhibited an absence of distal pulses and an ABI < 0.9. For patients with an ABI > 1.3 (indicating arterial calcification), PAD was considered if TBI < 0.7 and TcPO₂ < 30 mmHg (24).

In this study, DFUs were graded using the University of Texas Wound System (20) and SINBAD classifications (25). DFU conditions were assessed based on location, duration of wound evolution, type of tissue presents on the wound bed, volume of wound exudate, peri-wound skin conditions, and wound area, respectively. Wound areas were measured using digital planimetry with a Visitrak device (Smith & Nephew, Hull, UK).

2.4. Intervention

All patients who fulfilled the inclusion criteria were randomly assigned to one of three treatment groups. Patients in the control group were managed solely with SoC in the management of DFUs. On the other hand, patients in the weekly low-frequency ultrasound debridement group (UD/week) and the biweekly low-frequency ultrasound debridement group (UD/2-weeks) received ultrasound debridement (UD) additionally to SoC, applied weekly and fortnightly, respectively.

Participants were monitored during a 12-week treatment period, which entailed one visit per week, or until the wounds healed. Following the 12-week treatment period, patients underwent a 6-month follow-up to record wound healing progress. During each visit, we observed the DFUs after debridement, considering the wound bed tissue, wound exudate levels, condition of the peri-wound skin, and wound area. We utilized sterile saline weekly to cleanse all wounds before evaluation.

All patients received a SoC for DFU management in line with the IWGDF guidelines (7). This care incorporated careful, sharp debridement of tissue carried out with scalpel, limited to instances where peri-wound skin exhibited callus and maceration. Additionally, we used moist wound dressings for wound care, off-loading devices, and controlled infections as necessary. The chosen off-loading devices varied with wound location, deploying a heel relief post-surgical shoe for rearfoot wounds, a removable knee-high device for forefoot and midfoot plantar wounds, and a post-surgical shoe for all other wounds. For infection control, patients presenting with mild or moderate infection received empirical antibiotics during the treatment period in line with IWGDF/ IDSA guideline recommendations (21), pending the availability of deep tissue culture results. Upon obtaining the tissue culture results, we adjusted the antibiotic treatment in consideration of the cultured bacteria.

2.4.1 Low-frequency contact ultrasound debridement (LFCUD)

Patients in the UD/week group received LFCUD every week for a 6-week treatment period, whereas those in the UD/2-weeks group received LFCUD at weeks 0, 2, 4, and 6 of the follow-up. After the 6-week treatment period, DFUs were managed following the standard of wound care previously described.

In both the UD/week and UD/2-weeks groups, the LFCUD of DFUs was carried out using a Sonoca 185 contact device (Söring GmbH, Germany) in the same room and by the same experienced clinician, who has more than 5 years of experience handling the UD device. The LFCUD system includes a handpiece equipped with various sonotrodes (double ball, hoof, and spatula) that generate a low-frequency ultrasound at 25 kHz. The chosen sonotrode depends on the wound depth, the wound edges, and the type of tissue on the wound bed. The technique used with the sonotrodes involved sliding with rotation and milling. The sonotrode would come into contact with the wound, removing and lifting unwanted tissue mechanically with the help of the technique and instrument. The equipment settings were as follows: the saline flow rate (irrigation) was adjusted to 60%, the ultrasound intensity (amplitude) was set to 40%, and the treatment time was 20 seconds per cm² (26).

2.5 Outcome measures

2.5.1 Primary outcomes

The primary outcome measures included, first, wound healing, defined as complete epithelialization of the DFUs, confirmed at least 2 weeks after wound closure (1). Second was the time to healing, which is defined as the time from the day of ulcer inclusion in the study to wound healing, measured in weeks. The third measure was the percentage of wound area reduction, calculated by comparing the wound area at week zero to the wound area at week 12.

2.5.1 Secondary outcomes

The secondary outcome measures included the presence, quality, and consistency of wound bed granulation tissue, assessed using a validated wound scoring system known as the Wollina wound score, with scores ranging from a minimum of zero to a maximum of 7 (27). Another secondary outcome was the variation in TcPO₂ value between week 0 and week 12, intended to evaluate the effect of the LFCUD on this microvascular test. Additionally, during each visit, patient pain was assessed and scored using a numerical pain rating scale from zero to 10, where zero meant the absence of pain, and 10 represented maximum pain (28).

2.6 Blinding and randomization

The randomization process was executed using a simple randomization model with numbers randomly generated by the Epidat version 4.1 software package (Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, Spain). Patients were randomized into three treatment groups by a researcher who was unaware of the participants' identities. Regarding blinding, none of the participants, care providers, or outcome adjudicators were privy to the interventions post-assignment.

2.7 Statistical analysis

All statistical analyses were conducted using the software package, SPSS version 25.0 (IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 25.0. Armonk, NY, USA: IBM Corp.).

Qualitative variables were described using frequency distributions and percentages. To identify differences in categorical variables, the chi-square test for independent samples or the McNemar test for related samples was performed.

The assumption of normality for all continuous variables was confirmed using the Shapiro-Wilk test. Variables with a normal distribution (Shapiro-Wilk test with $p \geq 0.05$) were reported as means and standard deviations (SD), whereas non-normally distributed variables (Shapiro-Wilk test with $p < 0.05$) were reported as medians and interquartile ranges (IQR). To compare normally distributed quantitative variables for independent samples, the Student's t-test and the analysis of variance test were performed. In the case of non-normally distributed variables, the Wilcoxon-Mann Whitney test and the Kruskal-Wallis test for independent samples, as well as the Wilcoxon test for related samples, were implemented.

Additionally, a survival analysis was executed to examine the time required for DFUs to heal during the follow-up period. Differences in survival between the treatment groups were assessed using the log-rank test and demonstrated via Kaplan-Meier curves. Statistical significance was established at $p < 0.05$ with a 95% confidence interval.

2.7.1 Sample size

The sample size was calculated to include 20 patients per treatment group, ensuring a statistical power of 80%, an α level of 0.05, a β level of 0.2, and an anticipated drop-out rate of 20% using the GRANMO Sample Size Calculator version 7.12 Online (Municipal Institute of Medical Research, Barcelona, Spain). The study is presently in the recruitment process. However, it has been decided that a preliminary phase will be conducted with a sample size that is half of what was initially planned.

3. Results

This study started in April 2021 and the follow-up period ended in October 2023, during which time forty-three patients were selected as potential participants, of whom 30 were included in the study. These individuals were randomly assigned to one of three different treatment groups: the control group ($n = 9$), UD/week group ($n = 10$), and the UD/2-weeks group ($n = 11$). A flow diagram of the course of the study can be found in Figure

1. The demographic characteristics, diabetic and foot complications, along with the vascular status of patients at baseline and the characteristics of DFUs of participants included in each treatment group are summarized in Table 1. Upon comparing the data, we noted no significant differences between the treatment groups concerning diabetic complications, location, and properties of the ulcers.

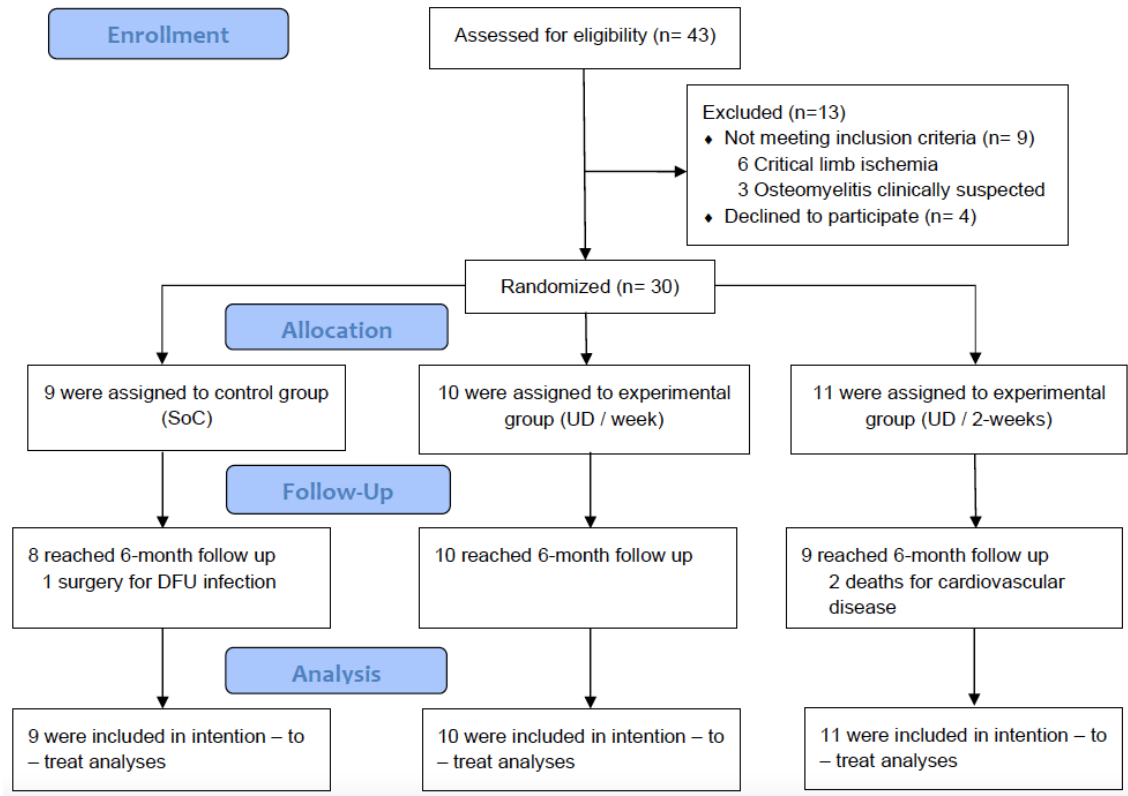


Figure 1. Study flow diagram.

In the analysis of outcome measures for the three treatment groups, we noted the following results after a 6-month follow-up: the healing rates of DFUs were higher in the UD/week group (seven patients [70%]) compared to the UD/2-weeks group (five patients [54.4%]) and the control group (three patients [33.3%]). However, no significant differences were observed between the groups ($p = 0.27$). Regarding the healing time, the survival analysis of the time to healing of DFUs showed significantly different survival curves when assessing the probability of wound healing. This was confirmed by the log-rank test ($p = 0.036$), as displayed in the Kaplan-Meier curves of the different study groups (Figure 2). The time to healing was less in the UD/week group, with a median of 11 (IQR 7–19) weeks, compared to 24.5 (IQR 16–30) weeks in the UD/2-weeks group, and 18 (IQR 15–36) weeks in the control group.

N (30 patients)		Control (n = 9)	UD / week (n = 10)	UD / 2-weeks (n = 11)	P-value 95% CI
Male, n (%)		8 (88.9)	9 (90)	11 (100)	.535
Female, n (%)		1 (11.1)	1 (10)	0 (0)	
Age, mean ± SD (years)		66.2 ± 9.4	71.2 ± 8.6	72.6 ± 13.9	.426
Body Mass Index, mean ± SD		29.3 ± 3.1	29.2 ± 5.2	26.7 ± 2.9	.256
Type 1 Diabetes, n (%)		1 (11.1)	0 (0)	2 (18.2)	.379
Type 2 Diabetes, n (%)		8 (88.9)	10 (100)	9 (81.8)	
Diabetes mellitus (years), mean ± SD		20.4 ± 12.5	17.9 ± 9.4	19.7 ± 9.5	.861
Glycaemia (mg/dL), mean ± SD		133.8 ± 24.4	151.1 ± 31.8	141.5 ± 25.8	.407
Glycated hemoglobin (%), mean ± SD		6.9 ± 1.8	7.4 ± 1.4	6.8 ± 0.5	.320
Cardiovascular disease, n (%)		8 (88.9)	6 (60)	6 (54.5)	.231
Retinopathy, n (%)		5 (55.6)	3 (30)	2 (18.2)	.203
Renal disease, n (%)		4 (44.9)	1 (10)	6 (54.5)	.090
Hypertension, n (%)		8 (88.9)	8 (80)	10 (90.9)	.743
Hypercholesterolemia, n (%)		8 (88.9)	9 (90)	7 (63.6)	.233
Smoking status	Never, n (%)	4 (44.4)	3 (30)	5 (45.5)	.407
	Current, n (%)	2 (22.2)	3 (30)	0 (0)	
	Former, n (%)	3 (33.3)	4 (40)	6 (54.5)	
Previous Ulceration, n (%)		7 (77.8)	10 (100)	10 (90.9)	.270
Previous Amputation, n (%)		5 (55.6)	6 (60)	3 (27.3)	.264
Neuropathy, n (%)		9 (100)	9 (90)	11 (100)	.355
Presence of distal pulses, n (%)		5 (55.6)	5 (50)	6 (54.5)	.966
Ankle-Brachial Pressure Index, mean ± SD		0.99 ± 0.4	0.96 ± 0.3	0.98 ± 0.3	.981
Toe-Brachial Pressure Index, mean ± SD		0.52 ± 0.1	0.67 ± 0.2	0.59 ± 0.2	.330
TcPO ₂ (mmHg), mean ± SD		35.2 ± 13	30.1 ± 8.5	35.9 ± 9.8	.375
Peripheral arterial disease, n (%)		4 (44.4)	5 (50)	5 (45.5)	.966
Wound location	Forefoot, n (%)	4 (44.4)	2 (20)	1 (9.1)	.359
	Midfoot, n (%)	1 (11.1)	2 (20)	4 (36.4)	
	Rearfoot, n (%)	4 (44.4)	6 (60)	6 (54.5)	
Texas grade and stage	IA, n (%)	4 (44.4)	5 (50)	5 (45.5)	.894
	IB, n (%)	1 (11.1)	0 (0)	1 (9.1)	
	IC, n (%)	4 (44.4)	5 (50)	5 (45.5)	

SINBAD Score System, median (IQR)		3 (3-4.5)	3 (3-4)	4 (4-4)	.162
Time wound evolution (weeks), median (IQR)		21 (11-40)	11.5 (5.5-36.5)	52 (18-80)	.071
Off-loading device	Post-surgical, n (%)	5 (55.6)	4 (40)	3 (27.3)	.594
	Heel relief post-surgical, n (%)	2 (22.2)	1 (10)	2 (22.2)	
	Removable Knee-high, n (%)	2 (22.2)	5 (50)	6 (54.5)	
Wound area (cm ²), median (IQR)		3.4 (2.8-7.2)	3.6 (1.5-7.3)	2.1 (1.5-6.3)	.304
Wollina Wound Score, median (IQR)		3 (2.5-5)	3 (1.75-4)	3 (2-4)	.550
Numerical Pain Scale, median (IQR)		0 (0-6.5)	3 (0-5.25)	3 (0-6)	.891
Peri-wound skin	Healthy, n (%)	3 (33.3)	0 (0)	0 (0)	.052
	Macerated, n (%)	3 (33.3)	7 (70)	5 (45.4)	
	Hyper-keratosis, n (%)	3 (33.3)	3 (30)	6 (54.5)	
Wound exudate levels	Low, n (%)	6 (66.7)	5 (50)	7 (63.6)	.927
	Medium, n (%)	1 (11.1)	2 (20)	1 (9.1)	
	High, n (%)	2 (22.2)	3 (30)	3 (22.2)	
Tissue types on the wound bed	Granulated, n (%)	2 (22.2)	2 (20)	2 (18.2)	.924
	Hyper-granulated, n (%)	2 (22.2)	2 (20)	2 (18.2)	
	Slough, n (%)	4 (44.4)	4 (40)	3 (27.3)	
	Granulated - Slough, n (%)	1 (11.1)	2 (20)	4 (36.4)	

Table 1. Baseline characteristics of the patients and the DFUs. Abbreviation: UD, ultrasound debridement; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; CI, confidence interval; TcPO₂, transcutaneous oxygen pressure.

Moreover, after the 12-week treatment period, the UD/week group exhibited a larger percentage of wound area reduction ($87.5 \pm 18.5\%$) as compared to the UD/2-week group ($68.6 \pm 26.2\%$) and the control group ($38.9 \pm 16.6\%$). Significant differences were observed between these groups ($p = 0.014$). Wollina wound scores also improved; the median score in the UD/week group was 7 (IQR 6–7), in the UD/2-week group it was 7 (IQR 6.5–7), and in the control group, it was 4 (IQR 3–6). Notably, significant differences were detected amongst the different treatment groups ($p = 0.002$). As for the TcPO₂ values at week 12, no significant differences were noted, with the UD/week, UD/2-week,

and control groups having values of 34 ± 10 , 41.7 ± 9.9 , and 34 ± 12.3 mmHg respectively ($p = 0.237$). The numerical pain rating scale showed a decrease in the study groups. It was 0 (0 for all patients) in the UD/week group, 0 (0 for all patients) in the UD/2-week group, and 1 (IQR 0–4.75) in the control group. Despite this decrease, no statistically significant differences were found among these groups ($p = 0.20$).

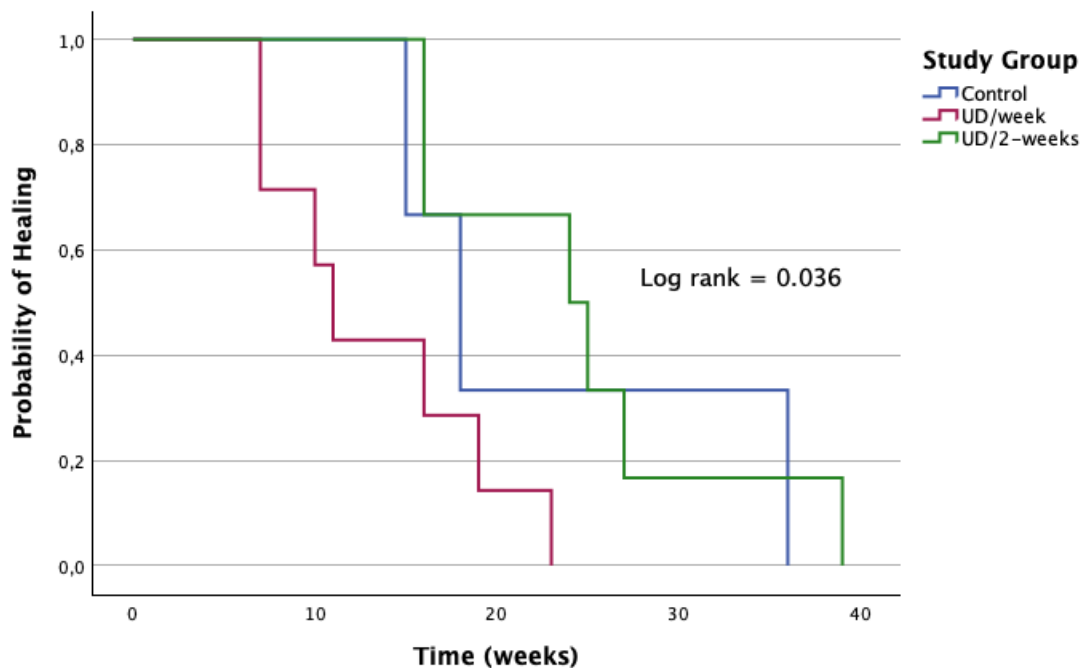


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves. Time to the healing of DFUs by study group.

Table 2 presents the outcome measures derived from a comparison of the treatment groups two-by-two after a 12-week treatment period. Statistically significant differences were observed in terms of both healing time and wound area reduction percentages; these differences were seen when comparing the UD/week to the UD/2-weeks), with p-values of 0.022 and 0.04 respectively, indicating favor towards the once-weekly group. Additionally, higher values were observed both for the Wollina wound score ($p = 0.004$ for the UD/week group and $p = 0.004$ for the UD/2-weeks group) and the percentage of wound area reduction ($p = 0.005$ for the UD/week group and $p = 0.058$ for UD/2-weeks group) in both the once-weekly and bi-weekly treatment groups compared to the control group.

