

PLASMA ATMOSFÉRICO FRÍO EN EL TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

COLD ATMOSPHERIC PLASMA IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT ULCERS. A LITERATURE REVIEW

Autores:  Jesús Sánchez Lozano ⁽¹⁾,  Sandra Martínez Pizarro ^{(2) (*)},

(1) Fisioterapeuta. Policlínica Baza, Granada (España).

(2) Enfermera. Distrito sanitario Nordeste de Granada (España).

Contacto (*): mpsandrita@hotmail.com

Fecha de recepción: 05/07/2023

Fecha de aceptación: 02/08/2023

Sánchez-Lozano J, Martínez-Pizarro S. Plasma atmosférico frío en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. Revisión bibliográfica. *Enferm Dermatol.* 2023; 17(49): e01-e05. DOI: 10.5281/zenodo.8240986

RESUMEN:

Objetivo: Examinar la eficacia del plasma atmosférico frío en el tratamiento de las úlceras del pie diabético.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica siguiendo el método PRISMA. Se consultaron las bases de datos de PubMed, Cinahl, PsycINFO, SPORTDiscus, Academic Search Complete, Lilacs, IBECs, CENTRAL, SciELO, y WOS. Se utilizó la herramienta Cochrane para valorar el riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia se evaluó GRADE.

Resultados: Se revisaron 5 artículos de 79 posibles. Los resultados mostraron la eficacia del plasma atmosférico frío en las úlceras del pie diabético. El número total de participantes fue de 193. Respecto al número total de aplicaciones osciló entre 8 y 14. La frecuencia fue variable, entre un periodo de 2-3 veces por semana hasta 6 semanas, dependiendo del estudio revisado.

Conclusiones: El plasma atmosférico frío parece ser eficaz para el tratamiento de las úlceras del pie diabético. Entre las ventajas se observó que acelera la cicatrización, reduce la superficie de la úlcera, disminuye el tiempo de cierre de la herida y tiene efectos antisépticos y antibacterianos, al afectar la fase inflamatoria mediante la inducción de factores de crecimiento e interleucinas.

Palabras clave: Plasma. Úlcera. Pie diabético. Revisión. Regeneración de la piel con plasma.

ABSTRACT:

Objective: To examine the efficacy of cold atmospheric plasma in the treatment of diabetic foot ulcers.

Methodology: A bibliographic review was carried out following the PRISMA method. The PubMed, Cinahl, PsycINFO, SPORTDiscus, Academic Search Complete, Lilacs, IBECs,

CENTRAL, SciELO, and WOS databases were consulted. The Cochrane tool was used to assess the risk of bias and the quality of the evidence was assessed GRADE.

Results: Five articles out of 79 possible were reviewed. The results showed the efficacy of cold atmospheric plasma in diabetic foot ulcers. The total number of participants was 193. Regarding the total number of applications, it ranged between 8 and 14. The frequency was variable, between periods of 2-3 times a week up to 6 weeks, depending on the study reviewed.

Conclusions: Cold atmospheric plasma seems effective for the treatment of diabetic foot ulcers. Among the advantages, it was observed that it accelerates healing, reduces the surface area of the ulcer, decreases wound closure time, and has antiseptic and antibacterial effects, by affecting the inflammatory phase through the induction of growth factors and interleukins.

Keywords: Plasma. Sore. Diabetic foot. Revision. Plasma skin regeneration.

INTRODUCCIÓN:

La diabetes es una patología crónica que está dando lugar a una epidemia a nivel mundial. La cantidad de individuos con diabetes pasó de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014. La prevalencia de esta patología se ha incrementado más rápidamente en los países de ingresos bajos y medianos. Entre 2000 y 2019 las tasas de mortalidad por diabetes aumentaron en un 3% llegando en 2019 a producir dos millones de defunciones⁽¹⁾.

Cada año el 15% de los individuos que padecen diabetes presentan una úlcera en el pie y, el riesgo que tiene un paciente diabético a lo largo de su vida respecto a esto es del 25%, debido a la neuropatía y a la posible enfermedad vascular coexistente. Además, cabe destacar que más de

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

un 80% de todas las amputaciones que se realizan por causa no traumática en personas con diabetes están precedidas por úlceras del pie, que suponen uno de los indicadores de la diabetes avanzada⁽²⁾.

Las úlceras del pie diabético son producidas debido al sufrimiento de los vasos sanguíneos como consecuencia del incremento de los niveles de glucosa en la sangre. Este daño genera un fallo en la circulación de la sangre, es decir, una isquemia periférica y afectación en los nervios, denominada neuropatía, por la cual el paciente pierde sensibilidad en los pies, con el consiguiente riesgo de que se produzca una úlcera en el pie⁽³⁾.

