

## Terapia de oxígeno tópico en heridas de difícil cicatrización: análisis de datos clínicos del mundo real

**Sinopsis:** Las heridas de difícil cicatrización son complejas de tratar, dado el suministro insuficiente de oxígeno y nutrientes que las caracterizan, y las enfermedades preexistentes del paciente (diabetes, hipertensión e insuficiencia venosa, entre otras). Cuando los métodos tradicionales no logran los resultados deseados, es necesario considerar tratamientos avanzados como la terapia de oxígeno tópico continuado (cTOT, por sus siglas en inglés). Este tratamiento promueve el proceso de cicatrización a través del suministro de oxígeno concentrado. Puede ayudar a mejorar el funcionamiento celular, reducir la inflamación, estimular la generación de vasos sanguíneos y contribuir a una recuperación rápida del paciente. En este estudio retrospectivo, se evaluó el uso de un dispositivo de cTOT en condiciones reales en 69 pacientes con heridas de difícil cicatrización durante un período de tres a seis meses. Se alcanzó la cicatrización completa en el 64% de los pacientes del grupo tratado con cTOT continuado (ininterrumpido) y

en el 36% de los pacientes del grupo tratado con terapia de oxígeno tópico continuado intermitente (interrumpido). La mayoría no tuvo dolor ni necesitó medicación después del tratamiento. Estos resultados resaltan los beneficios del tratamiento continuado con cTOT y su eficacia frente a los tratamientos tradicionales de heridas a la hora de acelerar la cicatrización, reducir dolor, disminuir medicación y evitar la aparición de infección en heridas de difícil cicatrización.

**Conflicto de interés:** SM es empleada de NATROX Wound Care (Inotec AMD Ltd.). WC es miembro del Clinical Advisory Board de NATROX Wound Care. WXM es director científico en Cure Latam, distribuidor de NATROX en Colombia. EW ha recibido honorarios por consultoría en NATROX Wound Care. Los demás autores declaran no tener conflicto de interés.

terapia de oxígeno tópico continuado • heridas de difícil cicatrización • reducción de dolor • Colombia

Las heridas de difícil cicatrización presentan un desafío para los sistemas de salud, ya que impactan la calidad de vida de los pacientes y consumen buena parte de los recursos médicos en todo el mundo.<sup>1,2</sup> Se calcula que, en 2019, el gasto mundial en el tratamiento de heridas rondó US\$299.482 millones, de los cuales US\$11.162 millones correspondieron a Sudamérica.<sup>3</sup>

Este tipo de heridas afecta a 40 millones de personas en todo el mundo.<sup>4</sup> Se estima que entre el 1 y 2% de la población de países en desarrollo sufre una herida de difícil cicatrización en algún momento de sus vidas.<sup>2,5,6</sup> En las economías emergentes (sobre todo, en países de

Sudamérica), el desafío de tener una herida de difícil cicatrización se ve exacerbado por factores como bajo nivel de alfabetización en la sociedad, acceso limitado a atención sanitaria de calidad, dependencia de productos sanitarios importados, altos costos de tratamiento y ausencia de cobertura de salud universal con seguros médicos,<sup>6</sup> lo que puede derivar en una tasa de amputaciones especialmente alta debido a las complicaciones asociadas con este tipo de heridas.<sup>7</sup>

A diferencia de las heridas agudas, que suelen cicatrizar en un plazo determinado,<sup>8</sup> las heridas de difícil cicatrización persisten a pesar de los tratamientos convencionales<sup>9,10</sup> y suelen ser más complejas.<sup>10,11</sup> Estas heridas pueden presentar falta de oxigenación y suministro de nutrientes a los tejidos<sup>12,13</sup> y, a menudo, empeoran debido a condiciones preexistentes como diabetes, hipertensión e insuficiencia venosa.<sup>9,10</sup> Las comorbilidades pueden alterar el proceso normal de cicatrización, lo que hace que las heridas no sanen completamente, sean propensas a complicaciones<sup>2,9</sup> y requieran tratamiento continuo durante largos períodos, que pueden derivar en dolor, inmovilidad y, en algunos casos, infección, síndrome séptico o incluso amputación del miembro.<sup>2</sup>

\***Wolmark Xiques Molina**,<sup>1</sup> médico y cirujano; **Katrwin M. Pérez Camacho**,<sup>1</sup> instrumentadora quirúrgica; **Windy Cole**,<sup>2</sup> DPM, CWSP; **Emma Woodmansey**,<sup>3</sup> PhD; **Stacey Martin**,<sup>4</sup> PhD; **Thomas Serena**,<sup>5</sup> MD, FACS, FACHM, MAPWCA; **Leandro Tapia Garcia**,<sup>5</sup> MD; **Bruna Nakayama**,<sup>5</sup> **Julián Suárez**,<sup>6</sup> médico; **Julio Daza**,<sup>6</sup> médico; **Juan Valle**,<sup>7</sup> médico; **Uriel Orozco**,<sup>8</sup> médico; **German Munive**,<sup>9</sup> médico

*\*Correspondencia:* wx@curelatam.com

**1** Cure Latam, Barranquilla, Colombia. **2** Kent State University College of Podiatric Medicine Independence, OH, USA. **3** Clinical and Scientific Solutions, York, UK.

**4** NATROX Wound Care, Cambridge, UK. **5** SerenaGroup, Research Foundation, EEUU. **6** Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia. **7** Universidad de Cartagena, Colombia. **8** Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia. **9** Instituto Cardiovascular del Cesar, Valledupar, Colombia.

**Tabla 1.** Datos demográficos de todos los pacientes (n=69) y por cohorte de cTOT continuado (n=47) y cTOT intermitente (n=22)

Variable demográfica		Total (n=69)	cTOT continuado (n=47)	cTOT intermitente (n=22)	Valor de p
Media de edad (años)		59,7	58,1	63,3	0,10
Género (n)	Mujer	30	18	12	0,22
	Hombre	39	29	10	
Duración media de la herida* (meses)		16,7	14,1	19,2	0,52
Tipo de herida	UPD	29	21	8	
	UV	16	9	7	
	UA	2	1	1	
	UPP	9	6	3	
	Traumática	7	6	1	
	Quirúrgica	2	1	1	
	Gangrena de Fournier	2	2	0	
	Quemadura	2	1	1	

\*Antes de aplicar el tratamiento de terapia de oxígeno tópico continuado (cTOT)  
 UPD: úlcera de pie diabético. UV: úlcera venosa. UA: úlcera arterial. UPP: úlcera por presión