N (19 patients)	Control (n = 9)	UD / week (n = 10)	P-value 95% CI
Healing, n (%)	3 (33.3)	7 (70)	.110
Time to Healing (weeks), median (IQR)	18 (15-36)	11 (7-19)	.267
Wound Area Reduction (%), mean \pm SD	38.9 \pm 16.6	87.5 \pm 18.5	.005*
Wollina Wound Score, median (IQR)	4 (3-6)	7 (6-7)	.004*
Numerical Pain Score, median (IQR)	1 (0-4.75)	0 (0-0)	.083
TcpO ₂ (mmHg), mean \pm SD	34 \pm 12.3	34 \pm 10	.500
N (20 patients)	Control (n = 9)	UD / 2-weeks (n = 11)	P-value 95% CI
Healing, n (%)	3 (33.3)	6 (54.4)	.343
Time to Healing (weeks), median (IQR)	18 (15-36)	24.5 (16-30)	.714
Wound Area Reduction (%), mean \pm SD	38.9 \pm 16.6	68.6 \pm 26.2	.058
Wollina Wound Score, median (IQR)	4 (3-6)	7 (6.5-7)	.004*
Numerical Pain Score, median (IQR)	1 (0-4.75)	0 (0-0)	.167
TcpO ₂ (mmHg), mean \pm SD	34 \pm 12.3	41.7 \pm 9.9	.088
N (21 patients)	UD / week (n = 10)	UD / 2-weeks (n = 11)	P-value 95% CI
Healing, n (%)	7 (70)	6 (54.4)	.466
Time to Healing (weeks), median (IQR)	11 (7-19)	24.5 (16-30)	.022*
Wound Area Reduction (%), mean \pm SD	87.5 \pm 18.5	68.6 \pm 26.2	.040*
Wollina Wound Score, median (IQR)	7 (6-7)	7 (6.5-7)	.842
Numerical Pain Score, median (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0)	.720
TcpO ₂ (mmHg), mean \pm SD	34 \pm 10	41.7 \pm 9.9	.057

Table 2. Analysis of outcome measures in two-by-two groups. Abbreviation: UD, ultrasound debridement; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; CI, confidence interval. * $p < 0.05$ indicates statistical significance.

Table 3 presents the outcome variables for each treatment group at the onset (week 0) and the conclusion of the treatment phase (week 12). The results reveal statistically significant disparities in the UD/week and UAW/2-week groups, but not in the control group.

Outcome measures (n = 9)	Control		P-value 95% CI
	Week 0	Week 12	
Wound area (cm ²), median (IQR)	3.4 (2.8-7.2)	1.6 (0.6-3.2)	.109
Wollina Wound Score, median (IQR)	3 (2.5-5)	4 (3-6)	.320
Numerical Pain Score, median (IQR)	0 (0-6.5)	1 (0-4.75)	.257
TcpO ₂ (mmHg), mean ± SD	35.2 ± 13	34 ± 12.3	.327
Outcome measures (n = 10)	UD/ week		P-value 95% CI
	Week 0	Week 12	
Wound area (cm ²), median (IQR)	3.6 (1.5-7.3)	0.1 (0-1.1)	.005*
Wollina Wound Score, median (IQR)	3 (1.75-4)	7 (6-7)	.005*
Numerical Pain Score, median (IQR)	3 (0-5.25)	0 (0-0)	.027*
TcpO ₂ (mmHg), mean ± SD	30.1 ± 8.5	34 ± 10	.017*
Outcome measures (n = 11)	UD / 2-weeks		P-value 95% CI
	Week 0	Week 12	
Wound area (cm ²), median (IQR)	2.1 (1.5-6.3)	0.4 (0.3-5)	.005*
Wollina Wound Score, median (IQR)	3 (2-4)	7 (6.5-7)	.007*
Numerical Pain Score, median (IQR)	3 (0-6)	0 (0-0)	.027*
TcpO ₂ (mmHg), mean ± SD	35.9 ± 9.8	41.7 ± 9.9	< .001*

Table 3. Analysis of outcome measures intragroup. Abbreviation: UD, ultrasound debridement; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; CI, confidence interval. *p < 0.05 indicates statistical significance.

4. Discussion

In comparing the three study groups, our primary results indicate that after a 6-month follow-up, the healing rates were 70% in the UD/week group, 54.4% in the UD/2-weeks group, and 33.3% in the SoC group; however, no significant differences were found between the study groups ($p = 0.27$). Similarly, Amini et al. (29) conducted a randomized clinical trial (RCT) involving 40 patients, reporting no differences in healing rates between ultrasound therapy (60%) and SoC (55%) in treating DFUs. Likewise, Lázaro-Martínez et al. (18) found no significant differences in healing rates between the UD group (85.1%) and SoC (83%) in a RCT involving 51 patients with neuroischaemic DFUs. Nevertheless, recent meta-analyses from Liu et al. (30) and Chen et al. (19) identified statistically significant differences in DFUs healing rates when comparing UD versus standard wound care. As for time to healing, our survival analysis of the healing time for DFU revealed significantly distinct survival curves upon probability analysis of wound healing using the log-rank test ($p = 0.036$). The UD/week group required the least amount of healing time, with a median time of 11 (IQR 7–19) weeks, followed by the control group with a median time of 18 (IQR 7–19) weeks, and the UD/2-weeks group, with a median time of 24.5 (IQR 16–30) weeks. In fact, Liu et al. (30) reported a significant difference in healing time for DFUs while comparing ultrasound's effect with SoC. Regarding the outcome measures evaluated after a 12-week treatment period in our study, the percentage of wound area reduction was significantly higher in the ultrasound groups (UD/week [$87.5 \pm 18.5\%$] and UD/2-weeks [$68.6 \pm 26.2\%$]) compared to the SoC group ($[38.9 \pm 16.6\%]$, $p = 0.014$), echoing the findings of previously published meta-analyses (17,30).

Wollina wound scores also improved across all treatment groups, with significant differences observed between them ($p = 0.002$). This contrasts with the findings from Lázaro-Martínez et al.'s RCT (18), which did not reveal any statistically significant differences between UD and sharp debridement. As far as we know, our RCT is the first to assess the impact of LFCUD on TcPO₂ values and pain measured on a numerical rating scale. TcPO₂ values at week 12 increased in the ultrasound groups (UD/week [34 ± 10 mmHg] and UD/2-weeks [41.7 ± 9.9 mmHg]) but not in the control group (34 ± 12.3 mmHg). However, there were no reported differences between groups ($p = 0.237$). In terms of the numerical pain rating scale, it decreased in the UD/week group (0 [0-0]) and

UD/2-weeks group (0 [0-0]), but not in the control group (1[0-4.75]), though no statistically significant differences were found between them ($p = 0.20$).

When comparing the treatment groups two-by-two, it was observed that there were no significant differences between the ultrasound groups (UD/week and UD/2-weeks) and the control group concerning healing time. However, significant differences emerged when the ultrasound groups (UD/week and UD/2-weeks) were compared with each other, favoring the UD/week group (11 [7–19] weeks vs. 24.5 [16-30], $p = 0.022$). Regarding the percentage of wound area reduction, the UD/week group showed a significantly higher percentage ($87.5 \pm 18.5\%$) compared to both the control group ($38.9 \pm 16.6\%$, $p = 0.005$) and the UD/2-weeks group ($68.6 \pm 26.2\%$, $p = 0.040$). However, no significant difference was noted when comparing the UD/2-weeks group vs. the control group ($68.6 \pm 26.2\%$ vs. $38.9 \pm 16.6\%$, $p = 0.058$).

As for the Wollina wound score, both the UD/week group and the UD/2-weeks group, with median scores of 7 (IQR 6–7) and 7 (IQR 6.5–7) respectively, showed enhanced granulation tissue formation compared to the control group with a median of 4 (IQR 3–6), yielding statistically significant differences ($p = 0.004$). This outcome can be attributed to the effect of LFCUD on cell proliferation, which induces a significant augmentation of collagen and fibroblasts at the wound site, compared to the SoC (18). However, no remarkable differences were observed in the Wollina wound scores when comparing the ultrasound groups.

Upon comparing both the TcPO₂ values and the numerical pain rating scale between the three groups (UD/week, UD/2-weeks, and the control group), the results did not show any statistical differentiation (Table 2). As the first RCT to examine the clinical effect of weekly and biweekly LFCUD in patients with DFUs, it is not feasible to establish comparisons with other similar studies conducted in the past.

Finally, when analyzing intragroup outcomes at baseline and the end of this RCT, it was observed that in the control group, there was a reduction in the wound area and an increase in the Wollina wound score. Similar results were obtained in terms of the numerical pain rating scale and TcPO₂ values, with no statistical differences observed between week 0 and week 12 of the study. However, in both the UD/week group and UD/2-weeks group, there was a significant decrease in the wound area and the numerical pain rating scale, as

well as a significant increase in the Wollina wound score and TcPO₂ values (Table 3). The higher TcPO₂ values can be explained by the effect of LFCUD on the increased production of growth factors, and enhanced proliferation of endothelial cells, and cytokines. This results in an increased density of microvessels and thus neo-angiogenesis, as previous studies have shown (16,18,31).

The primary limitations of this RCT were its small sample size and the lack of blinding among participants and care providers, which might introduce bias in the outcome of the varying treatments. As previously discussed, this is the first RCT to evaluate the comparative clinical impacts of weekly versus fortnightly LFCUD administration and SoC in patients suffering from DFUs over a 6-month tracking period. Moreover, this research suggests that weekly LFCUD could serve as an effective alternative to sharp debridement (SoC) when it is contraindicated or unavailable for patient use. To solidify our conclusions, future studies should involve larger sample sizes and blind treatments for investigators, and, where possible, patients. Further consideration should also be given to assessing the cost-effectiveness of both treatments.

5. Conclusion

After a 6-month follow-up, patients in the UD/week group demonstrated higher healing rates than those in the UD/2-weeks and SoC groups, although no significant differences were observed between the groups. However, the time to healing of DFUs was notably shorter in the UD/week group than in the UD/2-weeks and SoC groups. Following the 12-week treatment period, the wound area reduction percentage was greater in the UD/week group than in the UD/2-weeks and control groups, with significant differences between the study groups. Furthermore, concerning the Wollina wound score, a significantly higher score was observed when comparing the UD/week group versus the SoC group. However, similar scores were observed when comparing the UD/week group to the UD/2-weeks group, with no significant differences noted between them. Both the numerical pain rating scale and TcPO₂ showed no significant changes when comparing the UD/week group to the UD/2-weeks group and the SoC group. Nevertheless, significant differences were detected when comparing the numerical pain rating scale score and TcPO₂ values within the UD/week group and the UD/2-weeks group at baseline and at the end of the study.

6. References

1. van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Chen P, Chuter V, Fitridge R, et al. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;(April):1–6.
2. American Diabetes Association. 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl. 1):S203–15.
3. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med.* 2017;376:2367–75.
4. Skrepnek GH, Mills JL, Lavery LA, Armstrong DG. Health care service and outcomes among an estimated 6.7 million ambulatory care diabetic foot cases in the U.S. *Diabetes Care.* 2017;40(7):936–42.
5. Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest editorial: Are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? *Int Wound J.* 2007;4(4):286–7.
6. Armstrong DG, Tan T, Boulton A, Bus S. Diabetic Foot Ulcers: A Review. *JAMA.* 2023;330(1):62–75.
7. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(Suppl 1):e3266.
8. Dissemond J, Chadwick P, Weir D, Alves P, Isoherranen K, Lázaro Martínez JL, et al. M.O.I.S.T. Concept for the Local Therapy of Chronic Wounds: An International Update. *Int J Low Extrem Wounds.* 2024;0(0).
9. Mayer DO, Tettelbach W, Ciprandi G, Downie F, Hampton J, Hodgson H, et al. Best practice for wound debridement. *J Wound Care.* 2024;33(6):S1–32.
10. Chen P, Vilorio NC, Dhatariya K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3644.
11. Lázaro-Martínez JL, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, Molines-Barroso RJ, García-Morales E, Sevillano-Fernández D. Ultrasound-assisted debridement of neuroischaemic diabetic foot ulcers, clinical and microbiological effects: a case series. *J Wound Care.* 2018;27(5):278–86.

12. Hingorani A, Lamuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg.* 2016;63(2):3S-21S.
13. Steed DL, Attinger C, Brem H, Colaizzi T, Crossland M, Franz M, et al. Guidelines for the prevention of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen.* 2008;16(2):169–74.
14. Kavros SJ, Coronado R. Diagnostic and Therapeutic Ultrasound on Venous and Arterial Ulcers: A Focused Review. *Adv Skin Wound Care.* 2018;31(2):55–65.
15. Chang Y-JR, Perry J, Cross K. Low-Frequency Ultrasound Debridement in Chronic Wound Healing: A Systematic Review of Current Evidence. *Plast Surg.* 2017;25(1):21–6.
16. Swanson T, Lázaro-Martínez JL, Braumann C, Kirchhoff J-B, Gaechter B, van Acker K. Ultrasonic-assisted wound debridement: report from a closed panel meeting. *J Wound Care.* 2020;29(2):128–35.
17. Flores-Escobar S, Álvaro-Afonso FJ, García-álvarez Y, López-Moral M, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E. Ultrasound-Assisted Wound (UAW) Debridement in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(7):1911.
18. Lázaro-Martínez JL, Álvaro-Afonso FJ, Sevillano-Fernández D, García-Álvarez Y, Sanz-Corbalan I, García-Morales E. Cellular Proliferation, Dermal Repair, and Microbiological Effectiveness of Ultrasound-Assisted Wound Debridement (UAW) Versus Standard Wound Treatment in Complicated Diabetic Foot Ulcers (DFU): An Open-Label Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2020;9(12):1–13.
19. Chen H, Xiao T, Zhang L, Liu N, Liang X, Li T, et al. Effect of ultrasound-supported wound debridement in subjects with diabetic foot ulcers : A meta-analysis. *Int Wound J.* 2023;20(7):2618–25.
20. Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Srisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Classification of foot ulcers in people with diabetes: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;e3645.

21. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. IWGDF/IDSA Guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;1–23.
22. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with a foot ulcer and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(Suppl 1):e3276.
23. Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Sue Kirkman M, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: A report of the task force of the foot care interest group of the American diabetes association, with endorsement by the American association of clinical endocrinologists. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1679–85.
24. Fitridge R, Chuter V, Mills J, Hinchliffe R, Azuma N, Behrendt CA, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes and a foot ulcer. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;(e3686).
25. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, et al. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(S1):1–8.
26. Butcher G, Pinnuck L. Wound bed preparation: Ultrasonic-assisted debridement. *Br J Nurs.* 2013;22(6):S37–43.
27. Wollina U, Schmidt W-D, Krönert C, Nelskamp C, Scheibe A, Fassler D. Some Effects of a Topical Collagen-Based Matrix on the Microcirculation and Wound Healing in Patients With Chronic Venous Leg Ulcers: Preliminary Observations. *Int J Low Extrem Wounds.* 2005;4:214–24.
28. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: A systematic literature review. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41(6):1073–93.
29. Amini S, ShojaeeFard A, Annabestani Z, Hammami M, Shaiganmhr Z, Larijani B, et al. Low-Frequency Ultrasound Debridement in Patients with Diabetic Foot Ulcers and Osteomyelitis. *Wounds.* 2013;25(7):193–8.

30. Liu E, Hu X, Zhang W, Xiao W, Shen Y, Luo Y, et al. Efficacy and safety of ultrasound-assisted wound debridement in the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15(1393251).
31. Driver VR, Yao M, Miller CJ. Noncontact low-frequency ultrasound therapy in the treatment of chronic wounds: A meta-analysis. *Wound Repair Regen*. 2011;19(4):475–80.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN INTEGRADORA

El objetivo principal de la presente tesis doctoral fue dilucidar el efecto sobre la cicatrización de las úlceras de pie diabético de las distintas frecuencias de aplicación del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia, ya sea semanal o cada dos semanas, en comparación con el tratamiento convencional. Tanto el artículo 2, mostrado a texto completo en el apartado 5.2, como el artículo 3, que actualmente se encuentra en proceso de publicación, van a dar respuesta al objetivo principal y a los objetivos secundarios:

1. Evaluar el tiempo de cicatrización de las úlceras de pie diabético, comparando el desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia, aplicado semanalmente o cada dos semanas y el tratamiento convencional.
2. Determinar las diferencias en la reducción del área de las úlceras de pie diabético según la frecuencia de aplicación del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia (semanal o cada dos semanas) o el tratamiento convencional.
3. Analizar el impacto sobre el tejido de granulación de la aplicación del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia semanalmente, cada dos semanas o del tratamiento convencional.
4. Demostrar si la aplicación de la terapia con ultrasonidos de baja frecuencia en su modalidad semanal o cada dos semanas genera un aumento de la presión transcutánea de oxígeno ($TcPO_2$), en comparación con el tratamiento convencional.
5. Valorar la evolución del dolor con la aplicación semanal del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia y compararlo con el dolor que desencadena la aplicación cada dos semanas y el tratamiento convencional.

Concretamente el artículo 2, nos permitió revisar de forma sistemática la bibliografía y sacar conclusiones sobre el nivel de evidencia disponible acerca del efecto del desbridamiento con UBF sobre la cicatrización, los tiempos de cicatrización y la reducción del área de la úlcera en pacientes con UPD.

Por otro lado, el artículo 1 disponible a texto completo en el apartado 5.1, al tratarse de un capítulo de un libro hizo posible realizar de manera detallada y estructurada una revisión bibliográfica referente al desbridamiento con UBF en UPD, proporcionando una perspectiva basada en la evidencia disponible de los aspectos fundamentales que permiten comprender su importancia en el manejo local de las úlceras.

Tanto en el apartado de publicaciones como en la actual discusión integradora, los artículos se han descrito en el siguiente orden, con el fin de hacer más sencilla su comprensión y mejorar la fluidez de su lectura:

1. *Low-Frequency Contact Ultrasonic Debridement in Diabetic Foot Ulcer.*
2. *Ultrasound-Assisted Wound (UAW) Debridement in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysis*
3. *Clinical effects of weekly versus and biweekly low-frequency ultrasound debridement and standard of wound care in patients with diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial.* Pendiente de publicación.

Otro artículo publicado durante el desarrollo de esta tesis doctoral aborda el tema de la contaminación ambiental en el entorno clínico tras la aplicación del desbridamiento con UBF, no se ha incluido en el compendio de publicaciones de la presente tesis por no ajustarse a la unidad temática, pero puede consultarse a texto completo en el Anexo 6 (apartado 9.6 Anexo 6: Otras publicaciones). Es un aspecto poco estudiado hasta el momento, pero de gran importancia tanto para el paciente como para el profesional que realiza el desbridamiento con UBF, implica el uso de un sistema de aspiración principalmente en UPD de etiología neuropática, con el fin de reducir la contaminación ambiental generada en el entorno durante el procedimiento.

La revisión sistemática con metanálisis publicada en el artículo 2 (115), fue hasta el momento de su publicación, la primera revisión sistemática con metanálisis que había evaluado el efecto del desbridamiento con UBF en las tasas de cicatrización, el tiempo de cicatrización y la reducción del área de la úlcera en pacientes con UPD. En esta publicación se incluyeron 8 ECAs, que compararon el desbridamiento con UBF frente a un grupo control, incluyendo en este grupo al desbridamiento estándar (5 ECAs) y al placebo (3 ECAs), el cual consistió en la aplicación del desbridamiento con un dispositivo simulado.

En cuanto a las tasas de cicatrización, se observó que a pesar de ser mayores en los pacientes en los que se aplicó el desbridamiento con UBF, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas que apoyaran la superioridad de los ultrasonidos frente a los otros grupos de tratamiento, a pesar de la baja heterogeneidad observada ($I^2=33\%$), este hallazgo pudo asociarse por un lado al pequeño tamaño muestral y por otro a los diferentes tiempos de seguimiento que presentaron los estudios incluidos.

Con relación a los tiempos de cicatrización, estos fueron similares en los dos grupos de tratamiento, el tiempo de cicatrización fue de $14,25 \pm 10,10$ semanas para el grupo de ultrasonidos, mientras que en el grupo control fue de $13,38 \pm 1,99$ semanas, no observándose significación estadística entre grupos ($p=0.87$), estos resultados pueden ser debidos a la variabilidad de UPD incluidas, ya que el tiempo de cicatrización va a variar en función de profundidad de la úlcera y de la presencia o no de isquemia o de infección.

De la misma forma que ocurrió con las tasas de cicatrización, el porcentaje de reducción del área de la úlcera fue mayor en los pacientes sometidos al desbridamiento con UBF ($74,58 \pm 19,21\%$), en comparación con el grupo control ($56,86 \pm 25,09\%$), sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre ellos ($p=0,24$). La ausencia de significación estadística puede explicarse por la existencia de una amplia diversidad tanto en el tiempo de aplicación del desbridamiento con UBF, como en la frecuencia de los desbridamientos, esto se debe al uso de dispositivos de UBF de diferentes modalidades (UBF de contacto o sin contacto).