A causa de dicha pérdida de sensibilidad en los pies, el individuo diabético tendrá mayor dificultad para notar lesiones leves en los pies, como rozaduras. Este tipo de afecciones se pueden complicar cuando el individuo no las nota, y dar lugar a que el pie se infecte, lo que puede producir úlceras, y aumenta las posibilidades de amputación⁽⁴⁾.

Por tanto, las úlceras del pie diabético son una complicación común de la diabetes y requieren un tratamiento especializado. En los últimos años se ha propuesto el uso del plasma atmosférico frío (PAF) con el objetivo de mejorar la cicatrización de estas úlceras. Sin embargo, queda por estudiar el efecto del PAF en comparación con el tratamiento estándar en la cicatrización de heridas en las úlceras del pie diabético⁽⁵⁾.

El objetivo de esta revisión fue examinar la eficacia del PAF en las úlceras del pie diabético. El objetivo secundario fue valorar el protocolo de aplicación del plasma atmosférico frío según la literatura.

METODOLOGÍA:

Para realizar este trabajo se ha llevado a cabo una revisión de la literatura siguiendo las recomendaciones de la Declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis). En este trabajo se ha usado la declaración PRISMA 2020 y una lista de verificación con 27 ítems⁽⁶⁾.

La búsqueda de los estudios se ha realizado por medio de búsquedas electrónicas en diferentes bases de datos. La principal base de datos utilizada ha sido PubMed, a través de la plataforma National Library of Medicine. Además de ello, se consultó Lilacs e IBECS, a través de la plataforma Biblioteca Virtual en Salud; CENTRAL, a través de la plataforma Cochrane Library; Academic Search Complete, PsycINFO, Cinahl y SPORTDiscus, a través de la plataforma EBSCO Host; WOS Core y SciELO, a través de la Web of Science; y PEDROS con el fin de identificar un mayor número de referencias.

La estrategia de búsqueda está basada en la siguiente estrategia PICOS (Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study):⁽⁷⁾

- P (paciente): pacientes con úlceras de pie diabético.
- I (intervención): plasma atmosférico frío.
- C (intervención de comparación): no procede.
- O (resultados): curación.
- S (estudios): ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA).

La estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos fue realizada mediante una combinación de términos incluidos en el tesoro en inglés, términos MeSH (Medical Subject Headings) junto con términos libres (términos TW). Además, también se utilizó el término truncado "Random*" para tratar de localizar aquellos estudios que fueron ensayos clínicos aleatorizados. Todos los términos fueron combinados con los operadores booleanos "AND" y "OR".

Se incluyeron exclusivamente ensayos clínicos aleatorizados publicados en revistas nacionales e internacionales de revisión por pares (peer-review), en los cuales se evaluó la eficacia del plasma atmosférico frío en las úlceras de pie diabético.

Se excluyeron los estudios en los que se analizaba la eficacia del plasma atmosférico frío combinado con otros tratamientos que no fueran atención estándar, así como estudios que combinaban pacientes con úlceras de pie diabético con pacientes con otro tipo de úlceras.

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó de forma individual utilizando la herramienta propuesta por el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Esta herramienta se encuentra compuesta por 6 dominios específicos, que pueden ser valorados como alto, medio o bajo riesgo de sesgo. Los dominios evaluados mediante esta herramienta son: sesgo de selección, sesgo de realización, sesgo de detección, sesgo de desgaste, sesgo de notificación y otros sesgos⁽⁸⁾.

La calidad de la evidencia se valoró a través del sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE). El sistema GRADE evalúa la calidad de la evidencia en función de hasta qué punto los usuarios pueden estar seguros de que el efecto reportado refleja el elemento que se está evaluando. La evaluación de la calidad de la evidencia incluye el riesgo de sesgo de los estudios, la inconsistencia, la imprecisión, el sesgo de publicación, los resultados indirectos y otros factores que puedan influir en la calidad de la evidencia. Para sintetizar esta información, se desarrollan tablas de resumen de hallazgos⁽⁹⁾.

RESULTADOS:

Del total de bases de datos consultadas, se obtuvo un total de 79 estudios. Tras la eliminación de los duplicados con el programa Rayyan QCRI⁽¹⁰⁾ se procedió a la lectura del título y del resumen de 44, donde un total de 14 ensayos cumplieron los criterios de inclusión. Tras realizar una lectura del texto completo de dichos estudios, se excluyeron 9 debido

a que no cumplieron los criterios específicos de selección. Finalmente, un total de 5 ensayos formaron parte de esta revisión sistemática (Imagen 1).