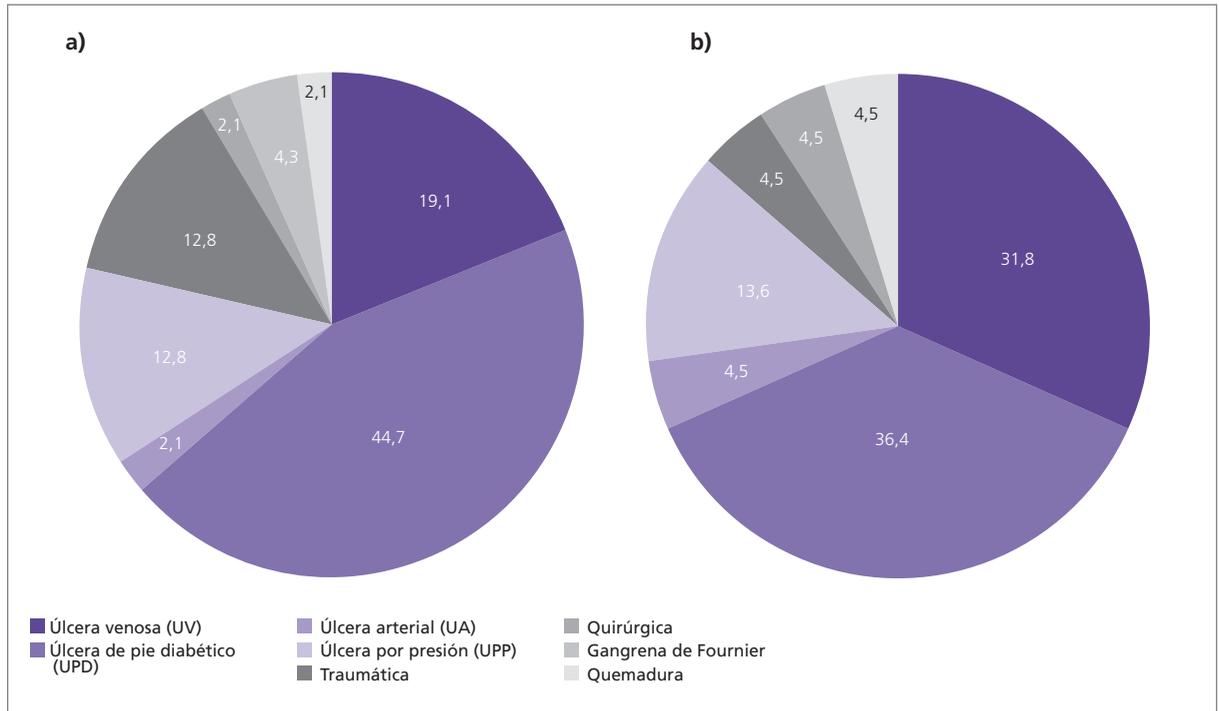
Los tratamientos tradicionales, también conocidos como de atención estándar, no siempre logran la curación completa.<sup>14</sup> Un estudio realizado por Snyder et al.<sup>15</sup> demostró la relación entre el porcentaje de reducción del área de la herida (PRAH) y la obtención de una curación completa en úlceras de pie diabético (UPD). Las UPD con un PRAH menor que 50% en su cuarta semana de tratamiento tuvieron una probabilidad de curar a las 12 semanas significativamente más baja que aquellas que lograron un PRAH del 50% o más ( $p < 0.001$ ). Además, el análisis indicó que los valores de PRAH durante las semanas iniciales (1 a 3) variaron entre las úlceras que finalmente cicatrizaron y las que no lo hicieron después del período de 12 semanas; sin embargo, la sensibilidad y especificidad del PRAH como medida predictiva se optimizaron en la semana 4.<sup>15</sup> Estos hallazgos subrayan la importancia del PRAH como indicador temprano de la eficacia del tratamiento, lo que justifica una reevaluación de los protocolos de manejo clínico cuando no se alcanza un umbral de PRAH del 50%.<sup>15</sup> Esto señala, también, la necesidad de tratamientos avanzados que ofrezcan soluciones más eficaces al estándar de atención, en caso de que las heridas no alcancen un PRAH menor que 50% después de 4 semanas de tratamiento.<sup>15</sup>

La terapia de oxígeno tópico continuado (cTOT, por sus siglas en inglés) favorece la cicatrización de las heridas de difícil cicatrización a través del suministro de un flujo controlado de oxígeno directamente al lecho

de la herida.<sup>16</sup> Esta terapia provee oxígeno las 24 horas del día, los siete días de la semana, en un lecho húmedo con presión normobárica, lo que aumenta significativamente la presión parcial de oxígeno ( $pO_2$ ) en el tejido superficial de la herida.<sup>16</sup> Estudios preclínicos indicaron que la aplicación tópica de oxígeno puede aumentar significativamente la  $pO_2$  en heridas abiertas. Una investigación midió la  $pO_2$  a una profundidad de 2mm en el lecho de la herida mediante una sonda implantada.<sup>17</sup> La  $pO_2$  inicial fue inferior a 10mmHg con aire (21% de oxígeno), pero la aplicación de oxígeno la cuadruplicó a 40mmHg en 4 minutos. Esto sugiere posibles beneficios terapéuticos al usar oxígeno en el tratamiento de heridas.<sup>17</sup>

La cTOT es un tratamiento médico diseñado para potenciar la sanación de heridas de difícil cicatrización al proveer un suministro de oxígeno controlado directamente al sitio de la herida.<sup>16</sup> El oxígeno es crucial para diversos procesos celulares que son esenciales en la reparación de los tejidos, como la síntesis de colágeno, proliferación celular y angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos).<sup>13,18</sup> Una oxigenación adecuada puede mejorar la respuesta inmunológica<sup>19,20</sup> y reducir el riesgo de infección al inhibir el crecimiento de bacterias anaerobias perjudiciales.<sup>21</sup> Por lo tanto, aumentar la concentración de oxígeno de forma local en el lecho de la herida puede ser un factor fundamental para acelerar el proceso de cicatrización y reducir la inflamación.<sup>13,22</sup> Los análisis histológicos y de expresión génica realizados

**Figura 1.** Tipo de herida por cohorte: a) cTOT continuado (n=47) y b) cTOT intermitente (n=22)



por Keller et al.<sup>23</sup> en pieles sometidas a cTOT indicaron una reducción notable de los marcadores de respuesta inflamatoria, como interleucina 6 (IL)-6, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa (TNF)-alfa, metaloproteinasa de matriz 1 (MMP)-1 y MMP-12. Además, se observó un aumento significativo de las proteínas estructurales de la piel, como colágeno tipo I, elastina y tisfлагrina.<sup>23</sup>

Este análisis retrospectivo buscó comprender el impacto real de la cTOT en diversos tipos de heridas de difícil cicatrización, en una población de pacientes tratados en Colombia.

## Método

### Diseño del estudio

El presente fue un análisis retrospectivo multicéntrico (30 municipalidades en 12 departamentos de Colombia) sobre el uso de la cTOT en el mundo real para tratar varios tipos de heridas de difícil cicatrización.