Respecto al nivel de evidencia y el grado de recomendación de los estudios incluidos, todos fueron ECAs, con un nivel de evidencia 1b y un grado de recomendación A. En 7/8 estudios hubo un riesgo medio de sesgo en la ocultación de la asignación y en 7/8 estudios se observó un riesgo bajo de sesgo en la secuencia aleatoria, además en 2/8 y 4/8 de los estudios incluidos, hubo un alto riesgo de sesgo en el cegamiento de los resultados y de los participantes y/o profesionales, respectivamente. En líneas generales, en todos los estudios hubo un riesgo de sesgo poco claro o bajo en algunos de los ítems, principalmente debido a la falta de información. A pesar de que todos los estudios eran ECAs, el alto riesgo de sesgo en el cegamiento de pacientes y profesionales, junto con la falta de información en la mayoría de los estudios, limita las conclusiones de esta revisión con metanálisis, aun así, se debe destacar la gran dificultad para cegar a pacientes y profesionales cuando se aplica este tipo de técnica instrumentalizada.

Hasta el momento de la publicación de esta revisión sistemática con metanálisis acerca del desbridamiento con UBF en UPD no se había llevado a cabo ningún estudio de características similares, sin embargo, *Liu et al.* (116) recientemente han publicado una revisión sistemática con metanálisis incluyendo 11 ECAs. En este reciente estudio se observaron resultados similares a los expuestos anteriormente como parte del artículo 2 (115), pero en este caso obteniendo diferencias estadísticamente significativas que apoyan la superioridad de los ultrasonidos frente al grupo control con respecto a la tasa de cicatrización, tiempo de cicatrización y área de la úlcera. Las diferencias en la significación estadística entre el metanálisis del artículo 2 (115) y el de *Liu et al.* (116) puede ser consecuencia del aumento en el número de ECAs incluidos.

Por lo tanto, los resultados del Artículo 2 (115), justifican la necesidad de realizar investigaciones de alta calidad, como ECAs que nos aporten evidencia sólida sobre la eficacia del desbridamiento con UBF sobre las tasas de cicatrización, el tiempo de cicatrización y el porcentaje de reducción del área de las UPD.

El artículo 3, que actualmente se encuentra en proceso de publicación y va a dar respuesta al objetivo principal de la presente tesis evaluó los efectos clínicos del desbridamiento con UBF en dos modalidades, por un lado la aplicación semanal (UBF/semanal) y por otro lado la aplicación cada dos semanas (UBF/2-semanas), sobre la cicatrización, el tiempo de cicatrización, el área de la úlcera, el tejido de granulación del lecho de la úlcera y la presión transcutánea de oxígeno (TcPO₂) en pacientes con UPD, en comparación con el tratamiento estándar de la herida (grupo control).

Mediante un análisis por intención de tratar, el presente ECA comparó tres grupos de tratamiento, el grupo UBF/semanal (n=10), el grupo UBF/2-semanas (n=11) y el grupo control (n=9). Al comparar las tasas de cicatrización de los diferentes grupos de tratamiento tras 6 meses de seguimiento, se observó que la tasa de cicatrización para el grupo UBF/semanal fue del 70%, para el grupo de UBF/2-semanas fue del 54,4% y para el grupo control fue de 33,3%, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0,27$). Estos hallazgos son similares a los observados por *Amini et al.* (117) en su ECA sobre 40 pacientes con UPD, en el que no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de cicatrización entre el desbridamiento con UBF (60%) y el tratamiento estándar (55%). Del mismo modo, *Lázaro-Martínez et al.* (118) tampoco hallaron diferencias significativas en la tasa de

cicatrización entre el grupo de UBF (85,1%) y el de tratamiento estándar (83%) en el ECA en el que participaron 51 pacientes con UPD de etiología neuroisquémica.

En cuanto al tiempo de cicatrización, el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier reveló diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de tratamiento, confirmadas mediante test de log-rank ($p=0,036$). El grupo UBF/semanal fue el que requirió menos tiempo de cicatrización, con una mediana de tiempo de 11 (RI 7-19) semanas, seguido del grupo de control, con una mediana de tiempo de 18 (RI 7-19) semanas, y del grupo UBF/2-semanas, con una mediana de tiempo de 24,5 (RI 16-30) semanas. Resultados similares fueron los observados por *Ennis et al.* (119) en un ECA que incluyó 55 pacientes, pero a diferencia de nuestro estudio en este caso se comparó el desbridamiento con UBF frente al placebo (dispositivo simulado) obteniendo un tiempo de cicatrización medio de $9,12 \pm 0,58$ semanas y de $11,74 \pm 0,22$ semanas, respectivamente ($p<0.01$). En la misma línea, *Lázaro-Martínez et al.* (118) en su ECA observaron un tiempo de cicatrización significativamente más corto ($p=0,04$) en el grupo de UBF (9.7 ± 3.8 semanas) que en el grupo de tratamiento estándar (14.8 ± 12.3 semanas).

En lo relativo a las medidas de resultado evaluadas a las 12 semanas de tratamiento, el porcentaje de reducción del área de la úlcera fue significativamente mayor ($p=0,014$) en el grupo de UBF/semanal con una reducción del $87,5 \pm 18,5\%$, seguida del grupo de UBF/2-semanas con una reducción del $68,6 \pm 26,2\%$ y del grupo control con una reducción del $38,9 \pm 16,6\%$, estos hallazgos coinciden con los encontrados en la revisión sistemática con metanálisis del artículo 2 (115) y la más reciente de *Liu et al.* (116), en las cuales se detectaron diferencias significativas en la reducción del área de la úlcera a favor del desbridamiento con UBF.

La presencia, calidad y consistencia del tejido de granulación del lecho de las UPD, se valoró mediante un sistema de puntuación de heridas llamado Wollina, con puntuaciones que oscilaban entre 0 y 7 (120). En nuestro ECA, la puntuación en la escala Wollina aumentó significativamente a las 12 semanas en los tres grupos de tratamiento ($p=0,002$), obteniendo una mediana de puntuaciones de 7 (RI 6–7) para el grupo UBF/semanal, de 7 (RI 6,5–7) para el grupo UBF/2-semanas y de 4 (RI 3–6) para el grupo control. Estos resultados contrastan con los hallazgos del ECA de *Lázaro-Martínez et al.* (118) donde no

se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de UBF y el grupo de desbridamiento estándar en cuanto a la puntuación de la escala Wollina.

Por otro lado, hasta donde sabemos, este ECA es el primero en evaluar el impacto del desbridamiento con UBF sobre los valores de TcPO₂ y el dolor, valorado mediante una escala numérica de 0 a 10. Los valores de TcPO₂ aumentaron tanto en el grupo de UBF/semanal con un valor 34 ± 10 mmHg, como en el grupo de UBF/2-semanas con un valor de $41,7 \pm 9,9$ mmHg, pero esto no ocurrió en el grupo de control donde el valor fue de $34 \pm 12,3$ mmHg, pese a ello, no se observaron diferencias significativas tras las 12 semanas de seguimiento al comparar los tres grupos de estudio ($p=0,237$). Respecto a la escala numérica del dolor, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,20$), el dolor disminuyó completamente en el grupo de UBF/semanal y en el de UBF/2-semanas alcanzando una puntuación de 0 en todos los pacientes, sin embargo, en el grupo control la mediana de puntuación fue de 1 (RI 0-4,75).

En el artículo 3 además de realizar un análisis comparativo entre los 3 grupos de tratamiento, se realizó una comparación entre los grupos de estudio dos a dos y un análisis intragrupo, comparando los datos obtenidos al inicio y al final del estudio. Al valorar los grupos de tratamiento dos a dos, se observó que no había diferencias significativas al comparar los grupos de UBF, ya sea en su aplicación semanal (70%, $p=0,11$) o en su aplicación cada dos semanas (54.4%, $p=0,343$) frente al grupo de control (33.3%) en cuanto a las tasas de cicatrización. Teniendo en cuenta el tiempo de cicatrización de los diferentes grupos de tratamiento, se detecta que a pesar de ser menor en el grupo UBF/semanal (11 [RI 7-19] semanas) que en el grupo control (18 [RI 15-36] semanas), no van a existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p=0,267$), este suceso también ocurre en el caso del grupo UBF/2-semanas, donde el tiempo de cicatrización va a ser mayor que en el grupo control, pero no se van a observar diferencias estadísticamente significativas entre ellos (24,5 [RI 16-30] semanas vs. 18 [RI 15-36] semanas, $p=0,714$). Sin embargo, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,022$) cuando los tiempos de cicatrización de los grupos de UBF (UBF/semanal y UBF/2-semanas) se compararon entre sí, favoreciendo al grupo de aplicación semanal (11 [RI 7-19] semanas) frente al grupo de aplicación cada dos semanas (24,5 [RI 16-30]). Este hallazgo puede explicarse en base al efecto bactericida demostrado por *Lázaro-Martínez et al.* (118) en su ECA, donde se evidenció una disminución estadísticamente significativa de la carga bacteriana presente en las UPD, al comparar el

grupo de UBF en el cual se realizó una aplicación semanal y el desbridamiento estándar, pudiendo obtener una aceleración en el proceso de cicatrización al reducir semanalmente la cantidad de bacterias presentes en la úlcera.

En relación con el porcentaje de reducción del área de la úlcera, el grupo UBF/semanal mostró un porcentaje significativamente mayor ($87,5 \pm 18,5\%$), en comparación tanto con el grupo UBF/2-semanas ($68,6 \pm 26,2\%$, $p=0,040$) como con el grupo control ($38,9 \pm 16,6\%$, $p=0,005$). Por el contrario, al comparar el grupo UBF/2-semanas ($68,6 \pm 26,2\%$) frente al grupo de control ($38,9 \pm 16,6\%$), no se observaron diferencias significativas entre ambos ($p= 0,058$). Respecto a las puntuaciones de la escala Wollina, tanto en el grupo UBF/semanal como en el grupo UBF/2-semanas, con una mediana de puntuaciones de 7 (RI 6–7) y de 7 (RI 6,5-7), respectivamente, se evidenció una mejoría en las características clínicas del tejido de granulación del lecho de la úlcera, en comparación con el grupo control, donde la mediana de puntuación fue de 4 (RI 3-6), lo que arrojó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0,004$). Este resultado se puede atribuir al efecto del desbridamiento con UBF sobre la proliferación celular, el cual induce un aumento significativo de colágeno y fibroblastos en el lecho de la úlcera en comparación con el tratamiento estándar (118). En lo referente a los valores de la TcPO₂ y la escala numérica del dolor, no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos de estudio (UBF/semanal, UBF/2-semanas y grupo control) entre sí.

Por último, al analizar las variables de resultado dentro de cada grupo y comparar los datos obtenidos al inicio (semana 0) y al final del periodo de seguimiento (semana 12), se observó que en el grupo control se produjo, por un lado, una reducción del área de la herida pasando de 3,4 (RI 2,8-7,2) cm en la semana 0 a 1,6 (RI 0,6-3,2) en la semana 12 y un aumento de la puntuación en la escala Wollina pasando de 3 (RI 2,5-5) a 4 (RI 3-6) puntos. Por otro lado, la puntuación de la escala numérica del dolor pasó de ser de 0 (RI 0-6,5) en la semana 0 a 1 (RI 0-4,75) en la semana 12, y en el caso de la TcPO₂, los valores pasaron de ser de $35,2 \pm 13$ mmHg en la semana inicial a $34 \pm 12,3$ mmHg al final del seguimiento. Dentro del grupo control no se observó significación estadística alguna al comparar las diferentes las variables de resultado. Sin embargo, en el grupo UBF/semanal se detectó una disminución significativa del área de la úlcera pasando de ser de 3,6 (RI 1,5-7,3) cm en la semana 0 a 0,1 (RI 0-1,1) cm en la semana 12 ($p=0,005$), algo que

también sucedió en el grupo UBF/2-semanas donde el área de la úlcera redujo de 2,1 (RI 1,5-6,3) cm a 0,4 (RI 0,3-5) cm al final del periodo de seguimiento ($p=0,005$).

Con relación a la puntuación de la escala Wollina se evidenció diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos de UBF con una puntuación en la escala Wollina que aumentó de 3 (RI 1,75-4) a 7 (RI 6-7) puntos en el grupo de UBF/semanal ($p=0,005$) y de 3 (RI 2-4) a 7 (RI 6,5-7) puntos en el grupo UBF/2-semanas ($p=0,007$). En cuanto a la escala numérica del dolor, tanto en el grupo UBF/semanal como en el grupo UBF/2-semanas se observó una disminución significativa, con puntuaciones que pasaron de 3 (RI 0-5,25) y de 3 (RI 0-6) en la semana inicial, hasta 0 al final del seguimiento en todos los pacientes del grupo de UBF ($p=0,027$). De manera similar los valores de la TcPO₂ aumentaron significativamente desde $30,1 \pm 8,5$ mmHg hasta 34 ± 10 mmHg en el caso del grupo de UBF/semanal ($p=0,017$) y desde $35,9 \pm 9,8$ mmHg hasta $41,7 \pm 9,9$ mmHg en el grupo UBF/2-semanas ($p<0,001$). El incremento en los valores de la TcPO₂ puede explicarse por el efecto que genera el desbridamiento con UBF en el aumento de la producción de factores de crecimiento y la proliferación de células endoteliales y citoquinas, esto va a dar lugar a un aumento en la densidad de los vasos de pequeño calibre y, por tanto, de la neoangiogénesis, como han demostrado estudios previos (110,118,121).

Es importante destacar que al tratarse del primer ECA que examina el efecto clínico de la aplicación semanal del desbridamiento con UBF frente a su aplicación cada dos semanas en pacientes con UPD, no es factible establecer comparaciones con otros estudios llevados a cabo anteriormente.

En función de los resultados obtenidos en este ECA, la frecuencia de aplicación semanal del desbridamiento con UBF mostró una tasa de cicatrización mayor, un tiempo de cicatrización más corto y un porcentaje de reducción del área de la úlcera superior a la aplicación de UBF cada dos semanas y al grupo control. Además, la puntuación de la escala Wollina también fue mayor al comparar la aplicación semanal frente al desbridamiento estándar, no obstante, al comparar las diferentes frecuencias de desbridamiento con UBF entre sí se obtuvieron puntuaciones similares. Por lo tanto, ante la posibilidad de realizar un desbridamiento con UBF, se debería optar por elegir la opción semanal, en lugar de la opción cada dos semanas o el desbridamiento estándar. Aun así, las guías del IWGDF no recomiendan el uso del desbridamiento con UBF como sustituto

del desbridamiento cortante, por un lado por el limitado nivel de evidencia existente hasta el momento, y por otro por la ausencia de datos de eficiencia ya que este tipo de desbridamiento requiere de mayores recursos (88).

6.1. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

La principal limitación del artículo 2 (115) es el pequeño tamaño muestral de los ECAs incluidos en la revisión sistemática con metaanálisis, ya que limita la capacidad de generalizar los resultados obtenidos. Otra limitación importante es la heterogeneidad observada entre los diferentes ECAs, con respecto a múltiples factores como son las características clínicas de las UPD incluidas, consecuencia de la falta de estandarización en cuanto a profundidad, infección o isquemia. Otros factores que influyen también en la heterogeneidad de los estudios serían el tiempo de seguimiento, el tiempo y la frecuencia de aplicación de los desbridamientos con UBF, así como el tipo de modalidad de ultrasonidos utilizada (contacto o no contacto). La falta de información en los estudios al evaluar ciertas variables fue otro condicionante, puesto que nos impidió la inclusión en el metaanálisis que se llevó a cabo. Por otro lado, se debe destacar como principal fortaleza de este estudio, que bajo nuestro conocimiento hasta el momento de su publicación era la primera revisión sistemática con metanálisis publicada sobre el desbridamiento con UBF en UPD, pero el alto riesgo de sesgo en el cegamiento de los pacientes y profesionales va a limitar las conclusiones obtenidas de este estudio.

En el artículo 3, pendiente de publicación, las principales limitaciones fueron el pequeño tamaño muestral y la falta de cegamiento tanto de los participantes como de los profesionales sanitarios, lo que podría dar lugar a un sesgo en el resultado de los distintos tratamientos. De igual forma que en el artículo 2, como fortaleza se debe destacar que es el primer ECA que evalúa los efectos clínicos de la aplicación del desbridamiento con UBF semanal frente a su aplicación cada dos semanas y frente al tratamiento estándar en pacientes que presentan UPD, pero además también hay que dar importancia al tiempo de seguimiento del estudio (6 meses), que nos permitió analizar las tasas y tiempos hasta la cicatrización de los diferentes grupos de tratamiento. Esta investigación sugiere que el desbridamiento semanal con UBF podría servir como alternativa eficaz al desbridamiento estándar en aquellos casos en los que el desbridamiento cortante está contraindicado o no está disponible para llevar a cabo.

Respecto a futuras líneas de investigación, la realización de más ensayos clínicos controlados, aleatorizados y con un cegamiento de los profesionales sanitarios y de los pacientes, cuando fuese posible, permitiría disminuir el riesgo de sesgo, y de esta forma ayudaría a clarificar las conclusiones obtenidas en los estudios previos. Además, los estudios futuros deberían incluir muestras de mayor tamaño y estandarizar el periodo de seguimiento del estudio, las características clínicas de las UPD incluidas, así como establecer un protocolo sobre el tiempo de aplicación y la frecuencia del desbridamiento con UBF. Sumado a ello, hasta el momento no se han encontrado datos relacionados con el coste-efectividad de esta terapia, por lo tanto, se recomienda la realización de estudios de eficiencia que nos permitan esclarecer la rentabilidad de este tipo de desbridamiento en base a los efectos sobre la cicatrización de heridas.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. Tanto la frecuencia de aplicación semanal como la aplicación cada dos semanas del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia y el tratamiento convencional, presentan un efecto similar en la cicatrización de las úlceras de pie diabético.
2. El tiempo de cicatrización de las úlceras de pie diabético va a ser menor con la aplicación semanal del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia que con su aplicación cada dos semanas o con el tratamiento convencional.
3. La aplicación semanal del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia resulta más efectiva que la aplicación cada dos semanas y que el tratamiento convencional para lograr una mayor reducción del área de las úlceras de pie diabético.
4. El desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia aplicado semanalmente y cada dos semanas va a favorecer la formación de tejido de granulación de calidad en el lecho de las úlceras de pie diabético, mostrando resultados superiores en comparación con el tratamiento convencional.
5. Los valores de la presión transcutánea de oxígeno tienden a incrementar tanto en los pacientes con úlceras de pie diabético sometidos a la terapia con ultrasonidos de baja frecuencia semanal como en su modalidad cada dos semanas, algo que no sucede con el tratamiento convencional.
6. El dolor en los pacientes se ve reducido independientemente de la frecuencia de la aplicación del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia (semanal o cada dos semanas), a diferencia de lo que ocurre con el tratamiento convencional.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl. 1):S81–90.
2. American Diabetes Association. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl. 1):S20–42.
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119.
4. 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(2765).
5. Parker ED, Lin J, Mahoney T, Ume N, Yang G, Gabbay RA, et al. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2022. *Diabetes Care*. 2024;47(1):26–43.
6. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th edn. Brussels, Belgium; 2021.
7. Lu Y, Wang W, Liu J, Xie M, Liu Q, Li S. Vascular complications of diabetes: A narrative review. *Med (United States)*. 2023;102(40):e35285.
8. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl. 1):S151–67.
9. American Diabetes Association. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl. 1):S231–43.
10. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2S):25–32.
11. Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1077669.
12. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(7):377–90.
13. Crasto W, Patel V, Davies MJ, Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(3):431–55.
14. Lin KY, Hsih WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*. 2021;12(8):1322–5.
15. American Diabetes Association. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl. 1):S219–30.
16. Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic Kidney Disease: An Update. *Med Clin North Am*. 2023;107:689–705.
17. International Diabetes Federation. *Diabetes and Kidney Disease. IDF ATLAS Reports*. Brussels, Belgium; 2023.

18. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2021;18(6):1–9.
19. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl. 1):S179–218.
20. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol.* 2018;14(6):491–509.
21. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic Burden of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Value Heal.* 2018;21(7):881–90.
22. Yun JS, Ko SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2021;123:154838.
23. Paul M, Eggerschwiler A, Meyer G, Studer C, Hürlimann U, Brändle M, et al. Recommendations for early identification of heart failure in patients with diabetes : Consensus statement of the Swiss Society of Endocrinology and Diabetology and the Heart Failure Working Group of the Swiss Society of Cardiology. *Swiss Med Wkly.* 2024;154(10):4000.
24. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(Suppl. 1):S181–7.
25. Blanes JI, Clará A, Lozano F, Alcalá D, Doiz E, Merino R, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de las infecciones en el pie del diabético. *Angiología.* 2012;64(1):31–59.
26. Tuttolomondo A, Maida C, Pinto A. Diabetic foot syndrome: Immune-inflammatory features as possible cardiovascular markers in diabetes. *World J Orthop.* 2015;6(1):62–76.
27. van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Chen P, Chuter V, Fitridge R, et al. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;e3654.
28. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;e3657.
29. Sorber R, Abularrage CJ. Diabetic foot ulcers: Epidemiology and the role of multidisciplinary care teams. *Semin Vasc Surg.* 2021;34(1):47–53.
30. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2017;49(2):106–16.
31. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med.* 2017;376:2367–75.
32. Armstrong DG, Tan T, Boulton A, Bus S. Diabetic Foot Ulcers: A Review. *JAMA.* 2023;330(1):62–75.

33. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. IWGDF/IDSA Guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3687.
34. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):e132–73.
35. Saluja S, Anderson SG, Hambleton I, Shoo H, Livingston M, Jude EB, et al. Foot ulceration and its association with mortality in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2020;37(2):211–8.
36. Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, Conte MS, Padula W V., Bus SA. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res.* 2020;13(1):16.
37. Chen L, Sun S, Gao Y, Ran X. Global mortality of diabetic foot ulcer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes, Obes Metab.* 2023;25(1):36–45.
38. Waibel FWA, Uçkay I, Soldevila-Boixader L, Sydler C, Gariani K. Current knowledge of morbidities and direct costs related to diabetic foot disorders: a literature review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;14:1323315.
39. Struijs JN, Baan CA, Schellevis FG, Westert GP, Van Den Bos GAM. Comorbidity in patients with diabetes mellitus: Impact on medical health care utilization. *BMC Health Serv Res.* 2006;6:84.
40. Seghieri C, Ferrè F, Foresi E, Borghini A. Healthcare costs of diabetic foot disease in Italy: estimates for event and state costs. *Eur J Heal Econ.* 2023;24(2):169–77.
41. Prompers L, Huijberts M, Schaper N, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia.* 2008;51(10):1826–34.
42. Tchero H, Kangambega P, Lin L, Mukisi-Mukaza M, Brunet-Houdard S, Briatte C, et al. Cost of diabetic foot in France, Spain, Italy, Germany and United Kingdom: A systematic review. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(2):67–74.
43. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, Evaluation, and Treatment. *Semin Vasc Surg.* 2018;31(2–4):43–8.
44. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(Suppl 1):e3266.
45. van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Game F, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(Suppl 1):e3268.
46. Strand N, Anderson MA, Attanti S, Gill B, Wie C, Dawodu A, et al. Diabetic Neuropathy: Pathophysiology Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2024;28(6):481–7.
47. Cernea S, Raz I. Management of diabetic neuropathy. *Metabolism.* 2021;123:154867.

48. Hicks C, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(10):86.
49. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136–54.
50. Gordois A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The Health Care Costs of Diabetic. *Diabetes Care.* 2003;26:1790–1795.
51. Boulton AJM. Diabetic neuropathy: classification, measurement and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007;14(2):141–5.
52. Callaghan B, Cheng H, Stables C, Smith A, Feldman E. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):521–34.
53. Yavuz DG. Chapter 1 - Classification, risk factors, and clinical presentation diabetic neuropathy. In: Tavakoli M, editor. *Diabetic Neuropathy.* Elsevier; 2022. p. 1–9.
54. Chang MC, Yang S. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review. *Ann Palliat Med.* 2023;12(2):390–8.
55. Boulton A, Armstrong D, Kirsner R, Attinger C, Lavery L, Lipsky B, et al. *Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications.* American Diabetes Association. Arlington, Va; 2018.
56. Feldman E, Callaghan B, Pop-Busui R, Zochodne D, Wright D, Bennett D, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1):42.
57. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28(4):956–62.
58. Soyoye DO, Abiodun OO, Ikem RT, Kolawole BA, Akintomide AO. Diabetes and peripheral artery disease: A review. *World J Diabetes.* 2021;12(6):827–38.
59. Fitridge R, Chuter V, Mills J, Hinchliffe R, Azuma N, Behrendt CA, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes and a foot ulcer. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3686.
60. Rehman ZU, Ram N. Peripheral arterial disease (PAD) in diabetics: diagnosis and management—a narrative review. *J Pak Med Assoc.* 2023;73(3):621–6.
61. Mandaglio-Collados D, Marín F, Rivera-Caravaca JM. Peripheral artery disease: Update on etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc).* 2023;161(8):344–50.
62. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with a foot ulcer and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(Suppl 1):e3276.
63. Elfghi M, Dunne D, Jones J, Gibson I, Flaherty G, McEvoy JW, et al. Mobile health technologies to improve walking distance in people with intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;Issue 2:Art. No.: CD014717.

64. Saenz-Pipaon G, Martinez-Aguilar E, Orbe J, Miqueo-González A, Fernandez-Alonso L, Paramo JA, et al. The Role of Circulating Biomarkers in Peripheral Arterial Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3601.
65. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White J V., Dick F, Fitridge R, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(1):S1-S109.e33.
66. Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circ Res.* 2021;128(12):1818–32.
67. Brownrigg JRW, Schaper NC, Hinchliffe RJ. Diagnosis and assessment of peripheral arterial disease in the diabetic foot. *Diabet Med.* 2015;32(6):738–47.
68. Barnes JA, Eid MA, Creager MA, Goodney PP. Epidemiology and risk of amputation in patients with diabetes mellitus and peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(8):1808–17.
69. Ghirardini F, Martini R. Current Opinion on Diagnosis of Peripheral Artery Disease in Diabetic Patients. *Medicina (B Aires).* 2024;60(7).
70. Álvaro-Afonso FJ, García-Morales E, Molines-Barroso RJ, García-Álvarez Y, Sanz-Corbalán I, Lázaro-Martínez JL. Interobserver reliability of the ankle-brachial index, toe-brachial index and distal pulse palpation in patients with diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2018;15(4):344–7.
71. Armstrong DG, Cohen K, Courric S, Bharara M, Marston W. Diabetic foot ulcers and vascular insufficiency: Our population has changed, but our methods have not. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(6):1591–5.
72. Jais S. Various Types of Wounds That Diabetic Patients Can Develop: A Narrative Review. *Clin Pathol.* 2023;16.
73. Singh CG, Sil A, Sanyal D, Mandal A. Characteristics of Neuropathic, Ischaemic and Neuroischaemic Diabetic Foot Ulcers- A Prospective Cohort Study. *J Clin Diagnostic Res.* 2023;17(4):PC05–8.
74. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, et al. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(Suppl. 1):e3273.
75. Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Srisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3648.
76. Bus SA, Sacco ICN, Monteiro-Soares M, Raspovic A, Paton J, Rasmussen A, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3651.
77. Monteiro-Soares M, Boyko E, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(7):574–600.
78. Yang L, Rong G-C, Wu Q-N. Diabetic foot ulcer: Challenges and future. *World J Diabetes.* 2022;13(12):1014–34.
79. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 2000;8(5):347–52.

80. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: A systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen.* 2003;11(Suppl. 1):S1–28.
81. Leaper DJ, Schultz G, Carville K, Fletcher J, Swanson T, Drake R. Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years? *Int Wound J.* 2012;9(Suppl. 2):1–19.
82. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Wound Bed Preparing in Practice. Londres: MEP Ltd; 2004.
83. Dissemond J, Assenheimer B, Engels P, Gerber V, Kröger K, Kurz P, et al. M.O.I.S.T. – a concept for the topical treatment of chronic wounds. *J Ger Soc Dermatology.* 2017;15(4):443–5.
84. Dissemond J, Chadwick P, Weir D, Alves P, Isoherranen K, Lázaro Martínez JL, et al. M.O.I.S.T. Concept for the Local Therapy of Chronic Wounds: An International Update. *Int J Low Extrem Wounds.* 2024;0(0).
85. Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes Mellitus: New Insights. *Adv Ther.* 2014;31(8):817–36.
86. Tettelbach WH, Cazzell SM, Hubbs B, Jong JLD, Forsyth RA, Reyzelman AM. The influence of adequate debridement and placental-derived allografts on diabetic foot ulcers. *J Wound Care.* 2022;31(9):S16–26.
87. Mayer DO, Tettelbach W, Ciprandi G, Downie F, Hampton J, Hodgson H, et al. Best practice for wound debridement. *J Wound Care.* 2024;33(6):S1–32.
88. Chen P, Vilorio NC, Dhataria K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3644.
89. Lázaro-Martínez JL, Álvaro-Afonso FJ, Ahluwaila R, Baker N, Ríos-Ruh J, Rivera-San Martín G, et al. Debridement and the Diabetic Foot. *D-Foot International*; 2019.
90. Dayya D, O’Neill OJ, Huedo-Medina TB, Habib N, Moore J, Iyer K. Debridement of Diabetic Foot Ulcers. *Adv Wound Care.* 2022;11(12):666–86.
91. Ning P, Liu Y, Kang J, Cao H, Zhang J. Comparison of healing effectiveness of different debridement approaches for diabetic foot ulcers: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Public Heal.* 2023;11(December).
92. Edwards J, Stapley S. Debridement of Diabetic Foot Ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;Issue 1:Art. No.: CD003556.
93. Nube VL, White JM, Brewer K, Veldhoen D, Meler C, Frank G, et al. A Randomized Trial Comparing Weekly With Every Second Week Sharp Debridement in People With Diabetes-Related Foot Ulcers Shows Similar Healing Outcomes: Potential Benefit to Resource Utilization. *Diabetes Care.* 2021;44(12):e203–5.
94. Strohal R, Apelqvist J, Dissemond J, O’Brien J, Piaggese A, Rimdeika R, et al. EWMA Document: Debridement. *J Wound Care.* 2013;22(Suppl. 1):S1–52.

95. Tallis A, Motley TA, Wunderlich RP, Dickerson JE, Waycaster C, Slade HB. Clinical and economic assessment of diabetic foot ulcer debridement with collagenase: Results of a randomized controlled study. *Clin Ther.* 2013;35(11):1805–20.
96. Jiménez J, Agnew P, Mayer P, Clements J, Caporusso J, Lange D, et al. Enzymatic Debridement of Chronic Nonischemic Diabetic Foot Ulcers: Results of a Randomized, Controlled Trial. *Wounds.* 2017;29(5).
97. Patry J, Blanchette V. Enzymatic debridement with collagenase in wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J.* 2017;14(6):1055–65.
98. Molan PC, Betts JA. Clinical usage of honey as a wound dressing: an update. *J Wound Care.* 2004;13(9):353–6.
99. Alam F, Islam MA, Gan SH, Khalil MI. Honey: A potential therapeutic agent for managing diabetic wounds. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2014;(169130):1–16.
100. Tang Y, Chen L, Ran X. Efficacy and Safety of Honey Dressings in the Management of Chronic Wounds: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2024;16(15):2455.
101. Nishijima A, Gosho M, Yoshida R, Yanagibayashi S, Takikawa M, Nishijima J, et al. Effective wound bed preparation using maggot debridement therapy for patients with critical limb ischaemia. *J Wound Care.* 2017;26(8):483–9.
102. Hingorani A, Lamuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg.* 2016;63(2):3S-21S.
103. Lázaro-Martínez JL, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, Molines-Barroso RJ, García-Morales E, Sevillano-Fernández D. Ultrasound-assisted debridement of neuroischaemic diabetic foot ulcers, clinical and microbiological effects: a case series. *J Wound Care.* 2018;27(5):278–86.
104. Murphy CA, Houghton P, Brandys T, Rose G, Bryant D. The effect of 22.5 kHz low-frequency contact ultrasound debridement (LFCUD) on lower extremity wound healing for a vascular surgery population: A randomised controlled trial. *Int Wound J.* 2018;15(3):460–72.
105. Kotronis G, Vas PRJ. Ultrasound Devices to Treat Chronic Wounds: The Current Level of Evidence. *Int J Low Extrem Wounds.* 2020;19(4):341–9.
106. Butcher G, Pinnuck L. Wound bed preparation: Ultrasonic-assisted debridement. *Br J Nurs.* 2013;22(6):S37–43.
107. Braumann C, Lázaro-Martínez J, Schultz G, Swanson T. Söring UAW. *Wounds International.* 2017.
108. Voigt J, Wendelken M, Driver V, Alvarez OM. Low-frequency ultrasound (20-40 kHz) as an Adjunctive Therapy for Chronic Wound Healing: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis of Eight Randomized Controlled Trials. *Int J Low Extrem Wounds.* 2011;10(4):190–9.

109. Swanson T, Hirst C, Salzman S, Frescos N. The influence of technique and type of sonotrode on debridement and patient experience using a low frequency ultrasound contact debridement device; a case series. *Wound Pract Res.* 2023;31(1):19–27.
110. Driver VR, Yao M, Miller CJ. Noncontact low-frequency ultrasound therapy in the treatment of chronic wounds: A meta-analysis. *Wound Repair Regen.* 2011;19(4):475–80.
111. Kataoka Y, Kunimitsu M, Nakagami G, Koudounas S, Weller CD, Sanada H. Effectiveness of ultrasonic debridement on reduction of bacteria and biofilm in patients with chronic wounds: A scoping review. *Int Wound J.* 2021;18(2):176–86.
112. Kamineni S, Huang C. The antibacterial effect of sonication and its potential medical application. *Sicot-J.* 2019;5:19.
113. Madhok BM, Vowden K, Vowden P. New techniques for wound debridement. *Int Wound J.* 2013;10(3):247–51.
114. Flores-Escobar S, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, López-Moral M, García-Madrid M, Lázaro-Martínez JL. Low-Frequency Contact Ultrasonic Debridement in Diabetic Foot Ulcer. In: *Diabetic Foot Ulcers - Pathogenesis, Innovative Treatments and AI Applications.* IntechOpen; 2024.
115. Flores-Escobar S, Álvaro-Afonso FJ, García-álvarez Y, López-Moral M, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E. Ultrasound-Assisted Wound (UAW) Debridement in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(7):1911.
116. Liu E, Hu X, Zhang W, Xiao W, Shen Y, Luo Y, et al. Efficacy and safety of ultrasound-assisted wound debridement in the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15(1393251).
117. Amini S, ShojaeeFard A, Annabestani Z, Hammami M, Shaiganmhr Z, Larijani B, et al. Low-Frequency Ultrasound Debridement in Patients with Diabetic Foot Ulcers and Osteomyelitis. *Wounds.* 2013;25(7):193–8.
118. Lázaro-Martínez JL, Álvaro-Afonso FJ, Sevillano-Fernández D, García-Álvarez Y, Sanz-Corbalan I, García-Morales E. Cellular Proliferation, Dermal Repair, and Microbiological Effectiveness of Ultrasound-Assisted Wound Debridement (UAW) Versus Standard Wound Treatment in Complicated Diabetic Foot Ulcers (DFU): An Open-Label Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2020;9(12):1–13.
119. Ennis WJ, Formann P, Mozen N, Massey J, Conner-Kerr T, Meneses P, et al. Ultrasound therapy for recalcitrant diabetic foot ulcers: Results of a randomized, double-blind, controlled, multicenter study. *Ostomy Wound Manag.* 2005;51(8):12.
120. Wollina U, Schmidt W-D, Krönert C, Nelskamp C, Scheibe A, Fassler D. Some Effects of a Topical Collagen-Based Matrix on the Microcirculation and Wound Healing in Patients With Chronic Venous Leg Ulcers: Preliminary Observations. *Int J Low Extrem Wounds.* 2005;4:214–24.

121. Swanson T, Lázaro-Martínez JL, Braumann C, Kirchhoff J-B, Gaechter B, van Acker K. Ultrasonic-assisted wound debridement: report from a closed panel meeting. *J Wound Care*. 2020;29(2):128–35.
122. Álvaro-Afonso FJ, Flores-Escobar S, Sevillano-Fernández D, García-Álvarez Y, García-Madrid M, Lázaro-Martínez JL. A deeper look at low-frequency contact ultrasonic debridement in the clinical management of patients with diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen*. 2023;31(6):745–51.

ANEXOS

9. ANEXOS

9.1. ANEXO 1: APROBACIÓN CEIC



Dictamen Protocolo Favorable

C.I. 20/738-EC P

14 de diciembre de 2020

CEIm Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIm Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIm Hospital Clínico San Carlos en reunión de Comisión Permanente, acta 12.2/20, ha evaluado la respuesta a las aclaraciones solicitadas con anterioridad al estudio:

Título: "ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO PARA DILUCIDAR LOS EFECTOS DEL DESBRIDAMIENTO CON ULTRASONIDOS DE BAJA FRECUENCIA (UBF), EN PACIENTES CON ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO, EN COMPARACIÓN CON SU TRATAMIENTO CONVENCIONAL"

Código Interno: 20/738-EC_P

Investigadora: YOLANDA GARCÍA ÁLVAREZ de la Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología de la Universidad Complutense de Madrid

Tipo Documento	Versión
Protocolo	Versión 2.0_30 de noviembre de 2020
Hoja Información de Paciente	Versión 2.0

Que en este estudio:

- o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- o Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- o La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- o El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- o Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto.

Lo que firmo en Madrid, a 14 de diciembre de 2020

GARCIA ARENILLAS
MARIA DEL MAR
05250249Q

Firmado digitalmente por
GARCIA ARENILLAS MARIA
DEL MAR - 05250249Q
Fecha: 2020.12.14 13:14:22
+01'00'

Fdo.: Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIm Hospital Clínico San Carlos

9.2. ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO: *“Ensayo clínico aleatorizado para dilucidar los efectos del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia (UBF), en pacientes con úlceras de pie diabético, en comparación con su tratamiento convencional”.* Versión del Protocolo 2.0 de 30 de noviembre de 2020.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Prof^a. Dra. Yolanda García Álvarez
Unidad de Pie Diabético
Clínica Universitaria de Podología
Universidad Complutense Madrid
Madrid (España)

LUGAR: Unidad de Pie Diabético
Clínica Universitaria de Podología
Universidad Complutense de Madrid
Madrid (España)

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, de acuerdo a la legislación vigente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Se ha solicitado su participación en un estudio de investigación porque padece una herida de difícil cicatrización. Este estudio se ha diseñado para dilucidar y evaluar el efecto del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia en úlceras de pie diabético. El desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia es un mecanismo por el cual se retira el tejido de mala calidad presente en el fondo o en los bordes la úlcera y tiene como fin ayudar a la eliminación de tejido desvitalizado y biopelículas, ambas perjudiciales para el proceso de cicatrización.

Antes de decidir si toma parte en este estudio, es importante que lea este documento enteramente y con atención. No dude en hablar del estudio con el personal de su Centro de Salud de referencia o de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid.

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

El objetivo de este estudio es dilucidar el efecto del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia sobre la cicatrización de las úlceras de pie diabético, en comparación con su tratamiento convencional.

El efecto del desbridamiento consiste en la eliminación del tejido no viable que es perjudicial en la cicatrización de las úlceras, con el fin de exponer el tejido sano subyacente.

Participación voluntaria

Debe saber que su participación en este estudio 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/podólogo ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

¿Cómo se va a realizar este estudio?

Si acude a la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid con una herida de difícil cicatrización, el investigador del estudio posiblemente le pregunte si le gustaría participar en este estudio. Si acepta, el investigador del estudio le hará una serie de preguntas sobre su estado de salud en general, y le realizará una serie de pruebas para conocer su estado neurológico y

vascular. Todas las pruebas son no invasivas, y no le ocasionarán molestia alguna. El investigador del estudio examinará su herida y tras una elección al azar usted pasará a formar parte de uno de los tres grupos del estudio.

Se le realizará un desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia, si pertenece al grupo experimental 1 o al 2, o se le aplicará el tratamiento convencional según el protocolo del centro para este tipo de lesiones, si pertenece al grupo control.

En el grupo experimental 1 se realizará el desbridamiento con ultrasonidos con una frecuencia semanal mientras que en el grupo experimental 2 la aplicación de los ultrasonidos será una vez cada dos semanas.

Si pertenece al grupo control recibirá un tratamiento convencional en base al protocolo de la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la UCM. Este protocolo está basado en las recomendaciones de las guías internacionales donde se le aplicarán técnicas de desbridamiento tradicionales, tratamiento local de la herida mediante la utilización de apósitos, tratamiento sistémico si fuera necesario mediante antibióticos e implementación de sistemas de descarga en función de las características de su lesión. La duración del tratamiento convencional será de aproximadamente 20 minutos, 2 o 3 veces por semana, durante 12 semanas. Si su lesión cicatriza antes de este periodo, usted finalizaría el estudio.

Si pertenece al grupo experimental (UBF) recibirá además del tratamiento convencional, un desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia. La duración del tratamiento con ultrasonidos de baja frecuencia será de aproximadamente 30 minutos, una vez por semana o una vez cada 2 semanas, durante 12 semanas. Si su lesión cicatriza antes de este periodo, usted finalizaría el estudio.

En cada visita del estudio, el investigador medirá y fotografiará la herida con el fin de registrar su aspecto y valorar su evolución, además tanto en la visita inicial como en la final se pasará a cada paciente un cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud y una escala numérica de dolor.

¿Cuánto tiempo durará el estudio?

Su participación se limitará a un máximo de 12 semanas, durante las primeras 6 semanas se aplicará el desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia a los pacientes que pertenecen al grupo experimental y el tratamiento convencional a los pacientes que pertenecen al grupo control. En las 6 semanas siguientes se realizará un seguimiento de las heridas con el fin de valorar el tiempo de cicatrización.

¿Qué tendré que hacer?

El investigador del estudio o algún miembro del personal le explicarán en qué consiste el estudio y responderá a cualquier pregunta que desee formular. Si decide participar en este estudio y firma el documento de consentimiento, se someterá a un examen para comprobar si reúne los requisitos para participar en el estudio.

Se realizará la anamnesis (entrevista al paciente para registrar antecedentes médicos personales y medicación habitual) y una exploración médica. Le preguntarán si padece algún síntoma o enfermedad y si está tomando alguna medicación. El investigador del estudio medirá el área de la herida, la fotografiará y registrará las características que se aprecien.

Le pedirán que vuelva cada semana para efectuar la cura de la herida, medir y fotografiarla. Tanto en el grupo experimental como en el grupo control, la frecuencia de las curas de las heridas será de 2 o 3 veces por semana a criterio del investigador principal.

¿Qué riesgos implica mi participación en este estudio?

La participación en este estudio no implica riesgos salvo los propios derivados de la úlcera y su evolución, pero podría aparecer algún efecto no detectado previamente, así como el riesgo de no resolver la úlcera.

¿Qué beneficios implica mi participación en este estudio?

No existen beneficios médicos directos por participar en este estudio. Es posible que los datos obtenidos en este estudio puedan beneficiar en el futuro a pacientes que padecen lesiones de pie diabético.

¿Cuánto me costará participar en este estudio?

Los tratamientos que recibirá en este estudio pueden formar parte del tratamiento habitual de úlceras crónicas de difícil cicatrización. No habrá ningún gasto adicional.

¿Qué pasa si me lesiono durante este estudio?

Si la lesión es consecuencia directa de su participación en este estudio, recibirá el tratamiento médico que el investigador del estudio u otro personal del equipo consideren necesario para su recuperación y sin costo alguno.

¿Qué pasa si decido no participar en este estudio?

Su participación en este estudio es voluntaria. Puede decidir no participar o abandonar el estudio en cualquier momento. No será penalizado ni perderá ninguno de los beneficios a los que tiene derecho como resultado de su decisión.

Si abandona el estudio voluntariamente o es apartado de éste de modo involuntario, es posible que se le pida que vuelva a la Clínica en que se realiza el estudio para someterse a las exploraciones que el investigador considere pertinentes para su seguridad.

El investigador del estudio puede apartarlo del estudio en cualquier momento sin contar con su consentimiento por los siguientes motivos:

- Si considera que es lo mejor para usted.
- Si no puede cumplir todos los requisitos del estudio.
- El estudio puede interrumpirse en cualquier momento por motivos médicos.

Confidencialidad

Todos los datos relativos a usted y a su salud que se recojan durante el transcurso del estudio se gestionarán bajo la confidencialidad más estricta. Durante el tratamiento de datos, su nombre y su información médica personal se sustituirán por un código para que no pueda identificarse a ningún participante individual. La única persona que tendrá acceso a la clave de códigos es el responsable del estudio. De acuerdo con la nueva normativa en protección de datos (Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales), además de los derechos de acceso,

modificación, oposición y supresión de datos también tiene derecho a limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio (Dra. Yolanda García Álvarez, Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid, 91 394 15 35). Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

Compensación económica

Su participación en el estudio es voluntaria. Usted no recibirá ninguna compensación económica por participar en el estudio.

Otra información relevante

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores del estudio lo consideran oportuno.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Si acepta participar en este estudio, recibirá y podrá conservar una copia firmada y fechada del documento de consentimiento.

9.3. ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

Estudio: *“Ensayo clínico aleatorizado para dilucidar los efectos del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia (UBF), en pacientes con úlceras de pie diabético, en comparación con su tratamiento convencional”. Versión del Protocolo 1.0 de 23 de septiembre de 2020.*

No firme este documento de consentimiento a menos que haya tenido la oportunidad de efectuar preguntas y esté satisfecho de todas las respuestas obtenidas.

Si acepta participar en este estudio, recibirá y podrá conservar una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento.

Los datos de los pacientes recogidos en el presente estudio serán manejados por un equipo de investigadores de la Universidad Complutense de Madrid. Estos datos están sometidos a la legislación reguladora por Ley Orgánica 3/2018, de 7 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y por ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Así mismo, la legislación vigente en materia de protección de datos (Ley Orgánica 3/2018), reconoce una serie de derechos a los ciudadanos, como son el derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos personales. El ejercicio de los mismos es personalísimo, y debe, por tanto, ser ejercido directamente por los interesados ante el responsable/titular de los ficheros, lo que significa que usted puede dirigirse a la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid, solicitando información sobre qué datos tienen y cómo los han obtenido (derecho de acceso), la rectificación de los mismos (derecho de rectificación), o en su caso, la cancelación de los datos en sus ficheros (derecho de cancelación). Por último, según el derecho de oposición, los titulares de los datos pueden instar la oposición al tratamiento automatizado de ese tipo de datos.

En todos los casos, deberá dirigirse directamente al responsable del fichero (investigador principal: Prof^a. Dra. Yolanda García Álvarez) en donde se encuentren sus datos personales, utilizando cualquier medio que permita acreditar el envío y la recogida de su solicitud para el ejercicio de sus derechos, acompañando copia de su D.N.I. e indicando el fichero o ficheros a consultar. Si en el plazo de un mes desde la recepción de la solicitud de derecho de acceso en la oficina referida, no ha sido atendida adecuadamente, podrá dirigirse a la Agencia Española de Protección de Datos con copia de la solicitud cursada y de la contestación recibida (si existiera), para que ésta a su vez se dirija a la oficina designada con el objetivo de hacer efectivo el ejercicio de ese derecho.

Yo _____, con DNI _____, he leído y comprendido este documento de consentimiento, y después de haber recibido respuesta a todas las preguntas relacionadas con este estudio y mi participación, doy mi conformidad a participar en él.

Accedo voluntariamente a tomar parte en este estudio clínico. Soy libre de no participar en este estudio de investigación o de abandonarlo en cualquier momento. El tratamiento médico que sigo actualmente no se verá afectado por esta decisión.

Autorizo a que se usen y se divulguen los resultados y las fotos objeto del presente estudio, así como la información sobre mi estado de salud siempre que tengan como fin, la publicación en revistas o pósters científicos o su exposición en conferencias relacionados con la salud.

Al firmar y fechar este documento de consentimiento, no estoy renunciando a ninguno de mis derechos legales.

Firma del participante:

Madrid, ____ de _____ de 20__

Esta parte debe ser completada por el investigador:

Yo _____, he explicado entera y detenidamente el estudio a la persona firmante del documento de consentimiento y dicha persona entiende claramente la naturaleza, los riesgos y los beneficios de su participación en este estudio de investigación.

Firma del investigador:

Madrid, ____ de _____ de 20__

9.4. ANEXO 4: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN (La respuesta a todas las preguntas debe ser SI)

- Hombres o mujeres mayores de 18 años que presenten por escrito su consentimiento informado. Si No
- Pacientes que padecen DM tipo 1 o 2 con concentración de hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\leq 10\%$ (determinada durante los 3 meses previos). Si No
- UPD grados IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, según la Clasificación de la Universidad de Texas (81). Si No
- UPD grados PEDIS 1-Ausencia de Infección, PEDIS 2-Infección leve y PEDIS 3-Infección moderada, según la clasificación PEDIS-IDSA(34). Si No
- Superficie de la UPD a estudiar comprendida entre 1 cm^2 y 30 cm^2 , tras la realización del desbridamiento. Si No
- Tiempo de evolución de la UPD entre 1 y 24 meses. Si No
- UPD con riego arterial adecuado en el miembro a estudiar y confirmado mediante un: Índice de presión tobillo-brazo (ITB) $\leq 0,9$ y una presión arterial sistólica en el tobillo (PAST) $\geq 70\text{ mmHg}$ o un índice de presión tobillo-brazo (ITB) $> 0,9$ e índice de presión dedo del pie-brazo (IDB) $\leq 0,7$ y una presión arterial sistólica en el dedo del pie (PASD) $\geq 50\text{ mmHg}$. Si No

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (La respuesta a todas las preguntas debe ser NO)

- Pacientes con isquemia crítica en extremidades inferiores confirmada mediante: índice de presión tobillo-brazo (ITB) $\leq 0,5$ y una presión arterial sistólica en el tobillo (TAST) $< 70\text{ mmHg}$ o una presión arterial sistólica en el dedo del pie (TASD) $< 50\text{ mmHg}$. Si No
- Pacientes con antecedentes de incumplimiento de los tratamientos médicos (valorado mediante registro en la historia médica del paciente, de mala adherencia a tratamientos previos e incumplimiento terapéutico). Si No
- Pacientes con sospecha clínica de osteomielitis Si No
- Mujeres embarazadas o lactantes o mujeres en edad fértil y que no siguen un método anticonceptivo eficaz. Si No
- Candidatos que padecen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o infección confirmada de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Si No
- Pacientes que tengan confirmación diagnóstica con positividad para anticuerpos contra el virus de la hepatitis. Si No

SEMANA 0

DATOS GENERALES DEL PACIENTE	
Número de registro del Paciente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Iniciales del Paciente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Sexo	Masculino <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/>
Talla (cm)	
Peso (kg)	
IMC (kg/cm ²)	

DATOS MÉDICOS RELACIONADOS CON LA DM	
Tipo DM	Tipo 1 ID <input type="checkbox"/> Tipo 2 ID <input type="checkbox"/> Tipo 2 NID <input type="checkbox"/>
Tiempo de evolución DM (años)	
Glucemia basal (mg/dl)	
HbA1c (%)	

MEDICACIÓN HABITUAL	
Antiagregantes	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Anticoagulantes	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Hipercolesterolemiantes	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Antihipertensivos	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
ADO	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Insulinas	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

ANTECEDENTES MÉDICOS	
Tabaquismo	Fumador habitual <input type="checkbox"/> Exfumador <input type="checkbox"/>
Enolismo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Antecedentes de ulceración	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Antecedentes de amputación	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Antecedentes cardiovasculares	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Retinopatía diabética	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Nefropatía diabética	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Hipertensión arterial	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Hipercolesterolemia	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA	
Sensibilidad superficial (Monofilamento)	Afectada <input type="checkbox"/> No afectada <input type="checkbox"/>
Sensibilidad profunda (Biotensiómetro)	Afectada <input type="checkbox"/> No afectada <input type="checkbox"/>
Neuropatía diabética	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

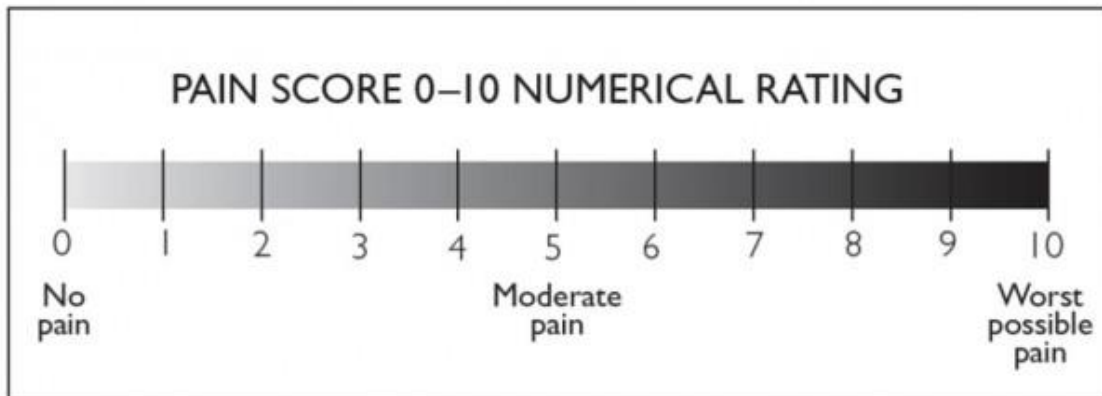
EXPLORACIÓN VASCULAR	
Pulso pedio	Palpable <input type="checkbox"/> No palpable <input type="checkbox"/>
Pulso tibial posterior	Palpable <input type="checkbox"/> No palpable <input type="checkbox"/>
Índice tobillo-brazo (ITB)	
Índice dedo-brazo (IDB)	
TcPO2	
Enfermedad Vascular Periférica (EVP)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

CARACTERÍSTICAS DE LA ÚLCERA	
Pie afectado	Pie derecho <input type="checkbox"/> Pie izquierdo <input type="checkbox"/>
Localización	Hallux <input type="checkbox"/> Primer metatarsiano. <input type="checkbox"/> Metatarsianos centrales. <input type="checkbox"/> Quinto metatarsiano. <input type="checkbox"/> Dedos menores <input type="checkbox"/> Mediopié <input type="checkbox"/> Retropié <input type="checkbox"/>
Tiempo de evolución (semanas)	
Área de la úlcera (cm ²)	
Tejido en el lecho de la herida	Granulación <input type="checkbox"/> Hipergranulación <input type="checkbox"/> Esfacelado <input type="checkbox"/> Necrótico <input type="checkbox"/>
Nivel de exudado	Ausente <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Medio <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/>
Bordes perilesionales	Sanos <input type="checkbox"/> Macerados <input type="checkbox"/> Hiperqueratósicos <input type="checkbox"/> Eritematosos <input type="checkbox"/>
Antibiótico	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Cicatrización	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

EVALUACIÓN DE LA HERIDA. ESCALA WOLLINA

Calidad de la herida	Resultado	Puntuación
Granulación	Ausente	0
	¼ del área de la úlcera	1
	½ del área de la úlcera	2
	¾ del área de la úlcera	3
	Completo	4
Color	Pálido	0
	Rosa	1
	Rojo brillante	2
Consistencia	Esponjosa	0
	Solida	1
Puntuación total máxima		7

INTENSIDAD DEL DOLOR



PUNTUACIÓN CUESTIONARIO SF-36

Fecha: _____

Investigador que ha realizado la exploración: _____

Firma:

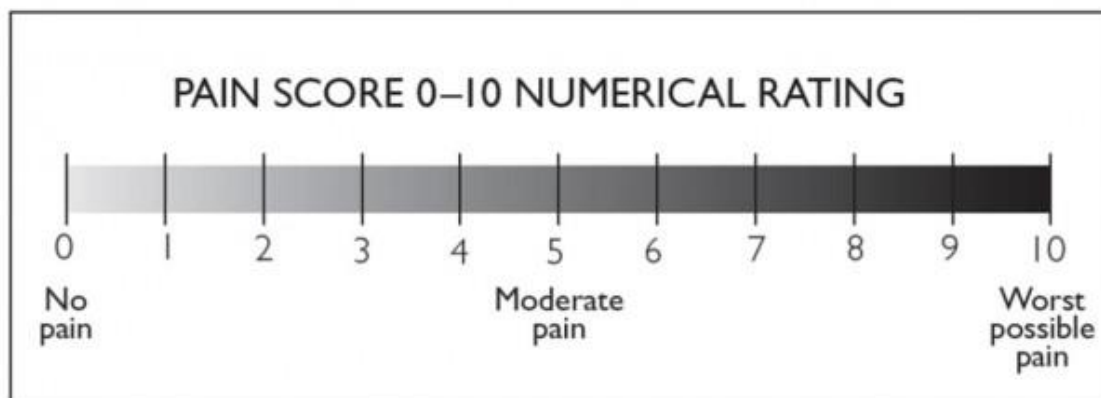
SEMANA 1

CARACTERÍSTICAS DE LA ÚLCERA	
Pie afectado	Pie derecho <input type="checkbox"/> Pie izquierdo <input type="checkbox"/>
Localización	Hallux <input type="checkbox"/> Primer metatarsiano. <input type="checkbox"/> Metatarsianos centrales. <input type="checkbox"/> Quinto metatarsiano. <input type="checkbox"/> Dedos menores <input type="checkbox"/> Mediopié <input type="checkbox"/> Retropié <input type="checkbox"/>
Tiempo de evolución (semanas)	
Área de la úlcera (cm ²)	
Tejido en el lecho de la herida	Granulación <input type="checkbox"/> Hipergranulación <input type="checkbox"/> Esfacelado <input type="checkbox"/> Necrótico <input type="checkbox"/>
Nivel de exudado	Ausente <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Medio <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/>
Bordes perilesionales	Sanos <input type="checkbox"/> Macerados <input type="checkbox"/> Hiperqueratósicos <input type="checkbox"/> Eritematosos <input type="checkbox"/>
Antibiótico	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Cicatrización	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

EVALUACIÓN DE LA HERIDA. ESCALA WOLLINA

Calidad de la herida	Resultado	Puntuación
Granulación	Ausente	0
	¼ del área de la úlcera	1
	½ del área de la úlcera	2
	¾ del área de la úlcera	3
	Completo	4
Color	Pálido	0
	Rosa	1
	Rojo brillante	2
Consistencia	Esponjosa	0
	Solida	1
Puntuación total máxima		7

INTENSIDAD DEL DOLOR



Fecha: _____

Investigador que ha realizado la exploración: _____

Firma:

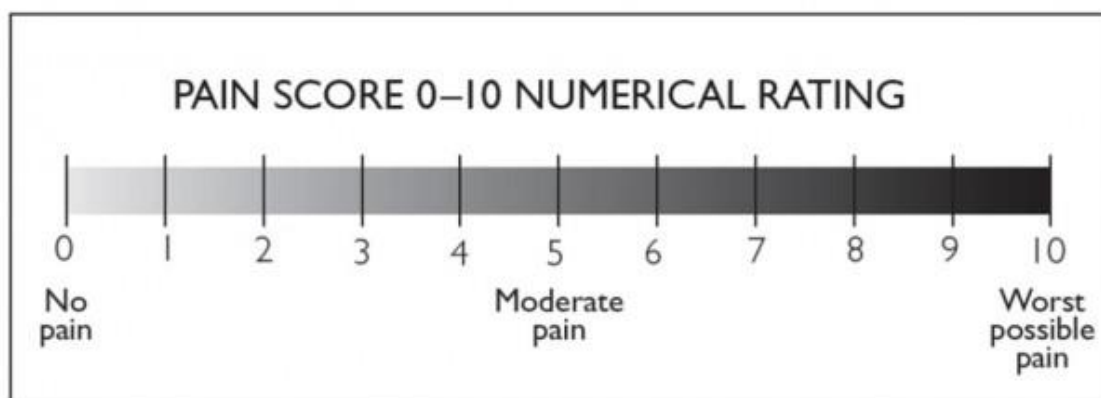
SEMANA 2

CARACTERÍSTICAS DE LA ÚLCERA	
Pie afectado	Pie derecho <input type="checkbox"/> Pie izquierdo <input type="checkbox"/>
Localización	Hallux <input type="checkbox"/> Primer metatarsiano. <input type="checkbox"/> Metatarsianos centrales. <input type="checkbox"/> Quinto metatarsiano. <input type="checkbox"/> Dedos menores <input type="checkbox"/> Mediopié <input type="checkbox"/> Retropié <input type="checkbox"/>
Tiempo de evolución (semanas)	
Área de la úlcera (cm ²)	
Tejido en el lecho de la herida	Granulación <input type="checkbox"/> Hipergranulación <input type="checkbox"/> Esfacelado <input type="checkbox"/> Necrótico <input type="checkbox"/>
Nivel de exudado	Ausente <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Medio <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/>
Bordes perilesionales	Sanos <input type="checkbox"/> Macerados <input type="checkbox"/> Hiperqueratósicos <input type="checkbox"/> Eritematosos <input type="checkbox"/>
Antibiótico	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Cicatrización	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

EVALUACIÓN DE LA HERIDA. ESCALA WOLLINA

Calidad de la herida	Resultado	Puntuación
Granulación	Ausente	0
	¼ del área de la úlcera	1
	½ del área de la úlcera	2
	¾ del área de la úlcera	3
	Completo	4
Color	Pálido	0
	Rosa	1
	Rojo brillante	2
Consistencia	Esponjosa	0
	Solida	1
Puntuación total máxima		7