### Consideraciones éticas y consentimiento

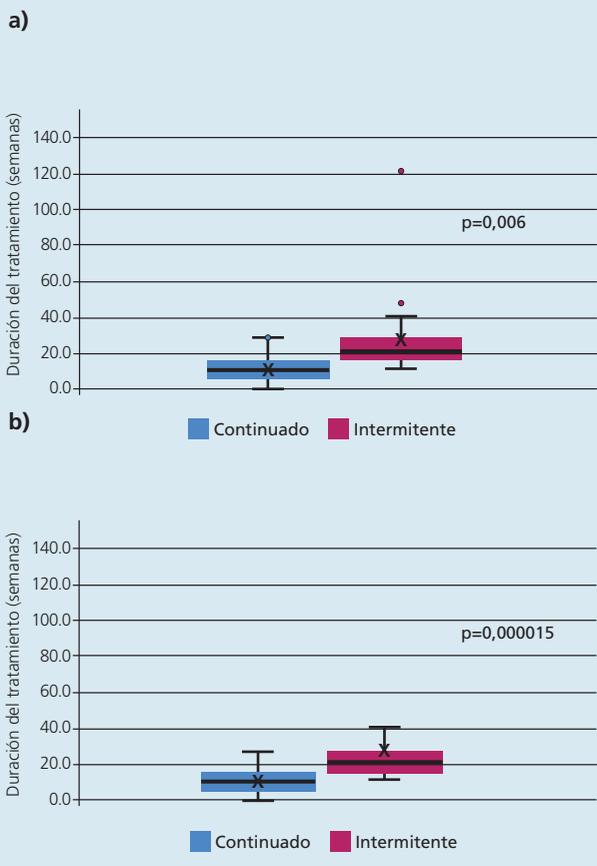
El estudio se llevó a cabo según las directrices de la Ley de Portabilidad y Responsabilidad de Seguros Médicos (Health Portability and Accountability Act) y de acuerdo con los principios de Buena Práctica Clínica E6 de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH GCP)

y de la Declaración de Helsinki. El estudio fue realizado según el acta número 003-30AGO2024 y aprobado por el comité de ética de investigación de Misericordia Clinical International. Por tratarse de un análisis retrospectivo sin intervención adicional, y de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud de Colombia, no se requirió de un número de aprobación del comité de ética. Sin embargo, como medida institucional, todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para publicar los datos e imágenes de los casos, que fueron anonimizados. No se ofreció compensación por participar del estudio.

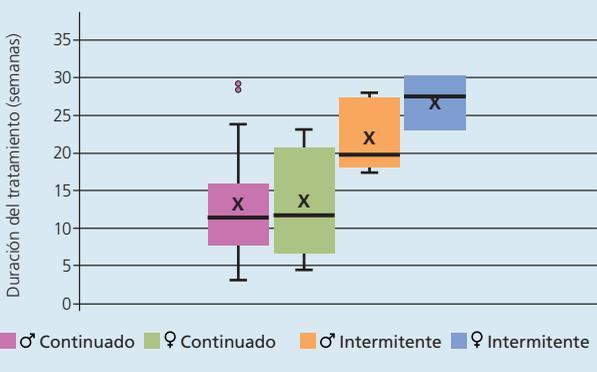
### Criterios de selección

Para reflejar mejor el uso en el mundo real, el estudio utilizó pocos criterios de inclusión y exclusión. Los pacientes aptos para su inclusión debían tener 18 años o más, haber sido diagnosticados con heridas de difícil cicatrización (independientemente de las enfermedades preexistentes que tuvieran, como diabetes, hipertensión e insuficiencia venosa), y haber recibido cTOT (NATROX O<sub>2</sub>, NATROX Wound Care, Cambridge, Reino Unido). Se excluyeron los pacientes menores de 18 años o cuya historia clínica estuviera incompleta.

**Figura 2.** Duración del tratamiento en semanas (media y mediana) con cTOT continuado e intermitente en el conjunto de datos total (media: cruz dentro del rectángulo; mediana: línea dentro del rectángulo). Duración del tratamiento con los valores atípicos (a); duración del tratamiento sin los valores atípicos (b). Hubo una diferencia significativa entre cTOT continuado e intermitente, con y sin los valores atípicos ( $p=0,006$  y  $p<0,001$ , respectivamente)



**Figura 3.** Comparación de la duración del tratamiento de cTOT continuado e intermitente en úlceras de pie diabético (UPD) (media, semanas), en todos los pacientes con UPD, por sexo (masculino y femenino)



### Recopilación de datos

Los datos fueron recolectados retrospectivamente a partir de las historias clínicas de los pacientes. Se registraron las siguientes variables:

- Información demográfica: edad, sexo, comorbilidades (diabetes de tipo II, hipertensión, insuficiencia renal crónica, entre otras)
- Características de la herida: tipo y duración de la herida
- Información del tratamiento: duración de la cTOT, uso de antibióticos antes y después de la cTOT, y frecuencia de los tratamientos e intervenciones adicionales en la herida
- Criterios de valoración principales: duración del tratamiento, reducción del tamaño de la herida, PRAH y tiempo transcurrido hasta la cicatrización completa
- Criterios de valoración secundarios: cambios en el uso de analgésicos e incidencia de infecciones en las heridas.

### Análisis estadístico

Se utilizó la estadística descriptiva para resumir las características de la población de pacientes, los tipos de heridas y el resultado del tratamiento. Las variables continuas se expresaron con la media±desviación estándar (DE) o mediana, dependiendo de su distribución. Las variables categóricas se presentaron a través de frecuencias y porcentajes. Se llevaron a cabo análisis comparativos mediante pruebas de la t (de dos muestras, suponiendo varianzas desiguales) para evaluar las diferencias en el resultado del tratamiento entre los grupos de terapia continuado e intermitente. Se consideró que un valor de  $p < 0,05$  era estadísticamente significativo.

### Criterios de valoración principales

La duración del tratamiento y reducción del tamaño de la herida fueron comparadas en ambos grupos, calculando el PRAH semanalmente para evaluar la tasa de cicatrización de la herida.