INTENSIDAD DEL DOLOR



Fecha: _____

Investigador que ha realizado la exploración: _____

Firma:

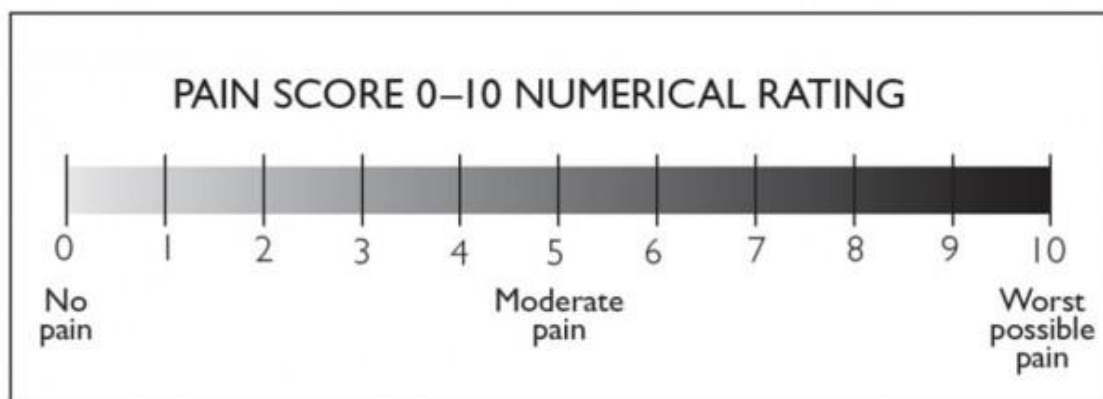
SEMANA 3

CARACTERÍSTICAS DE LA ÚLCERA	
Pie afectado	Pie derecho <input type="checkbox"/> Pie izquierdo <input type="checkbox"/>
Localización	Hallux <input type="checkbox"/> Primer metatarsiano. <input type="checkbox"/> Metatarsianos centrales. <input type="checkbox"/> Quinto metatarsiano. <input type="checkbox"/> Dedos menores <input type="checkbox"/> Mediopié <input type="checkbox"/> Retropié <input type="checkbox"/>
Tiempo de evolución (semanas)	
Área de la úlcera (cm ²)	
Tejido en el lecho de la herida	Granulación <input type="checkbox"/> Hipergranulación <input type="checkbox"/> Esfacelado <input type="checkbox"/> Necrótico <input type="checkbox"/>
Nivel de exudado	Ausente <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Medio <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/>
Bordes perilesionales	Sanos <input type="checkbox"/> Macerados <input type="checkbox"/> Hiperqueratósicos <input type="checkbox"/> Eritematosos <input type="checkbox"/>
Antibiótico	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Cicatrización	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

EVALUACIÓN DE LA HERIDA. ESCALA WOLLINA

Calidad de la herida	Resultado	Puntuación
Granulación	Ausente	0
	¼ del área de la úlcera	1
	½ del área de la úlcera	2
	¾ del área de la úlcera	3
	Completo	4
Color	Pálido	0
	Rosa	1
	Rojo brillante	2
Consistencia	Esponjosa	0
	Solida	1
Puntuación total máxima		7

INTENSIDAD DEL DOLOR



Fecha: _____

Investigador que ha realizado la exploración: _____

Firma:

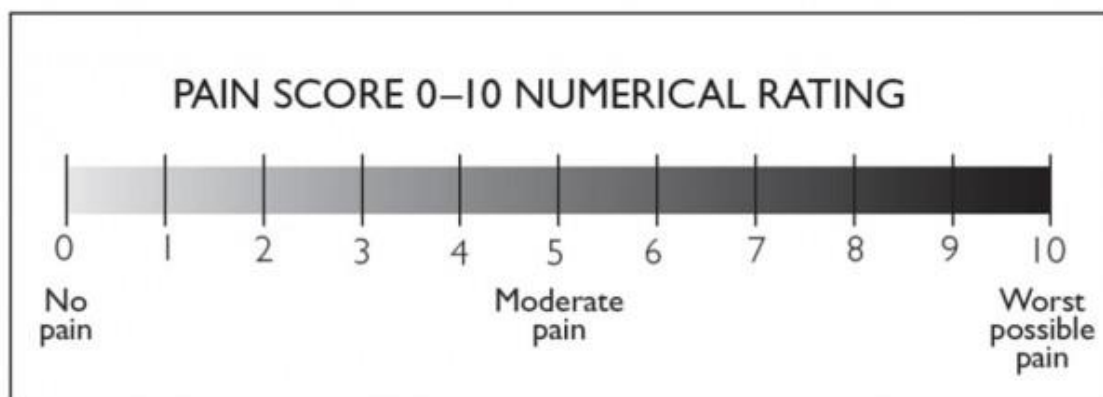
SEMANA 4

CARACTERÍSTICAS DE LA ÚLCERA	
Pie afectado	Pie derecho <input type="checkbox"/> Pie izquierdo <input type="checkbox"/>
Localización	Hallux <input type="checkbox"/> Primer metatarsiano. <input type="checkbox"/> Metatarsianos centrales. <input type="checkbox"/> Quinto metatarsiano. <input type="checkbox"/> Dedos menores <input type="checkbox"/> Mediopié <input type="checkbox"/> Retropié <input type="checkbox"/>
Tiempo de evolución (semanas)	
Área de la úlcera (cm ²)	
Tejido en el lecho de la herida	Granulación <input type="checkbox"/> Hipergranulación <input type="checkbox"/> Esfacelado <input type="checkbox"/> Necrótico <input type="checkbox"/>
Nivel de exudado	Ausente <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Medio <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/>
Bordes perilesionales	Sanos <input type="checkbox"/> Macerados <input type="checkbox"/> Hiperqueratósicos <input type="checkbox"/> Eritematosos <input type="checkbox"/>
Antibiótico	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Cicatrización	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

EVALUACIÓN DE LA HERIDA. ESCALA WOLLINA

Calidad de la herida	Resultado	Puntuación
Granulación	Ausente	0
	¼ del área de la úlcera	1
	½ del área de la úlcera	2
	¾ del área de la úlcera	3
	Completo	4
Color	Pálido	0
	Rosa	1
	Rojo brillante	2
Consistencia	Esponjosa	0
	Solida	1
Puntuación total máxima		7

INTENSIDAD DEL DOLOR



Fecha: _____

Investigador que ha realizado la exploración: _____

Firma:

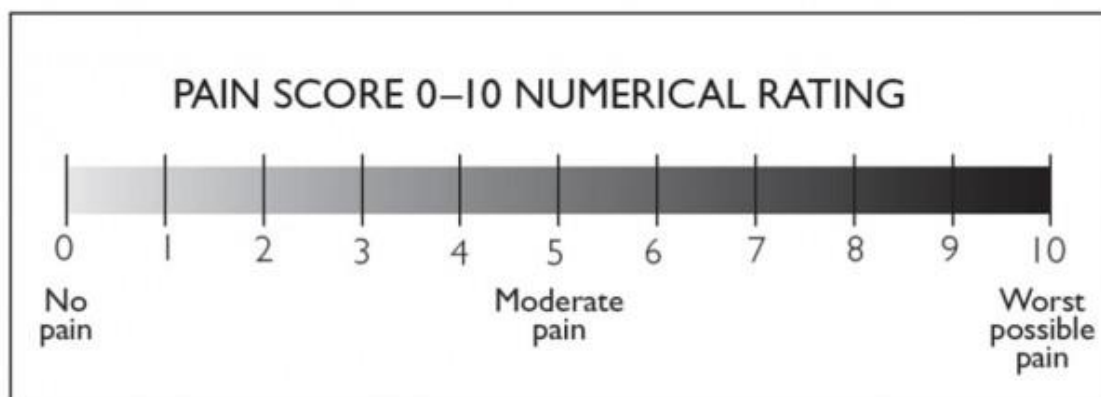
SEMANA 5

CARACTERÍSTICAS DE LA ÚLCERA	
Pie afectado	Pie derecho <input type="checkbox"/> Pie izquierdo <input type="checkbox"/>
Localización	Hallux <input type="checkbox"/> Primer metatarsiano. <input type="checkbox"/> Metatarsianos centrales. <input type="checkbox"/> Quinto metatarsiano. <input type="checkbox"/> Dedos menores <input type="checkbox"/> Mediopié <input type="checkbox"/> Retropié <input type="checkbox"/>
Tiempo de evolución (semanas)	
Área de la úlcera (cm ²)	
Tejido en el lecho de la herida	Granulación <input type="checkbox"/> Hipergranulación <input type="checkbox"/> Esfacelado <input type="checkbox"/> Necrótico <input type="checkbox"/>
Nivel de exudado	Ausente <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Medio <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/>
Bordes perilesionales	Sanos <input type="checkbox"/> Macerados <input type="checkbox"/> Hiperqueratósicos <input type="checkbox"/> Eritematosos <input type="checkbox"/>
Antibiótico	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Cicatrización	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

EVALUACIÓN DE LA HERIDA. ESCALA WOLLINA

Calidad de la herida	Resultado	Puntuación
Granulación	Ausente	0
	¼ del área de la úlcera	1
	½ del área de la úlcera	2
	¾ del área de la úlcera	3
	Completo	4
Color	Pálido	0
	Rosa	1
	Rojo brillante	2
Consistencia	Esponjosa	0
	Solida	1
Puntuación total máxima		7

INTENSIDAD DEL DOLOR



Fecha: _____

Investigador que ha realizado la exploración: _____

Firma:

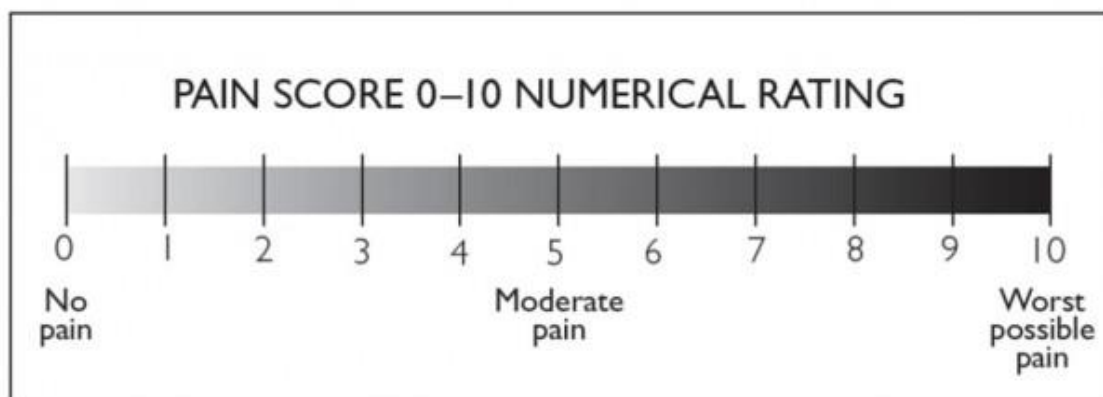
SEMANA 6

CARACTERÍSTICAS DE LA ÚLCERA	
Pie afectado	Pie derecho <input type="checkbox"/> Pie izquierdo <input type="checkbox"/>
Localización	Hallux <input type="checkbox"/> Primer metatarsiano. <input type="checkbox"/> Metatarsianos centrales. <input type="checkbox"/> Quinto metatarsiano. <input type="checkbox"/> Dedos menores <input type="checkbox"/> Mediopié <input type="checkbox"/> Retropié <input type="checkbox"/>
Tiempo de evolución (semanas)	
Área de la úlcera (cm ²)	
Tejido en el lecho de la herida	Granulación <input type="checkbox"/> Hipergranulación <input type="checkbox"/> Esfacelado <input type="checkbox"/> Necrótico <input type="checkbox"/>
Nivel de exudado	Ausente <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Medio <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/>
Bordes perilesionales	Sanos <input type="checkbox"/> Macerados <input type="checkbox"/> Hiperqueratósicos <input type="checkbox"/> Eritematosos <input type="checkbox"/>
Antibiótico	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Cicatrización	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

EVALUACIÓN DE LA HERIDA. ESCALA WOLLINA

Calidad de la herida	Resultado	Puntuación
Granulación	Ausente	0
	¼ del área de la úlcera	1
	½ del área de la úlcera	2
	¾ del área de la úlcera	3
	Completo	4
Color	Pálido	0
	Rosa	1
	Rojo brillante	2
Consistencia	Esponjosa	0
	Solida	1
Puntuación total máxima		7

INTENSIDAD DEL DOLOR



Fecha: _____

Investigador que ha realizado la exploración: _____

Firma:

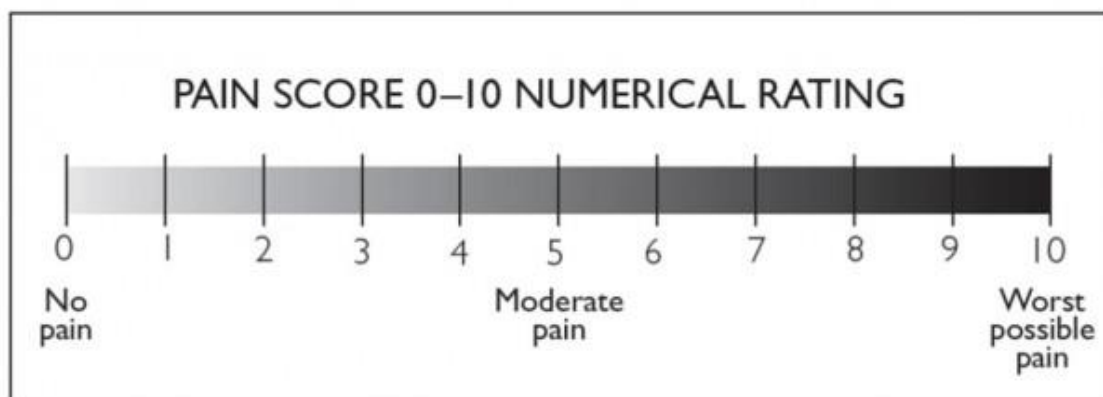
SEMANA 7

CARACTERÍSTICAS DE LA ÚLCERA	
Pie afectado	Pie derecho <input type="checkbox"/> Pie izquierdo <input type="checkbox"/>
Localización	Hallux <input type="checkbox"/> Primer metatarsiano. <input type="checkbox"/> Metatarsianos centrales. <input type="checkbox"/> Quinto metatarsiano. <input type="checkbox"/> Dedos menores <input type="checkbox"/> Mediopié <input type="checkbox"/> Retropié <input type="checkbox"/>
Tiempo de evolución (semanas)	
Área de la úlcera (cm ²)	
Tejido en el lecho de la herida	Granulación <input type="checkbox"/> Hipergranulación <input type="checkbox"/> Esfacelado <input type="checkbox"/> Necrótico <input type="checkbox"/>
Nivel de exudado	Ausente <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Medio <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/>
Bordes perilesionales	Sanos <input type="checkbox"/> Macerados <input type="checkbox"/> Hiperqueratósicos <input type="checkbox"/> Eritematosos <input type="checkbox"/>
Antibiótico	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Cicatrización	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

EVALUACIÓN DE LA HERIDA. ESCALA WOLLINA

Calidad de la herida	Resultado	Puntuación
Granulación	Ausente	0
	¼ del área de la úlcera	1
	½ del área de la úlcera	2
	¾ del área de la úlcera	3
	Completo	4
Color	Pálido	0
	Rosa	1
	Rojo brillante	2
Consistencia	Esponjosa	0
	Solida	1
Puntuación total máxima		7

INTENSIDAD DEL DOLOR



Fecha: _____

Investigador que ha realizado la exploración: _____

Firma:

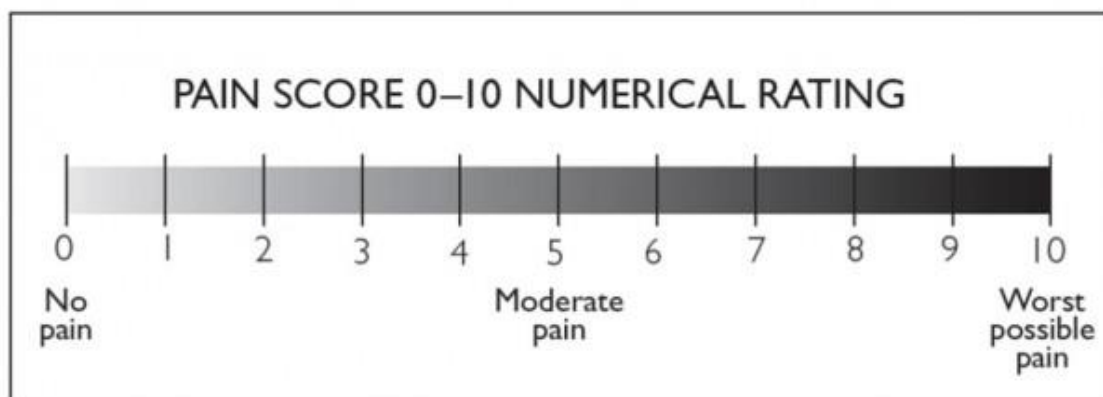
SEMANA 8

CARACTERÍSTICAS DE LA ÚLCERA	
Pie afectado	Pie derecho <input type="checkbox"/> Pie izquierdo <input type="checkbox"/>
Localización	Hallux <input type="checkbox"/> Primer metatarsiano. <input type="checkbox"/> Metatarsianos centrales. <input type="checkbox"/> Quinto metatarsiano. <input type="checkbox"/> Dedos menores <input type="checkbox"/> Mediopié <input type="checkbox"/> Retropié <input type="checkbox"/>
Tiempo de evolución (semanas)	
Área de la úlcera (cm ²)	
Tejido en el lecho de la herida	Granulación <input type="checkbox"/> Hipergranulación <input type="checkbox"/> Esfacelado <input type="checkbox"/> Necrótico <input type="checkbox"/>
Nivel de exudado	Ausente <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Medio <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/>
Bordes perilesionales	Sanos <input type="checkbox"/> Macerados <input type="checkbox"/> Hiperqueratósicos <input type="checkbox"/> Eritematosos <input type="checkbox"/>
Antibiótico	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Cicatrización	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

EVALUACIÓN DE LA HERIDA. ESCALA WOLLINA

Calidad de la herida	Resultado	Puntuación
Granulación	Ausente	0
	¼ del área de la úlcera	1
	½ del área de la úlcera	2
	¾ del área de la úlcera	3
	Completo	4
Color	Pálido	0
	Rosa	1
	Rojo brillante	2
Consistencia	Esponjosa	0
	Solida	1
Puntuación total máxima		7

INTENSIDAD DEL DOLOR



Fecha: _____

Investigador que ha realizado la exploración: _____

Firma:

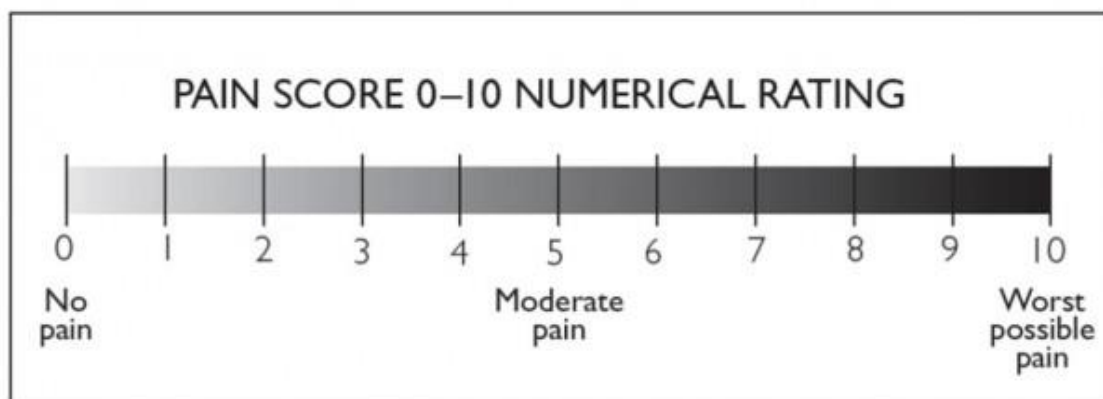
SEMANA 9

CARACTERÍSTICAS DE LA ÚLCERA	
Pie afectado	Pie derecho <input type="checkbox"/> Pie izquierdo <input type="checkbox"/>
Localización	Hallux <input type="checkbox"/> Primer metatarsiano. <input type="checkbox"/> Metatarsianos centrales. <input type="checkbox"/> Quinto metatarsiano. <input type="checkbox"/> Dedos menores <input type="checkbox"/> Mediopié <input type="checkbox"/> Retropié <input type="checkbox"/>
Tiempo de evolución (semanas)	
Área de la úlcera (cm ²)	
Tejido en el lecho de la herida	Granulación <input type="checkbox"/> Hipergranulación <input type="checkbox"/> Esfacelado <input type="checkbox"/> Necrótico <input type="checkbox"/>
Nivel de exudado	Ausente <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Medio <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/>
Bordes perilesionales	Sanos <input type="checkbox"/> Macerados <input type="checkbox"/> Hiperqueratósicos <input type="checkbox"/> Eritematosos <input type="checkbox"/>
Antibiótico	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Cicatrización	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

EVALUACIÓN DE LA HERIDA. ESCALA WOLLINA

Calidad de la herida	Resultado	Puntuación
Granulación	Ausente	0
	¼ del área de la úlcera	1
	½ del área de la úlcera	2
	¾ del área de la úlcera	3
	Completo	4
Color	Pálido	0
	Rosa	1
	Rojo brillante	2
Consistencia	Esponjosa	0
	Solida	1
Puntuación total máxima		7

INTENSIDAD DEL DOLOR



Fecha: _____

Investigador que ha realizado la exploración: _____

Firma:

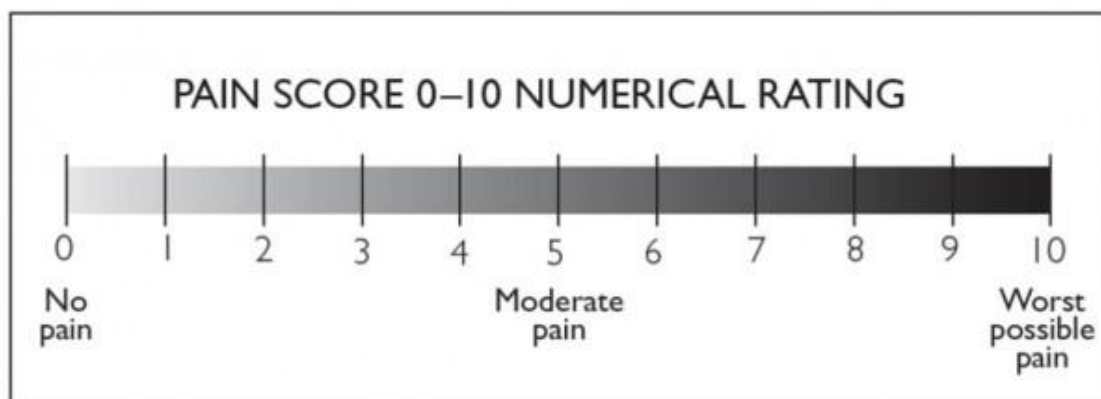
SEMANA 10

CARACTERÍSTICAS DE LA ÚLCERA	
Pie afectado	Pie derecho <input type="checkbox"/> Pie izquierdo <input type="checkbox"/>
Localización	Hallux <input type="checkbox"/> Primer metatarsiano. <input type="checkbox"/> Metatarsianos centrales. <input type="checkbox"/> Quinto metatarsiano. <input type="checkbox"/> Dedos menores <input type="checkbox"/> Mediopié <input type="checkbox"/> Retropié <input type="checkbox"/>
Tiempo de evolución (semanas)	
Área de la úlcera (cm ²)	
Tejido en el lecho de la herida	Granulación <input type="checkbox"/> Hipergranulación <input type="checkbox"/> Esfacelado <input type="checkbox"/> Necrótico <input type="checkbox"/>
Nivel de exudado	Ausente <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Medio <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/>
Bordes perilesionales	Sanos <input type="checkbox"/> Macerados <input type="checkbox"/> Hiperqueratósicos <input type="checkbox"/> Eritematosos <input type="checkbox"/>
Antibiótico	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Cicatrización	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

EVALUACIÓN DE LA HERIDA. ESCALA WOLLINA

Calidad de la herida	Resultado	Puntuación
Granulación	Ausente	0
	¼ del área de la úlcera	1
	½ del área de la úlcera	2
	¾ del área de la úlcera	3
	Completo	4
Color	Pálido	0
	Rosa	1
	Rojo brillante	2
Consistencia	Esponjosa	0
	Solida	1
Puntuación total máxima		7

INTENSIDAD DEL DOLOR



Fecha: _____

Investigador que ha realizado la exploración: _____

Firma:

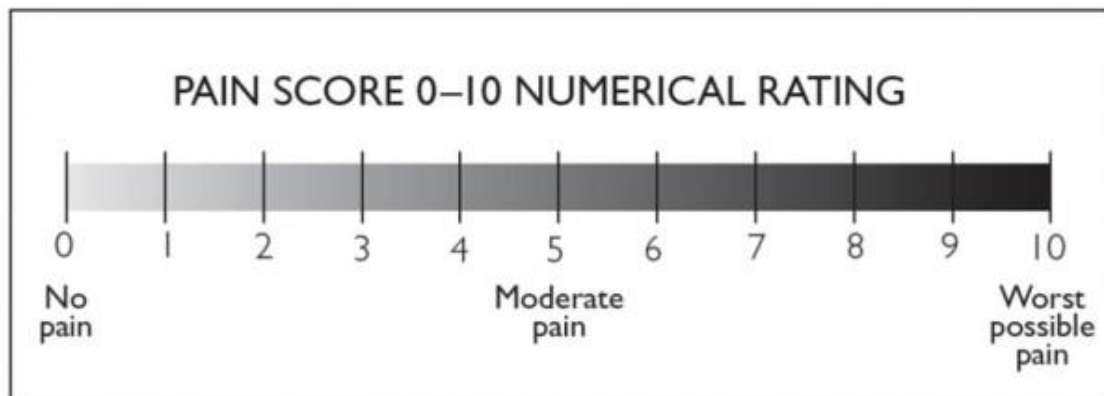
SEMANA 11

CARACTERÍSTICAS DE LA ÚLCERA	
Pie afectado	Pie derecho <input type="checkbox"/> Pie izquierdo <input type="checkbox"/>
Localización	Hallux <input type="checkbox"/> Primer metatarsiano. <input type="checkbox"/> Metatarsianos centrales. <input type="checkbox"/> Quinto metatarsiano. <input type="checkbox"/> Dedos menores <input type="checkbox"/> Mediopié <input type="checkbox"/> Retropié <input type="checkbox"/>
Tiempo de evolución (semanas)	
Área de la úlcera (cm ²)	
Tejido en el lecho de la herida	Granulación <input type="checkbox"/> Hipergranulación <input type="checkbox"/> Esfacelado <input type="checkbox"/> Necrótico <input type="checkbox"/>
Nivel de exudado	Ausente <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Medio <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/>
Bordes perilesionales	Sanos <input type="checkbox"/> Macerados <input type="checkbox"/> Hiperqueratósicos <input type="checkbox"/> Eritematosos <input type="checkbox"/>
Antibiótico	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Cicatrización	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
TcPO ₂	

EVALUACIÓN DE LA HERIDA. ESCALA WOLLINA

Calidad de la herida	Resultado	Puntuación
Granulación	Ausente	0
	¼ del área de la úlcera	1
	½ del área de la úlcera	2
	¾ del área de la úlcera	3
	Completo	4
Color	Pálido	0
	Rosa	1
	Rojo brillante	2
Consistencia	Esponjosa	0
	Solida	1
Puntuación total máxima		7

INTENSIDAD DEL DOLOR



PUNTUACIÓN CUESTIONARIO SF-36

Fecha fin estudio: _____

Investigador que ha realizado la exploración: _____

Firma:

9.5. ANEXO 5: TRANSFERENCIA DE RESULTADOS DE LA TESIS DOCTORAL EN CONGRESOS Y JORNADAS CIENTÍFICAS

- Comunicación científica oral titulada “Ultrasound-Assisted Wound (UAW) Debridement in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta- analysis”. Álvaro-Afonso, F.J.; Flores-Escobar, S.; García-Álvarez, Y.; López-Moral, M.; Lázaro-Martínez, J.L.; García-Morales, E. En el XVIII Scientific Meeting of the Diabetic Foot Study Group, celebrado en Bratislava los días 16,17 y 18 de septiembre del 2022.
- Comunicación científica oral titulada “Effect of low-frequency ultrasonic debridement without and with suction attachment in the clinic environment. An observational study in patients with diabetic foot ulcer”. Álvaro-Afonso, F.J.; Flores-Escobar, S.; López-Moral, M.; Gracia-Madrid, M; Tardáguila-García, A; Lázaro-Martínez, J.L. En el 33rd Conference of the European Wound Management Association celebrado en Milan los días 3,4 y 5 de mayo del año 2023.
- Comunicación científica oral titulada “Ensayo clínico aleatorizado para dilucidar los efectos del desbridamiento con ultrasonidos de baja frecuencia (UBF), en pacientes con úlceras de pie diabético en comparación con su tratamiento convencional” en la 8ª Jornada PhDay de la Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología de la Universidad Complutense de Madrid, celebrada el día 26 de septiembre del 2024, obteniendo el 3º premio (accésit) a la mejor comunicación científica.

9.6. ANEXO 6: OTRAS PUBLICACIONES

9.6.1. Artículo 3. A deeper look at low-frequency contact ultrasonic debridement in the clinical management of patients with diabetic foot ulcers.

Citation: Álvaro-Afonso FJ, Flores-Escobar S, Sevillano-Fernández D, García-Álvarez Y, García-Madrid M, Lázaro-Martínez JL. A deeper look at low-frequency contact ultrasonic debridement in the clinical management of patients with diabetic foot ulcers. *Wound. Rep. Reg.* 2023, 31(6):745-751. doi:[10.1111/wrr.13124](https://doi.org/10.1111/wrr.13124) (122)

El presente documento incluye una copia directa del artículo científico titulado " A deeper look at low-frequency contact ultrasonic debridement in the clinical management of patients with diabetic foot ulcers ", Álvaro-Afonso FJ, Flores-Escobar S, Sevillano-Fernández D, García-Álvarez Y, García-Madrid M, y Lázaro-Martínez JL., publicado en la revista *Wound Repair and Regeneration* en 2023. Este material está disponible en doi:[10.1111/wrr.13124](https://doi.org/10.1111/wrr.13124) y se distribuye bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution 4.0 (CC BY). Este documento no presenta modificaciones, su contenido se reproduce de forma íntegra y exacta según fue publicado. Se han preservado todos los avisos de derechos de autor, atribución y legales asociados con el material original. La licencia completa está disponible en <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

- DOI: 10.1111/wrr.13124
- Revista: *Wound Repair and Regeneration*
- 2023 Journal Impact Factor: 3.8
- Categoría Cirugía en el (SCIE): Q1 (27/292). Primer tercil.

Abstract

The current study aimed to evaluate the dispersal of solution and microbes (aerosol) in the clinical environment during treatment with Low-frequency contact ultrasonic debridement (LFCUD) with or without suction attachment in patients with diabetic foot ulcers (DFUs). We performed 20 treatments in 10 patients divided into two groups to receive the proposed LFCUD modalities. We measured the microbial load of the environment pre-treatment (sample M1), during treatment with each LFCUD modality (sample M2) and post-treatment (sample M3). The use of LFCUD debridement without a suction attachment result in significantly higher immediate contamination of the clinic environment than the suction attachment, particularly during the procedure (1.70 ± 0.98 log 10 CFU/mL versus 0.77 ± 0.85 log 10 CFU/mL, $p = 0.035$). When suction is not applied, there are statistically significant differences depending on whether the DFUs are neuropathic or neuroischemic, finding a greater number of microorganisms with high loads in neuropathic DFUs. We found a statistically significant positive correlation between wound area ($r = 0.450$, $p = 0.047$) and TBI ($r = 0.651$, $p = 0.006$) with the bacterial load during the LFCUD. Based on our results, we recommend using the personal protective equipment required to protect staff members and patients during treatment with LFCUD and using a suction attachment where clinically possible to reduce clinic environmental pollution, especially in neuropathic DFUs and those with larger areas

Keywords: clinic environmental pollution, diabetic foot, diabetic foot ulcers, low-frequency contact ultrasonic debridement

1. Introduction

Diabetic foot ulcers (DFUs) are considered one of the most serious complications of diabetes mellitus (DM), affecting approximately 19%–34% of people with diabetes at least once in their lifetime. They are associated with impaired quality of life and high healthcare costs.^{1,2} Among the complications associated with developing DFUs are infection, lower limb amputation, and, in some cases, patient death.³

Standard of care (SoC) for patients with DFUs is based on infection control, the use of pressure off-loading devices, peripheral arterial disease (PAD) management, local wound care, metabolic control of diabetes and treatment of co-morbidities.⁴ Advanced therapies such as negative pressure wound therapy,⁵ hyperbaric oxygen therapy,⁶ new wound dressings with antimicrobial/antiseptic activity,^{7,8} autologous stem cells,⁹ recombinant proteins or growth factors¹⁰ and different types of dermo-epidermal skin substitutes are recommended if wound size is not reduced by 50% after 4 weeks of standard therapy.¹¹ These therapies promote wound healing.¹²

An essential part of local wound care is debridement, which removes devitalized tissue from the wound bed to obtain viable tissue.¹³ Traditional debridement methods include sharp/surgical, mechanical, autolytic, enzymatic or biological debridement.¹⁴ Low-frequency contact ultrasonic debridement (LFCUD) is an alternative to traditional debridement methods useful when sharp/surgical debridement is contraindicated, such as in patients with poor vascular status.¹⁵

LFCUD generates sound waves ranging from 20 to 40 kHz administered through a fluid medium to the wound surface, generating several non-thermal effects of the ultrasound that are essential in the wound healing process: cavitation and micro-streaming. Cavitation refers to the formation of oscillating gas microbubbles in a fluid medium. When it occurs, microbubbles expand contract and implode, allowing the removal of dead and non-viable tissue, disruption of bio-films and destruction of bacterial walls, resulting in a reduction of the bacterial load on the wound surface.

Micro-streaming is the flow of interstitial fluids caused by the vibration generated by the ultrasound device. This effect alters cell membrane permeability and second messenger activity, leading to increased protein and collagen synthesis, mast cell degranulation and increased growth factor production, ultimately resulting in neo-angiogenesis and fibroblast stimulation at the wound bed.^{16–20}

Several recent studies with a high level of scientific evidence have demonstrated a positive effect of LFCUD on healing rates, percentage reduction of the wound area, significant bacterial load reduction and healing time of hard-to-heal wounds.^{15,21–25} However, few studies have researched the effect of LFCUD treatment on the clinical environment. Based on limited previous findings, the current study aimed to evaluate the dispersal of solution and microbes (aerosol) in the clinic environment during treatment with LFCUD with or without suction attachment in patients with DFUs.

2. Material and Methods

2.1. Study design and subjects

This prospective, observational study involved 10 outpatients with DFUs who were admitted to a specialized diabetic foot unit between March 2022 and June 2022. We performed 20 treatments with LFCUD on the included patients. Patients were randomly divided into two groups to receive the proposed LFCUD modalities. Five patients received the first LFCUD with suction, and the other five received LFCUD without suction, and on the next visit, each group swapped roles (Figure 1C, D) so that each patient was their control. The distance between the applications of one debridement modality (with and without suction attachment) was 1 week in each patient. This study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain (C.P.-C.I. 20/738-EC_P). Before inclusion in this study, all patients provided written informed consent following the principles of the Declaration of Helsinki.²⁶

The inclusion criteria were patients over 18 years old diagnosed with type 1 or type 2 diabetes with HbA1c ≤ 85.8 mmol/mol or $< 10\%$ within 30 days of the beginning of the study. The wound stages were IA, IIA, IC or IIC according to the University of Texas Diabetic Wound Classification, with a duration of 1–24 months and a wound area between 1 and 30 cm² at the time of inclusion.²⁷ Patients with ankle-brachial index (ABI) > 0.9

or ABI ≤ 0.9 with toe brachial index (TBI) > 0.7 or TBI ≤ 0.7 and ankle systolic blood pressure (ASBP) ≥ 70 mmHg or toe systolic blood pressure (TSBP) ≥ 50 mmHg were included.²⁷

The exclusion criteria were the presence of local clinical infection based on the Infectious Diseases Society of America criteria,²⁸ patients with a previous history of chronic kidney disease or dialysis, patients diagnosed with critical limb ischemia,²⁷ patients with a life expectancy < 6 months due to malignant DFUs, women who were pregnant or lactating, and patients diagnosed with hepatitis, human immunodeficiency virus (HIV) infection or other local/systemic conditions that could impair tissue repair.

2.2. Clinical assessment

At baseline, we assessed the clinical characteristics of the patients enrolled in the study. We collected data on the type and mean duration of diabetes and HbA1c (mmol/mol) values from the last blood test. Diabetic neuropathy was diagnosed using a Biothesiometer and a Semmes–Weinstein 5.07/10 g monofilament (Novalab Iberica, Spain). Patients who failed to feel one of the two tests were diagnosed with neuropathy.²⁹ Vascular status was assessed based on distal pulse palpation, ABI and TBI. Brachial systolic blood pressure and ASBP were evaluated using an 8-MHz manual Doppler (Doppler II, Huntleigh Healthcare Ltd, Cardiff, UK), whereas TSBP was measured by digital plethysmography (Systoe, Atys Medical, Madrid, Spain).²⁷

We used the University of Texas classification system³⁰ and the SINBAD classification system²⁹ to grade the DFUs involved in this study. DFU conditions were evaluated based on location, evolution, wound bed and size. We evaluated wound bed tissue for granulation tissue's presence, quality and consistency using a validated wound scoring system.³¹ We measured wound size using digital planimetry with the Visitrak device (Smith & Nephew, Hull, UK). DFUs were categorised as neuropathic when the patient did not respond to one or both neuropathy tests, distal pulses were palpable, ABI was 0.9–1.4, TBI was ≥ 0.7 and neuroischemic when the patient did not respond to one or both neuropathy tests, ABI was ≤ 0.9 or TBI was ≤ 0.7 .³²

2.3. Microbiological procedure

We measured the microbial load of the environment pre-treatment (sample M1), during treatment with each LFCUD modality (sample M2) and post-treatment (sample M3) using the M Air T® sieve impactor air sampler (Millipore, Darmstadt, Germany) (Figure 1A). The system is designed for active air sampling from isolator and barrier environments, with recovery levels that meet the United States Pharmacopoeia (USP) requirements for cleanroom testing (Eighth supplement, USP-NF, p. 2099). Active air testing was performed using a single tryptone soy agar (TSA, BD) cassette (90 mm diameter), passing 500 L of ambient air at a rate of 140 L/min. The sampler was located 1 m high and 1 m away from the wound (Figure 1B). The pre-LFCUD airborne sample, M1, was obtained immediately before the start of debridement once the patient had been positioned and the lesion adequately prepared. Once the LFCUD began, the M2 sample was obtained. Post-debridement, 30 min after the start of debridement, the M3 sample was obtained. The agar plates were transported within 30 min to the microbiology laboratory. Then, agar plates were incubated aerobically at 35°C for 48 h, and microbes were counted and reported as colony-forming units (CFUs). Results were expressed in CFU/m³.

Bacteria on TSA plates were identified and differentially enumerated using microscopy techniques, subculture and biochemical tests. Briefly, agar cultures were digitised using a stereo microscope (SteREO Discovery V.8, Carl Zeiss Microimaging, Germany) equipped with a digital zoom camera (AxioCam ERc 5 s Rev.2, Carl Zeiss Microimaging). The captured images were analysed using the Zen software (Carl Zeiss Microimaging). Colonies of different morphologies and opacity were marked in the digitised fields and then differentially enumerated. Simultaneously, the labelled colonies were picked and sub-cultured on CNA (BBL) and MacConkey (BBL) agar plates. After 24 h of incubation, all microorganisms were identified by conventional microbiological methods (Gram staining and biochemical tests based on API-bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France or BBL Crystal ID-BD).



Figure 1. (A) Impactor air sampler equipment, (B) Personal protective equipment, (C) LFCUD without suction attachment and (D) LFCUD with suction attachment.

2.4. Debridement procedure

The Sonoca 185 (Söring GmbH, Germany) was used to perform ultrasonic debridement of DFUs. The LFCUD device is equipped with a handpiece featuring different sonotrodes (double ball, hoof and spatula) that generate a low-frequency ultrasound at 25 kHz, and the choice of sonotrode depends on wound depth, wound edges and type of tissue in the wound bed. The technique used with sonotrodes was sliding with rotation and milling, where the sonotrode was used to contact the wound and mechanically remove and lift unwanted tissue. The equipment settings were as follows: the saline flow rate (irrigation) was adjusted to 60%, ultrasound intensity (amplitude) was set to 40%, and the treatment time was 20 s per cm².³³

The LFCUD treatments were always performed in the same room by an experienced clinician with more than 5 years of experience handling the LFCUD device. During treatment, the clinician wore personal protective equipment, including a disposable long-sleeved gown, a surgical mask, a face shield with a plastic visor and sterile gloves. The use of LFCUD with suction attachment does not interfere with the quality of debridement or the time taken for debridement (Figure 1B).