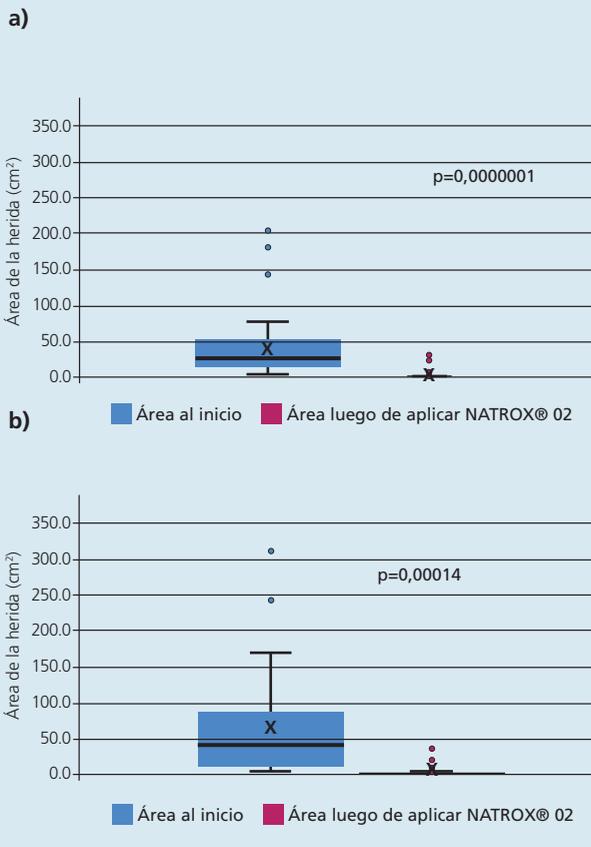
### Criterios de valoración secundarios

Los cambios en el uso de analgésicos y la incidencia de infecciones fueron analizados para evaluar el impacto general de la cTOT.

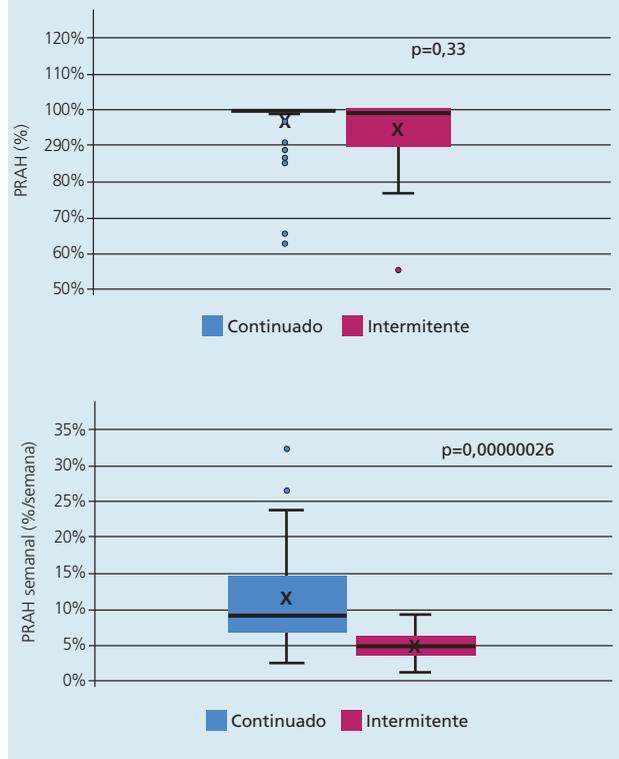
### Resultados

Un total de 69 pacientes con UPD, úlceras venosas (UV), úlceras por presión (UPP), heridas traumáticas, heridas quirúrgicas, gangrena de Fournier y quemaduras cumplió con los criterios de inclusión. Los pacientes

**Figura 4.** Reducción del tamaño de la herida según el área con cTOT continuado (a) y cTOT intermitente (b). Los rectángulos ilustran la reducción del área de la herida desde el inicio (azul) hasta después del tratamiento (rojo). Hubo una reducción significativa del área de la herida tanto con cTOT continuado como con cTOT intermitente (ambas  $p < 0,001$ )



**Figura 5.** Comparación del porcentaje de reducción del área de la herida (PRAH) (a) y PRAH semanal (b) entre los tratamientos con cTOT continuado (azul) y cTOT intermitente (rojo). No hubo diferencia significativa del PRAH entre los dos grupos de tratamiento (valor de  $p=0,33$ ), mientras que sí lo hubo en el caso del PRAH semanal ( $p < 0,001$ ), donde la cTOT continuado mostró una mayor tasa de reducción



fueron divididos en dos grupos: tratamiento de cTOT continuado (ininterrumpido) (n=47) y tratamiento de cTOT intermitente (interrumpido) (n=22), como muestra la Tabla 1. La mayor parte de las heridas fueron UPD (el 44,7% y 36,4% de las cohortes de tratamiento continuado e intermitente, respectivamente), seguidas por UV (19,1% y 31,8% en cada una de las cohortes) (Fig. 1).

### Duración del tratamiento

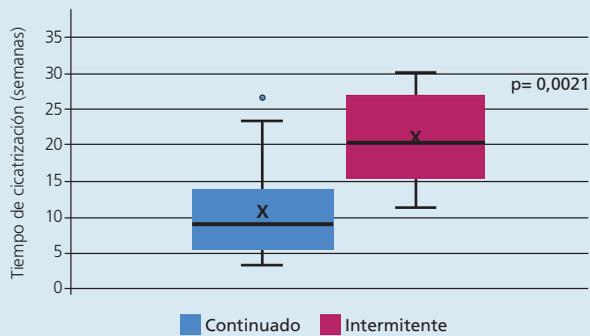
Se observaron diferencias significativas en la duración del tratamiento entre las terapias de cTOT continuado (ininterrumpido) y cTOT intermitente (interrumpido). El grupo que recibió cTOT interrumpido lo hizo con intermitentemente por demoras en la autorización por parte del seguro. Para los propósitos de este estudio, los autores usaron los términos “cTOT continuado” y

“cTOT intermitente” para distinguir tal interrupción en el suministro de cTOT. La duración media del tratamiento con cTOT continuado fue de  $12,2 \pm 7,4$  semanas, mientras que la cTOT intermitente tuvo una duración de  $27,4 \pm 23,0$  semanas ( $p=0,006$ ), considerablemente mayor (Fig. 2). Tras descartar los valores atípicos, la duración media del tratamiento con cTOT continuado disminuyó levemente, a  $11,0 \pm 6,1$  semanas (mediana=10,3 semanas), y la de cTOT intermitente a  $21,7 \pm 7,8$  semanas (mediana = 20,0 semanas) (Fig. 2). La significación entre las medias persistió ( $p < 0,001$ ).