2.5. Outcome measure

The primary outcome measures were the pollution of the clinical environment during LFCUD treatment, determined by the difference in bacterial load (in log₁₀ CFU/mL)

between the M2 and M1 samples, and the pollution of the clinical environment after debridement, determined by the difference in bacterial load (in log₁₀ CFU/mL) between the M3-M1 samples. The secondary outcome measures were the bacterial load determined on the M1, M2 and M3 samples.

The number of CFUs of detected bacterial taxa was defined as ordinal categorical data with low (≤ 10 CFUs), moderate (11–49 CFUs), high (50–499 CFUs) or very high (≥ 500 CFUs) categories.

2.6. Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the software package SPSS version 25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 25.0. Armonk, NY, USA: IBM Corp.). Frequency distributions and percentages were used to describe qualitative variables. To calculate differences between groups for categorical variables, the chi-square test and, if applicable, Fisher's exact test was performed. The normality assumption of all continuous variables was verified using the Shapiro–Wilk test. Normally distributed variables (Shapiro–Wilk test with $p \geq 0.05$) were reported as mean, and standard deviations (SD), and non-normally distributed variables (Shapiro–Wilk test with $p < 0.05$) were reported as medians and interquartile ranges. The Mann–Whitney U and Student's t-test were performed for abnormally and normally distributed quantitative variables, respectively. Spearman and Pearson correlation coefficients were applied to analyse the correlation among quantitative variables that were abnormally and normally distributed, respectively. Differences were considered significant at $p < 0.05$ for a confidence interval of 95%. Graphics to evaluate the clinical environmental pollution with and without suction attachment of LFCUD were generated using GraphPad® for Mac OS.

3. Results

A total of 20 treatments with LFCUD were performed on the 10 patients included in our study. Table 1 presents the demographic and DFU characteristics of our study population.

The use of LFCUD debridement without a suction attachment results in significantly higher immediate contamination of the clinic environment than the suction attachment, particularly during the procedure ($1.70 \pm 0.98 \log_{10} \text{ CFU/mL}$ versus $0.77 \pm 0.85 \log_{10} \text{ CFU/mL}$, $p = 0.035$). Figure 2A, B shows the pollution of the clinic environment during and after the LFCUD debridement, respectively.

Table 1. Demographic and diabetic foot ulcer characteristics of the study population.

Quantitative variables (mean \pm SD)		Qualitative variables (n, %)	
Age (Years)	67.7 \pm 11.1	Patients Male	10, 100 %
DM (Years)	15.9 \pm 12.0	Type 2 DM	10, 100%
Glycated Hemoglobin mmol/mol	55 \pm 9.45	Ulcer Type	
		Neuropathic	5, 50%
		Neuroischemic	5, 50%
SINBAD Classification Score (Q1; Q3)	3.8 (3.0;4.0)	Ulcer location:	
		Forefoot	1,10%
		Midfoot	1,10%
		Hindfoot	8, 80%
Wound evolution (weeks) (Q1; Q3)	33.5 (9.0;56.7)	Texas classification:	
		IA	5, 50%
		IC	5, 50%
Wound size (cm) (Q1; Q3)	6.3 (4.1;8.5)		
ABI	1.1 \pm 0.3		
TBI	0.6 \pm 0.2		

Table 2 describes the microorganisms isolated before, during and after the procedure, stratifying by the bacterial load. Our analysis of at least one microorganism with a high bacterial load found a statistically significant difference between using the LFCUD with and without a suction attachment, particularly during and after the procedure (M2 and M3). During the procedure, at least one microorganism with a high bacterial load was detected in 7 out of 10 patients without suction compared to only 2 out of 10 patients with suction ($p = 0.025$). After the procedure, at least one microorganism with a high bacterial load was detected in 4 out of 10 patients without suction compared to none ($p = 0.025$). We also observed that using suction during LFCUD debridement resulted in statistically significant differences based on whether the DFUs were neuropathic or neuroischemic and the presence of at least one microorganism with a high bacterial load during and after the procedure. During the procedure, out of the seven patients without suction, at least

one microorganism with a high bacterial load was detected, five had neuropathic DFUs and two had neuroischemic DFUs ($p = 0.038$). In contrast, among the two patients with suction in whom at least one microorganism with a high bacterial load was detected during the procedure, none had neuroischemic DFUs ($p = 0.114$). After the procedure, the four patients without suction in whom at least one microorganism with a high bacterial load was detected had neuropathic DFUs, while none had neuroischemic DFUs ($p = 0.010$).

Table 2. Microorganisms isolated before, during and after the procedure, stratifying by the bacterial load.

M1	No suction	Suction	p-value
CoNS	8 (7 ^L , 1 ^M)	9 (9 ^L)	0.453
<i>Micrococcus</i> spp.	3 (3 ^L)	6 (5 ^L , 1 ^M)	0.314
<i>Corynebacterium</i> spp.	2 (2 ^L)	2 (2 ^L)	1.0
Bacillus spp.	1 (1 ^L)	1 (1 ^L)	1.0
Aerococcus spp.	5 (5 ^L)	1 (1 ^L)	0.051
M2			
CoNS	9 (2 ^M , 5 ^H , 2 ^{VH})	10 (6 ^L , 2 ^M , 2 ^H)	0.036
<i>Micrococcus</i> spp.	0	2 (2 ^L)	0.136
<i>Proteus</i> spp.	4 (2 ^L , 2 ^H)	1 (1 ^M)	0.133
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (2 ^L , 5 ^H)	4 (3 ^L , 1 ^M)	0.066
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (1 ^L , 2 ^H , 1 ^{VH})	2 (2 ^H)	0.515
<i>Escherichia coli</i>	2 (2 ^H)	1 (1 ^L)	0.217
<i>Corynebacterium</i> spp.	4 (2 ^L , 1 ^M , 1 ^H)	4 (2 ^L , 2 ^M)	0.721
Actinomyces spp.	0	1 (1 ^L)	
M3			
CoNS	9 (2 ^L , 6 ^M , 1 ^H)	8 (4 ^L , 4 ^M)	0.494
<i>Micrococcus</i> spp.	1 (1 ^L)	2 (1 ^L , 1 ^M)	0.589
<i>Proteus</i> spp.	2 (1 ^L , 1 ^M)	1 (1 ^M)	0.589
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (1 ^L , 2 ^M , 1 ^H)	2 (2 ^L)	0.306
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (2 ^H)	2 (1 ^L , 1 ^M)	0.261
<i>Corynebacterium</i> spp.	2 (2 ^L , 1 ^M)	0	0.329
Actinomyces spp.	0	1 (1 ^L)	0.305
Aerococcus spp.	0	1 (1 ^L)	0.305

Abbreviations: CoNS, coagulase-negative staphylococci; H, High: 50– 499 CFU/mL; L, Low: ≤10 CFU/mL; M, Moderate: 11–49 CFU/mL; M1, Before treatment; M2, During treatment; M3, After treatment; VH, Very high: ≥500 CFU/mL.

(A) Clinic Environmental pollution during the procedures **(B) Clinic Environmental pollution after the procedures**

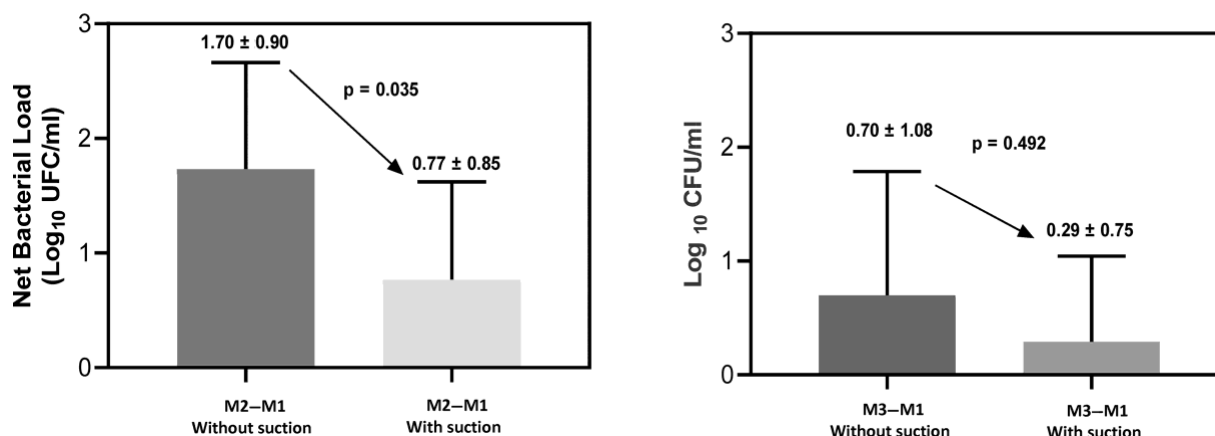


Figure 2. Clinic environmental pollution without or with suction attachment. (A) During the procedures (M2-M1), (B) After the procedures (M3-M1). The results are expressed as means and standard deviation. M1, before treatment; M2, during treatment; M3, after treatment.

Table 3 shows the correlations between several quantitative variables, including wound area, wound evolution, SINBAD score, Wollina score, ABI or TBI and the net bacterial load before, during and after the LFCUD procedure. We found a statistically significant positive correlation between wound area ($r = 0.450$, $p = 0.047$) and TBI ($r = 0.651$, $p = 0.006$) with the bacterial load during the LFCUD.

Table 3. Correlation between quantitative variables and the net bacterial load before, during and after the LFCUD procedures.

Net bacterial load	M1	M2	M3	M2-M1	M3-M1
Wound area (cm ²)	r=0.451, p=0.046	r=0.450 p=0.047	r=0.136 p=0.568	r=0.113 p=0.635	r=-0.119 p=0.617
Wound evolution (Weeks)	r=-0.120 p=0.613	r=-0.119 p=0.617	r=0.056 p=0.815	r=-0.026 p=0.913	r=0.090 p=0.707
SINBAD Score	r=-0.365 p=0.114	r=-0.352 p=0.128	r=-0.275 p=0.241	r=-0.075 p=0.753	r=-0.067 p=0.778
Wollina Score	r=0.150 p=0.528	r=-0.199 p=0.399	r=0.281 p=0.230	r=-0.221 p=0.349	r=0.124 p=0.604
ABI	r=-0.018 p=0.939	r=0.204 p=0.389	r=0.375 p=0.103	r=0.190 p=0.422	r=0.248 p=0.293
TBI	0.383 p=0.143	0.651 p=0.006	0.298 p=0.298	0.407 p=0.118	0.027 p=0.922

4. Discussion

Our findings suggest that using LFCUD without a suction attachment causes significantly more immediate contamination of the clinic environment than when a suction attachment is used, particularly during the procedure. When we analysed the presence of at least one microorganism with a high bacterial load, we observed a statistically significant difference during and after the procedure, finding a greater number of microorganisms with high bacterial loads when the suction attachment was not used. These results agree with the findings of Michailidis et al.,³⁴ which suggest that using LFCUD without a suction attachment increases the aerosolization and spread of microorganisms from the wound.

On the other hand, when suction is not applied, there are statistically significant differences depending on whether the DFUs are neuro- pathic or neuroischaemic, finding a greater number of microorganisms with high loads in neuropathic DFUs. This data was also confirmed by the statistically positive correlation between TBI and net bacterial load during the treatment ($r = 0.651$, $p = 0.006$). In this sense, a recent study by Rossana et al. about microbiological and clinical characteristics of infected DFUs found that neuropathic DFUs reported more cases of polymicrobial infection than ischemic DFUs (56.7% vs. 43.3%, $p = 0.06$), suggesting that this data should be thoroughly analysed to better correlate in futures studies.³⁵ Moreover, a statistically significant positive correlation was observed between wound area and net bacterial load during LFCUD ($r = 0.450$, $p = 0.047$). In our study, the duration of treatment depended on the area of the ulcer, applying LFCUD for 20 s per cm². In this regard, we consider that the larger the area of the ulcer, the longer the application time and, therefore, the greater the probability of spreading microorganisms in the environment. Michailidis et al.³³ also found a higher microbial count during LFCUD treatment associated with a larger wound area, although this study also included leg wounds.

No significant differences were observed among procedures in their contribution to clinic environmental pollution after wound debridement, considering mean net bacterial load (0.70 ± 1.08 with- out suction versus 0.29 ± 0.75 , $p = 0.492$). However, we found more microorganisms with high bacterial loads when the suction attachment was not used after the procedure. In 4 out of 10 patients with- out suction, at least one microorganism with a high bacterial load was detected, compared to none of the patients with suction ($p =$

0.025) after the procedure. Based on our results, we recommend using the personal protective equipment required to protect staff members and patients during treatment with LFCUD and using a suction attachment where clinically possible to reduce clinic environmental pollution, especially in neuropathic DFUs and those with larger areas.

To our knowledge, up to this study's date, only two studies have evaluated the effect of using a suction attachment with LFCUD in the clinic environment, and ours is the only one carried out exclusively in patients with DFUs. However, the limitations of this study were the small sample size and the inclusion of a specific type of DFUs (Texas classification IA, IC), excluding patients with clinical signs of infection. As a result, we cannot extrapolate these results to all types of DFUs. However, in the study by Michailidis et al.,³³ they found similar results, including patients with infected wounds. On the other hand, variables such as different types of handpieces, flow rate (irrigation) and ultrasound intensity setting (amplitude) were not studied. In all of our treatments, we used the huff hand-piece, adjusted the saline flow rate (irrigation) to 60% and set the ultrasound intensity (amplitude) to 40% based on the type of DFUs included and the manufacturer's recommendations.³⁴ Michailidis et al.³³ did not find an association between handpiece selection and higher colony-forming units; however, we agree with this study that factors such as irrigation and ultrasound intensity settings, which will be determined by the type of ulcers and the patient's pain, should be considered concerning the risk of clinical environmental contamination. Future studies with larger sample sizes should be conducted to provide more specific recommendations on using suction attachments in this type of therapy.

5. Conclusions

Using LFCUD without a suction attachment results in significantly more immediate contamination of the clinic environment than when a suction attachment is employed, particularly during the procedure. We recommend using personal protective equipment to safeguard staff members and patients during treatment with LFCUD. Additionally, where clinically feasible, utilising a suction attachment can help reduce clinic environmental pollution, particularly in patients with neuropathic DFUs and those with larger wound areas.

6. References

1. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC. Practical guide- lines on the management and prevention of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(1):S181-S187.
2. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med.* 2017;376:2367-2375.
3. Skrepnek GH, Mills JL, Lavery LA, Armstrong DG. Health care service and outcomes among an estimated 6.7 million ambulatory care diabetic foot cases in the U.S. *Diabetes Care.* 2017;40(7):936-942.
4. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(Suppl 1):e3266.
5. Chen L, Zhang S, Da J, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of negative pressure wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcer. *Ann Palliat Med.* 2021;10(10):10830-10839.
6. Zhang Z, Zhang W, Xu Y, Liu D. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers: an updated systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg.* 2022;45(1):68-78.
7. Edmonds M, Lázaro-Martínez JL, Alfayate-García JM, et al. Sucrose octa- sulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicenter, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(3):186-196.
8. Edmonds ME, Bodansky HJ, Boulton AJM, et al. Multicenter, random- ized controlled, observer-blinded study of a nitric oxide generating treatment in foot ulcers of patients with diabetes—ProNOx1 study. *Wound Repair Regen.* 2018;26(2):228-237.
9. Gao W, Chen D, Liu G, Ran X. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):1-14.

10. Mahdipour E, Sahebkar A. The role of recombinant proteins and growth factors in the management of diabetic foot ulcers: a systematic review of randomized controlled trials. *J Diabetes Res.* 2020; 2020(6320514):18.
11. Steed DL, Attinger C, Brem H, et al. Guidelines for the prevention of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen.* 2008;16(2):169-174.
12. Santema TBK, Poyck PPC, Ubbink DT. Systematic review and meta- analysis of skin substitutes in the treatment of diabetic foot ulcers: highlights of a Cochrane systematic review. *Wound Repair Regen.* 2016;24(4): 737-744.
13. Rayman G, Vas P, Dhatariya K, et al. Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(Suppl 1):e3283.
14. Kotronis G, Vas PRJ. Ultrasound devices to treat chronic wounds: the current level of evidence. *Int J Low Extrem Wounds.* 2020;19(4):341-349.
15. Lázaro-Martínez JL, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, Molines-Barroso RJ, García-Morales E, Sevillano-Fernández D. Ultrasound- assisted debridement of neuroischaemic diabetic foot ulcers, clinical and microbiological effects: a case series. *J Wound Care.* 2018;27(5):278-286.
16. Michailidis L, Bergin SM, Haines TP, Williams CM. A systematic review to compare the effect of low-frequency ultrasonic versus non- surgical sharp debridement on the healing rate of chronic diabetes- related foot ulcers. *Ostomy Wound Manag.* 2018;64(9):39-46.
17. Kavros SJ, Coronado R. Diagnostic and therapeutic ultrasound on venous and arterial ulcers: a focused review. *Adv Skin Wound Care.* 2018;31(2):55-65.
18. Viana L, Pompeo M. Healing rate of chronic and subacute lower extremity ulcers treated with contact ultrasound followed by noncontact ultrasound therapy: the VIP ultrasound protocol. *Wounds.* 2017; 29(8):231-239.
19. Chang Y-JR, Perry J, Cross K. Low-frequency ultrasound debridement in chronic wound healing: a systematic review of current evidence. *Plast Surg.* 2017;25(1):21-26.
20. Swanson T, Lázaro-Martínez JL, Braumann C, Kirchhoff J-B, Gaechter B, van Acker K. Ultrasonic-assisted wound debridement: report from a closed panel meeting. *J Wound Care.* 2020;29(2):128-135.

21. Flores-Escobar S, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, López-Moral M, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E. Ultrasound-assisted wound (UAW) debridement in the treatment of diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2022;11(7):1911.
22. Chen H, Yu Z, Liu N, et al. The efficacy of low-frequency ultrasound as an added treatment for chronic wounds: a meta-analysis. *Int Wound J.* 2023;20(2):448-457.
23. Lázaro-Martínez JL, Álvaro-Afonso FJ, Sevillano-Fernández D, García-Álvarez Y, Sanz-Corbalan I, García-Morales E. Cellular proliferation, dermal repair, and microbiological effectiveness of ultrasound- assisted wound debridement (UAW) versus standard wound treatment in complicated diabetic foot ulcers (DFU): an open-label randomized controlled trial. *J Clin Med.* 2020;9(12):1-13.
24. Elraiayah T, Domecq JP, Prutsky G, et al. A systematic review and meta-analysis of debridement methods for chronic diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg.* 2016;63(2):37S-45S.
25. Chen H, Xiao T, Zhang L, et al. Effect of ultrasound-supported wound debridement in subjects with diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *Int Wound J.* 2023;1–8:2618-2625.
26. World Medical Association. World medical association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-2194.
27. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with a foot ulcer and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(Suppl 1):e3276.
28. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):e132-e173.
29. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes Care.* 2008;31(5):964-967.

30. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998;21(5):855-859.
31. Wollina U, Schmidt W-D, Krönert C, Nelskamp C, Scheibe A, Fassler D. Some effects of a topical collagen-based matrix on the microcirculation and wound healing in patients with chronic venous leg ulcers: preliminary observations. *Int J Low Extrem Wounds*. 2005;4:214-224.
32. Hinchliffe RJ, Brownrigg JRW, Apelqvist J, et al. IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016; 32(Suppl. 1):37-44.
33. Michailidis L, Kotsanas D, Orr E, et al. Does the new low-frequency clinicians, patients, and the clinic environment? *Am J Infect Control*. 2016;44(12):1656-1659.
34. Söring. Ultrasonic Generator SONOCA 185 Instructions for use. 2015. Available from: <https://www.bioclinicalservices.com.au/soring--3/sonoca-ultrasonic-generators/sonoca-185-instructions-for-use-sept-2015>
35. Rossana C, Meloni M, Giurato L, et al. Microbiological and clinical characteristics of infected diabetic foot ulcers managed in a tertiary level diabetic foot service. *Int J Low Extrem Wounds*. 2023;1–7: 153473462311786.