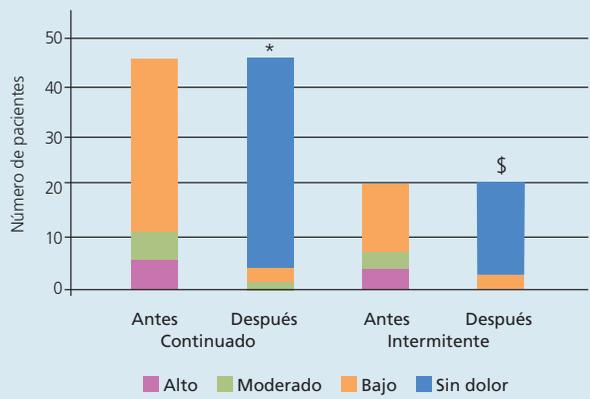
### Úlceras de pie diabético (UPD)

La población con UPD fue la única con cantidad de pacientes suficiente para realizar un análisis de subpoblación. En el caso de los pacientes con UPD, la

**Figura 6.** Tiempo hasta la cicatrización completa, en semanas, entre los tratamientos con cTOT continuado (azul) y cTOT intermitente (rojo). Hubo una diferencia significativa en el tiempo de cicatrización entre los dos grupos de tratamiento ( $p=0,0021$ ), donde el de cTOT continuado logró una cicatrización más rápida

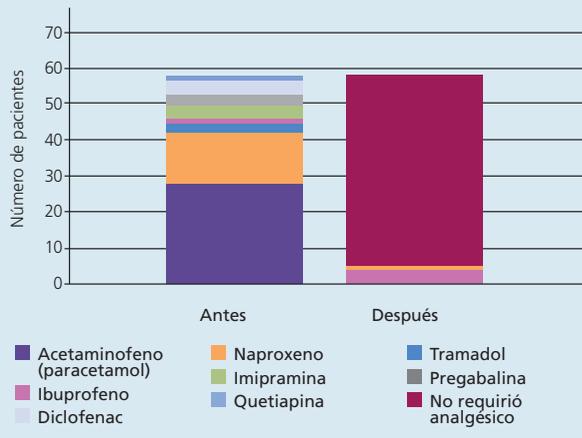


**Figura 7.** Modificación del dolor antes y después del tratamiento en los grupos de cTOT continuado e intermitente. Reducción significativa desde el inicio: \* $p<0,001$  con cTOT continuado; \$ $p<0,001$  con cTOT intermitente



duración media de cTOT continuado fue de 13,2 semanas (todos los pacientes), con valores similares entre hombres (media=13,3 semanas, mediana=11,5 semanas) y mujeres (media=13,1 semanas, mediana=11,8 semanas). En cambio, la cTOT intermitente tuvo una duración media de 23,9 semanas (todos los pacientes), por lo que fue superior tanto en hombres (media=22,1 semanas, mediana=19,7 semanas) como en mujeres (media=27,0 semanas, mediana=27,6 semanas) (Fig. 3). La prueba de la t mostró diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos con cTOT continuo e intermitente a, con un valor de  $p<0,001$ .

**Figura 8.** Cambios en el uso de analgésicos prescritos, antes y después del tratamiento con cTOT



### Reducción del tamaño de la herida

Ambas modalidades de tratamiento lograron reducir el tamaño de la herida de forma significativa. La cTOT continuado redujo el tamaño medio de la herida de 42,5cm<sup>2</sup> a 1,6cm<sup>2</sup>, con una disminución de la mediana de 27,0cm<sup>2</sup> a 0,0cm<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ). La cTOT intermitente redujo el tamaño medio de la herida de 67,6cm<sup>2</sup> a 4,9cm<sup>2</sup>, con una disminución de la mediana de 40,1cm<sup>2</sup> a 0,2cm<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ) (Fig. 4).

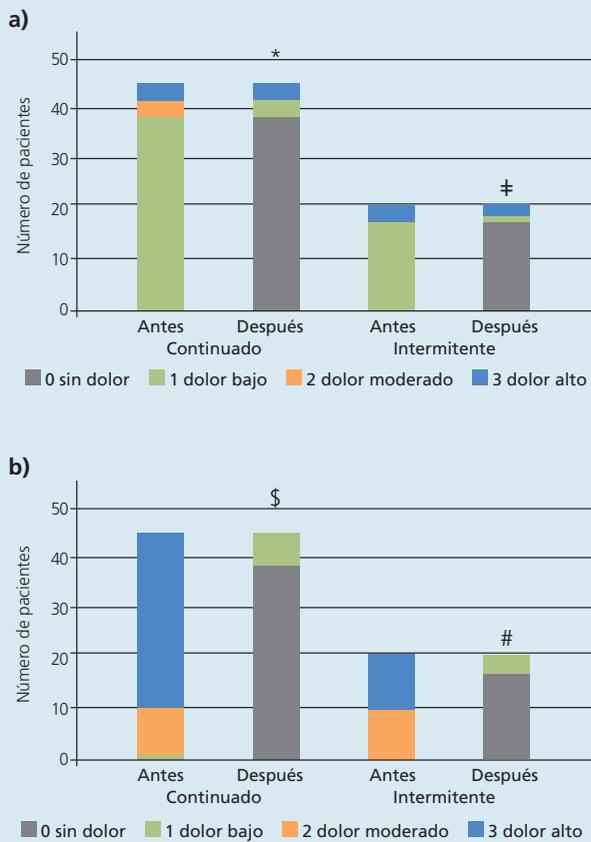
### Porcentaje de reducción del área de la herida (PRAH)

El tratamiento con cTOT continuado logró un PRAH medio de 97±8% (mediana=100%). El tratamiento con cTOT intermitente obtuvo un PRAH medio de 94±11% (mediana=99%). La diferencia en el PRAH total entre tratamientos no fue estadísticamente significativa ( $p=0,33$ ). Sin embargo, el PRAH semanal mostró una mayor tasa de reducción con cTOT continuado (media=11±7% por semana) que con cTOT intermitente (media=5±2% por semana). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ) (Fig. 5).

### Tiempo transcurrido hasta la cicatrización

El tiempo medio transcurrido hasta obtener la cicatrización completa fue significativamente inferior con cTOT continuado (media=10,5±5,7 semanas, mediana=9,0 semanas) que con cTOT intermitente (media=20,7±6,4 semanas, mediana=20,3 semanas), lo que indica que el tratamiento con cTOT continuado logró una cicatrización más rápida ( $p=0,0021$ ) (Fig. 6). Asimismo, el porcentaje de pacientes con cicatrización completa fue mayor en el grupo de cTOT continuado

**Figura 9.** Impacto del tratamiento con cTOT continuado en el uso de analgésicos: cambio en la cantidad de analgésicos utilizados (a), cambio en la frecuencia de uso de medicación por día (b). Hubo una reducción significativa en el número de pacientes que necesitó uno o más analgésicos antes y después del tratamiento: \* $p < 0,001$  (cTOT continuado), # $p < 0,001$  (cTOT intermitente). Reducción significativa en la frecuencia del uso de analgésicos: \$ $p < 0,001$  (cTOT continuado), # $p < 0,001$  (cTOT intermitente)

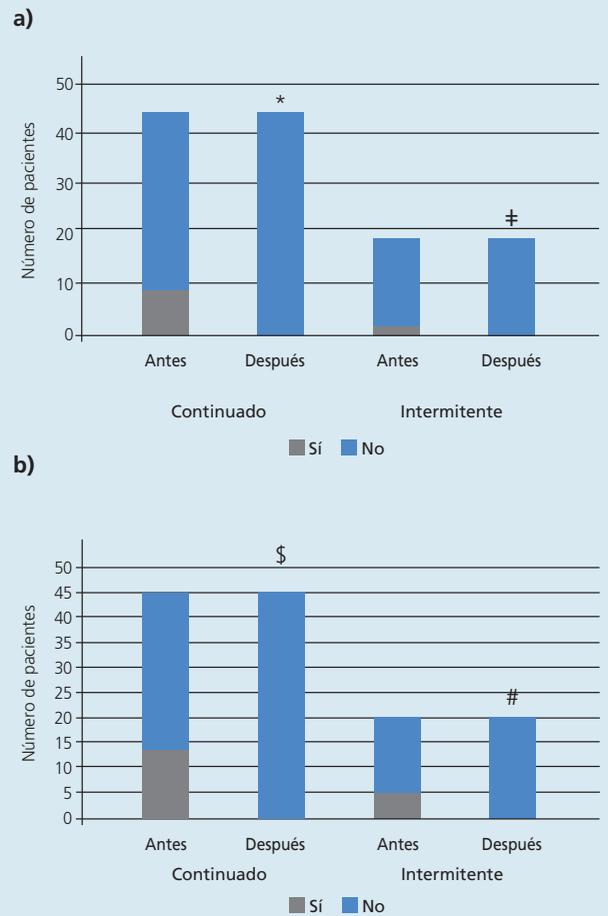


(30 de 49 pacientes, es decir, 64%) que en el de cTOT intermitente (8 de 22 pacientes, es decir, 36%).

### Manejo del dolor

Los 69 pacientes reportaron sentir dolor antes de comenzar el tratamiento con cTOT. Se utilizó la escala visual análoga (EVA) para medir el dolor, donde 0 significó ausencia de dolor y 10 representó el mayor dolor posible. Se observó una reducción sustancial del dolor, ya que el 91% de los pacientes del estudio que tenían dolor al inicio dejaron de tenerlo después del tratamiento. El tratamiento con cTOT continuado

**Figura 10.** Efectos en los grupos de cTOT continuado e intermitente en el número de pacientes con heridas infectadas antes y después de la terapia (a) y en la tasa de prescripción de antibióticos antes y después del tratamiento (b). Hubo una diferencia significativa en el número de pacientes con infección antes y después del tratamiento: \* $p < 0,001$  (cTOT continuado), # $p = 0,005$  (cTOT intermitente). Diferencia significativa en el número de pacientes que necesitó antibióticos antes y después del tratamiento: \$ $p < 0,001$  (cTOT continuado), # $p = 0,011$  (cTOT intermitente)



redujo el número de pacientes con dolor alto y moderado de 12 a 1, y con dolor bajo de 35 a 3. El tratamiento con cTOT intermitente redujo los casos de dolor alto y moderado de 8 a 0, y aquellos de dolor bajo de 14 a 2. La reducción fue estadísticamente significativa en ambos grupos ( $p < 0,001$  para ambos) (Fig. 7).

### Uso y frecuencia de medicación

La reducción del grado de dolor conllevó, a su vez, una menor necesidad de analgésicos. Hubo una reducción en el número de distintos tipos de analgésicos, y la

mayoría de los pacientes (91%) no necesitó analgésicos tras el tratamiento (Fig. 8). El paracetamol fue el analgésico más utilizado, pero el número de pacientes que lo tomó disminuyó del 63% al 6% y del 50% al 9% en los casos de cTOT continuado e intermitente, respectivamente.

El tratamiento con cTOT continuado redujo significativamente el número de pacientes que necesitó analgésicos en general ( $p < 0,001$ ). La cantidad de pacientes que necesitó un analgésico antes de cTOT continuado ( $n=43$ ) se redujo a 4 después del tratamiento, y la cantidad de pacientes que necesitó dos analgésicos antes de cTOT continuado se redujo a cero después del tratamiento. La cTOT intermitente mostró una reducción similar, ya que los casos que requirieron medicación disminuyeron de 22 a 2 ( $p < 0,001$ ) (Fig. 9a). En ambos grupos, la reducción en la frecuencia del uso de analgésicos por día fue significativa ( $p=1,06 \times 10^{-41}$  y  $p=1,29 \times 10^{-19}$ , respectivamente) (Fig. 9b).

### Infección de heridas

No se observaron signos clínicos ni síntomas de infección en las cohortes luego del tratamiento con cTOT. El número de heridas infectadas pasó de 14 a 0 con cTOT continuado y de 7 a 0 con cTOT intermitente. Los valores de  $p$  de las pruebas de la  $t$  fueron  $< 0,001$  en el caso de cTOT continuado y 0,005 en el caso de cTOT intermitente (Fig. 10a). En consecuencia, se interrumpió el uso de antibióticos en todos los pacientes de ambos grupos, tal como muestra la Fig. 10b.

### Discusión

Las heridas de difícil cicatrización no suelen seguir el proceso de sanación esperado en una herida, lo que dificulta su cicatrización completa.<sup>10,11</sup> Por lo tanto, el tratamiento de las heridas de difícil cicatrización suele ser largo y requerir hospitalización y tratamiento con antibióticos sistémicos.<sup>3,11</sup> La morbilidad, los costos asociados y el acceso al tratamiento de las heridas de difícil cicatrización enfatizan la necesidad de adoptar un tratamiento eficaz y fácil de aplicar.<sup>24</sup> En América latina, la dispersión geográfica, los factores sociales, las creencias religiosas y las influencias económicas pueden afectar el tratamiento de las enfermedades, según nuestra experiencia. Aunque las heridas de difícil cicatrización son prevalentes en América latina, las opciones de tratamiento son limitadas, y muchos pacientes carecen de acceso a atención de heridas especializada. Existen pocos datos epidemiológicos y económicos de salud por país, pero cada vez hay más estudios que demuestran el lastre que suponen las

heridas de difícil cicatrización para el sistema sanitario en varias regiones. Un estudio de Brasil calculó que el costo médico anual total del tratamiento de una UPD fue de 27,7 millones de dólares internacionales en el caso de los pacientes hospitalizados y de 333,5 millones en el caso de los pacientes ambulatorios (1 dólar internacional=1,748 reales brasileños), lo que significó una carga económica total de 361 millones de dólares internacionales en 2014.<sup>25</sup> Por su parte, en Perú, el costo de la enfermedad por año de UPD con tratamiento habitual fue de aproximadamente 2,7 millones de dólares estadounidenses (US\$).<sup>26</sup>

En 2023, la población de Colombia se estimó en 52 millones de personas.<sup>27</sup> El 95% de los habitantes se tratan en el sistema sanitario público-privado del país.<sup>27</sup> Aunque se trata de una cifra impresionante, sigue habiendo barreras para acceder a la atención sanitaria en las zonas rurales y remotas. El acceso a la sanidad puede ser difícil en las zonas rurales, ya que sólo hay 2,4 médicos por cada 1000 habitantes.<sup>28</sup> La mayor parte de la asistencia sanitaria se concentra en las zonas urbanas, donde la espera para acudir a una consulta en hospitales y clínicas puede ser larga. Asimismo, el sistema público cubre un número reducido de servicios clínicos ordinarios, y los ciudadanos deben costear muchos tratamientos avanzados.<sup>27</sup> Esto resulta especialmente problemático para el 37% de la población que vive en la pobreza.<sup>27</sup> Por lo tanto, en Colombia existe una demanda de tratamientos innovadores y eficaces para mejorar el acceso a la sanidad y los resultados clínicos para los pacientes.

Recientemente, un grupo de consenso formado por expertos de América latina recomendó el uso de TOT en todos los tipos de heridas, dada la cantidad de datos que avalan su uso.<sup>29</sup> Aunque la cTOT ha demostrado ser eficaz en acelerar el cierre de varios tipos de heridas en todo el mundo, este es el primer estudio (hasta donde tienen conocimiento los autores) de cohortes que examina los efectos de la cTOT en una población de pacientes en Colombia.

Este estudio evaluó el uso de cTOT continuado e intermitente, con ambos grupos sugiriendo resultados favorables. Sin embargo, los pacientes que recibieron cTOT continuado mostraron una cicatrización considerablemente más rápida y el cierre completo de la herida en un mayor porcentaje de casos que el grupo tratado con cTOT intermitente (64% frente a 36%). Esto coincide con estudios previos de UPD y UV, en los que se logró la cicatrización completa en el 44,4 y 40% de los casos, respectivamente.<sup>30,31</sup> Asimismo, en este estudio, la duración del tratamiento fue significativamente

mayor en el grupo de cTOT intermitente ( $p < 0,001$ ). Esta tendencia fue especialmente pronunciada en pacientes con UPD, aunque el tamaño de la muestra de otros tipos de heridas era insuficiente para hacer una comparación definitiva. Ambos grupos de tratamiento experimentaron una reducción significativa en el tamaño de la herida, lo que resalta la eficacia general del tratamiento con cTOT (tanto continuado como intermitente). No obstante, los pacientes que recibieron cTOT continuado mostraron un PRAH por semana significativamente superior que los que recibieron cTOT intermitente. Este efecto en la cicatrización coincide con datos previos, incluida evidencia de nivel 1 a partir de ensayos aleatorizados comparativos y metaanálisis,<sup>22,30,32-36</sup> y se ha reconocido al incluirlo en diversas guías internacionales para el tratamiento de heridas de difícil cicatrización.<sup>37-41</sup>

Además, la cTOT continuado e intermitente redujo el uso y frecuencia de medicación, así como el nivel de dolor, en consonancia con datos similares de estudios anteriores que muestran una reducción sustancial y rápida del dolor (76% de los pacientes) y la desaparición total del dolor (53% de los pacientes).<sup>31</sup>

Cabe destacar que, después del tratamiento, ningún paciente en los dos grupos sufrió infección en la herida ni necesitó antibióticos, lo que enfatiza la eficacia de la cTOT al favorecer la respuesta inmunitaria para combatir la infección de las heridas. Curiosamente, se ha observado que la cTOT cambia la dinámica de la población bacteriana en las heridas de difícil cicatrización, al reducir las bacterias anaerobias perjudiciales relacionadas con el estancamiento de la herida y fomentar una población aerobia y facultativa más diversa.<sup>21</sup> Asimismo, en estudios *in vitro* se ha observado que la cTOT aumenta la sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos, sobre todo, si han formado un biofilm.<sup>42</sup> Esto podría ayudar a fomentar el uso adecuado de antibióticos.

Las heridas de difícil cicatrización afectan de manera significativa la calidad de vida de los pacientes en todo el mundo.<sup>2</sup> El número de personas con heridas está aumentando, y es probable que continúe debido al envejecimiento de la población. En zonas con recursos limitados, el control de los factores que disparan los costos sanitarios aumentará la eficiencia del tratamiento de heridas. La adopción de tratamientos eficaces, como el cTOT, podría mitigar complicaciones posteriores, como infecciones y amputaciones.

### Limitaciones

El carácter retrospectivo de este estudio limita la

capacidad de establecer la causalidad y puede introducir sesgos en la forma de recopilar y registrar los datos. Además, debido a la naturaleza de estos datos del mundo real, existen posibles factores de confusión, como edad, comorbilidades y adherencia al tratamiento. El sesgo en la selección de pacientes también podría afectar los resultados. El tamaño de la muestra debería ser mayor para hacer una generalización de los hallazgos en tipos específicos de heridas de difícil cicatrización y variables demográficas de los pacientes. La muestra se obtuvo en pacientes colombianos, por lo que los resultados podrían no reflejar la población del resto de América latina. El carácter real de este análisis implica que los pacientes podrían haber recibido tratamientos en función de sus afecciones o preferencias específicas, lo cual puede afectar los resultados, y que recibieron cTOT durante tiempos distintos en función de lo que requiriese la herida. Esta heterogeneidad puede complicar las comparaciones y generalizaciones. Por último, la falta de datos económicos plantea un desafío para la toma de decisiones informadas sobre la asignación de recursos y estrategias de tratamiento.

### Conclusión

Los hallazgos de este estudio en pacientes tratados con el dispositivo de cTOT sugieren que su uso como complemento de una buena atención estándar puede promover la cicatrización rápida de las heridas y reducir la duración de su tratamiento, grado de dolor, y necesidad y frecuencia de analgésicos. Asimismo, los resultados de este estudio retrospectivo destacan el potencial de la cTOT para acelerar la cicatrización y reducir la carga que suponen las heridas de difícil cicatrización tanto para los pacientes como para la sanidad colombiana y mundial.

El dispositivo de cTOT usado en este estudio fue una solución efectiva para proveer oxígeno directamente en el lecho de la herida. La erradicación total de infecciones y el cese del uso de antibióticos en ambos grupos apoyaron los beneficios de la cTOT. Estos hallazgos se intensificaron cuando se trató a los pacientes con cTOT continuado en lugar de intermitente. Estos resultados podrían apoyar el caso para el reembolso y acceso a este tratamiento.

**JWC  
LATAM**

### Agradecimientos

Los autores agradecen a Lisa Thomas y David Fernandez por brindar dirección y revisar este manuscrito. NATROX Wound Care (Inotec AMD Ltd.) y Clinical & Scientific Solutions han colaborado con la redacción de este artículo. NATROX no influyó en la metodología ni diseño del estudio.

### Referencias

1 Olsson M, Järbrink K, Divakar U, Bajpai R, Upton Z, Schmidtchen A, et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review.

- Wound Repair and Regeneration. 2019;27(1):114-25.
- 2 Sen CK. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021;10(5):281-92.
  - 3 Queen D, Harding K. What's the true costs of wounds faced by different healthcare systems around the world? *Int Wound J*. 2023;20(10):3935-8.
  - 4 Las Heras K, Igartua M, Santos-Vizcaino E, Hernandez RM. Chronic wounds: Current status, available strategies and emerging therapeutic solutions. *Journal of Controlled Release*. 2020;328:532-50.
  - 5 Falanga V, Isseroff RR, Soulika AM, Romanelli M, Margolis D, Kapp S, et al. Chronic wounds. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):50.
  - 6 Maheshwari G. Chronic wounds: a rising public health concern. *Wounds APAC*. 2024;7(11):6-11.
  - 7 Bellia A, Meloni M, Andreadi A, Uccioli L, Lauro D. Geographic and Ethnic Inequalities in Diabetes-Related Amputations. *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*. 2022;3.
  - 8 Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and Impaired Wound Healing. *Adv Skin Wound Care*. 2012;25(7):304-14.
  - 9 Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(9):560-82.
  - 10 Marques R, Lopes M, Ramos P, Neves-Amado J, Alves P. Prognostic factors for delayed healing of complex wounds in adults: A scoping review. *Int Wound J*. 2023;20(7):2869-86.
  - 11 Lindholm C, Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. *Int Wound J*. 2016;13(52):5-15.
  - 12 Gottrup F. Physiology and measurement of tissue perfusion. *Ann Chir Gynaecol*. 1994;83(3):183-9.
  - 13 Sen CK. Wound healing essentials: Let there be oxygen. *Wound Repair and Regeneration*. 2009;17(1):1-18.
  - 14 Dorai AA. Wound care with traditional, complementary and alternative medicine. *Indian Journal of Plastic Surgery*. 2012;45(02):418-24.
  - 15 Snyder RJ, Cardinal M, Dauphinée DM, Stavosky J. A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 weeks as a predictor of healing by 12 weeks. *Ostomy Wound Manage*. 2010 Mar 1;56(3):44-50. PMID: 20368673.
  - 16 Gonçalves V, Schofield A. Continuous Topical Oxygen Therapy Made Easy. *Wounds International*. 2024;14:1-6.
  - 17 Fries RB, Wallace WA, Roy S, Kuppusamy P, Bergdall V, Gordillo GM, Melvin WS, Sen CK. Dermal excisional wound healing in pigs following treatment with topically applied pure oxygen. *Mutat Res*. 2005 Nov 11;579(1-2):172-81
  - 18 Castilla DM, Liu ZJ, Velazquez OC. Oxygen: Implications for Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2012;1(6):225-30.
  - 19 Babior BM. Oxygen-Dependent Microbial Killing by Phagocytes. *New England Journal of Medicine*. 1978;298(12):659-68.
  - 20 Allen DB. Wound Hypoxia and Acidosis Limit Neutrophil Bacterial Killing Mechanisms. *Archives of Surgery*. 1997;132(9):991.
  - 21 Hunter P, Greco E, Cross K, Perry J. Topical Oxygen Therapy Shifts Microbiome Dynamics in Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Wounds*. 2020;32(3):81-5.
  - 22 Carter MJ, Frykberg RG, Oropallo A, Sen CK, Armstrong DG, Nair HKR, et al. Efficacy of Topical Wound Oxygen Therapy in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers: Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2023;12(4):177-86.
  - 23 Kellar RS, Audet RG, Roe DF, Rheins LA, Draelos ZD. Topically delivered dissolved oxygen reduces inflammation and positively influences structural proteins in healthy intact human skin. *J Cosmet Dermatol*. 2013 Jun;12(2):86-95. doi: 10.1111/jocd.12039. PMID: 23725301.
  - 24 Kolimi P, Narala S, Nyavanandi D, Youssef AAA, Dudhipala N. Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements. *Cells*. 2022;11(15):2439.
  - 25 Toscano C, Sugita T, Rosa M, Pedrosa H, Rosa R, Bahia L. Annual Direct Medical Costs of Diabetic Foot Disease in Brazil: A Cost of Illness Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(1):89.
  - 26 Cárdenas MK, Mirelman AJ, Galvin CJ, Lazo-Porras M, Pinto M, Miranda JJ, et al. The cost of illness attributable to diabetic foot and cost-effectiveness of secondary prevention in Peru. *BMC Health Serv Res*. 2015;15:483.
  - 27 Galante W. <https://borgenproject.org/health-care-in-colombia/>. 2024. Healthcare in Colombia: Improving accessibility
  - 28 World Health Organization. Global Health Workforce statistics database. <https://tinyurl.com/3vb8f5hn>
  - 29 Pacheco YJ, Marin ELN, Ocampo DB, Gutiérrez CBB, Salom GAM, Ruiz JB, et al. Consenso de expertos sobre la eficacia clínica y directrices sobre la terapia de oxígeno transdérmico continuo para la cicatrización de las heridas complejas o difíciles de cicatrizar. *J Wound Care*. 2023;32(LatAm sup 10):1-37.
  - 30 Serena TE, Bullock NM, Cole W, Lantis J, Li L, Moore S, et al. Topical oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicentre, open, randomised controlled clinical trial. *J Wound Care*. 2021;30(Sup5):S7-14.
  - 31 Jebril W, Nowak M, Palin L, Nordgren M, Bachar-Wikstrom E, Wikstrom JD. Topical oxygen treatment relieves pain from hard-to-heal leg ulcers and improves healing: a case series. *J Wound Care*. 2022;31(1):4-11.
  - 32 Yu J, Lu S, McLaren A, Perry JA, Cross KM. Topical oxygen therapy results in complete wound healing in diabetic foot ulcers. *Wound Repair and Regeneration*. 2016;24(6):1066-72.
  - 33 Sun X, Li R, Yang X, Yuan L. Efficacy and safety of topical oxygen therapy for diabetic foot ulcers: An updated systematic review and meta-analysis. *Int Wound J*. 2022;19(8):2200-9.
  - 34 Sethi A, Khambhayta Y, Vas P. Topical oxygen therapy for healing diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis of randomised control trials. *Health Sciences Review*. 2022;3:100028.
  - 35 Thanigaimani S, Singh T, Golledge J. Topical oxygen therapy for diabetes-related foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2021;38(8).
  - 36 Putri IL, Alyssa A, Aisyah IF, Permatasari AAY, Pramanasari R, Wungu CDK. The efficacy of topical oxygen therapy for wound healing: A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Int Wound J*. 2024;21(7).
  - 37 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*. 2024;40(3).
  - 38 ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Ekhlaspour L, et al. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Supplement\_1):S231-43.
  - 39 ElSayed NA, Aleppo G, Arora VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Supplement\_1):S203-15.
  - 40 Lavery LA, Suludere MA, Attinger CE, Malone M, Kang GE, Crisologo PA, et al. WHS (Wound Healing Society) guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines. *Wound Repair and Regeneration*. 2024;32(1):34-46.
  - 41 Dissemmond 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
  - 42 Ball C, Jones H, Thomas H, Woodmansey E, Cole W, Schultz G. Impact of continuous topical oxygen therapy on biofilm gene expression in a porcine tissue model. *J Wound Care*. 2024;33(9):702-7.