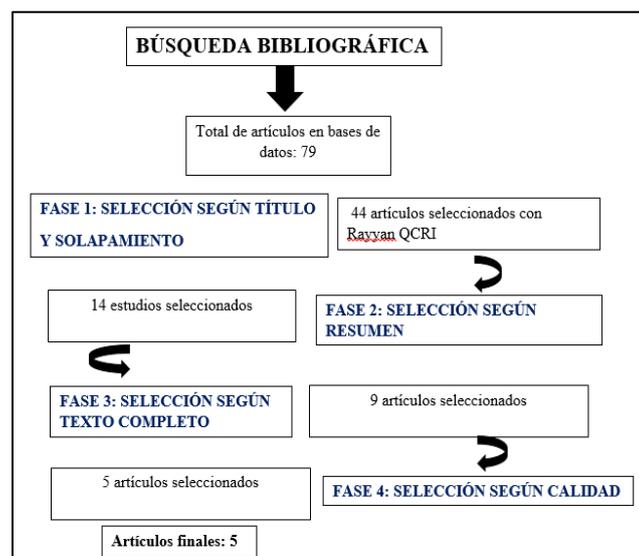


Imagen 1. Flujograma (elaboración propia).

Se han revisado un total de cinco artículos. Todos los estudios incluidos en esta revisión fueron de tipo ensayo clínico controlado aleatorizado (100%). El período de publicación abarcó desde el año 2020 hasta 2023.

Autor Principal	Año de publicación	Revista	País de publicación	Diseño del estudio
Stratmann B ⁽¹¹⁾	2020	JAMA Netw Open	Alemania	ECA
Mirpour S ⁽¹²⁾	2020	Sci Rep	Irán	ECA
Amini M.R ⁽¹³⁾	2020	J Diabetes Metab Disord	Países Bajos	ECA
Samsavar S ⁽¹⁴⁾	2021	Dermatol Ther	Irán	ECA
Hiller J ⁽¹⁵⁾	2022	Diabet Med	Alemania	ECA

Tabla I. Características de las revistas y artículos del estudio. Fuente: elaboración propia. (ECA: ensayo clínico aleatorizado).

AUTOR PRINCIPAL	TIPO DE INTERVENCIÓN	MUESTRA	APLICACIONES	RESULTADOS
Stratmann B ⁽¹¹⁾	Plasma frío atmosférico frente a la atención estándar sola	65	8 veces en total.	PAF reduce la superficie de la herida y el tiempo de cierre de la herida, independientemente de la infección de fondo.
Mirpour S ⁽¹²⁾	Plasma frío atmosférico frente a la atención estándar sola	44	3 veces por semana durante 3 semanas.	PAF acelera la cicatrización de las úlceras del pie diabético, con efectos antisépticos y de reducción de tamaño de la úlcera.
Amini MR ⁽¹³⁾	Plasma frío atmosférico frente a la atención estándar sola	44	5 minutos, 3 veces a la semana durante 3 semanas.	PAF disminuye la carga bacteriana y acelera la cicatrización de úlceras y heridas al afectar la fase inflamatoria.
Samsavar S ⁽¹⁴⁾	Plasma frío atmosférico frente a la atención estándar sola	20	2 veces por semana durante 6 semanas.	PAF redujo la superficie de la úlcera de pie diabético y tuvo efectos antibacterianos.
Hiller J ⁽¹⁵⁾	Plasma frío atmosférico frente a la atención estándar sola	20	14 veces en total.	PAF mejora la cicatrización de úlceras de pie diabético superficiales, crónicamente infectadas debido a que induce factores de crecimiento e interleucinas.

Tabla II. Características de la intervención (PAF: plasma atmosférico frío). Fuente: elaboración propia.

Respecto al país en que fueron realizados, el 66,67% de ellos fueron llevados a cabo en Alemania e Irán, y el resto en Países Bajos. Respecto a la revista de publicación cada uno fue publicado en una revista diferente, entre las que encontramos: JAMA Netw Open, Sci Rep, J Diabetes Metab Disord, Dermatol Ther, y Diabet Med (Tabla I).

Respecto a las intervenciones realizadas en todos los ensayos clínicos, se trataron las úlceras del pie diabético del grupo experimental con PAF y, en el grupo control de todos los estudios, se llevó a cabo la atención estándar. El número total de participantes en la revisión fue de 193 individuos. El estudio con mayor número de muestra fue el estudio de Stratmann B, et al.⁽¹¹⁾ con 65 participantes y el de menor muestra el de Samsavar S, et al.⁽¹⁴⁾ y Hiller J, et al.⁽¹⁵⁾ ambos con 20 participantes. Respecto al número total de aplicaciones de PAF en las úlceras osciló entre 8 y 14 aplicaciones. La frecuencia fue muy variable entre los estudios, en el de Mirpour S, et al.⁽¹²⁾ y en el de Amini MR, et al.⁽¹³⁾ fue de tres veces por semana durante tres semanas, en el de Samsavar S, et al.⁽¹⁴⁾ dos veces por semana durante seis semanas, y en los de Stratmann B, et al.⁽¹¹⁾ y Hiller J, et al.⁽¹⁵⁾ no se especifica la frecuencia (Tabla II).

DISCUSIÓN:

A continuación, se analiza discursivamente, en orden cronológico, los principales resultados obtenidos:

En el estudio de **Stratmann B, et al.⁽¹¹⁾**, realizado en 2020 en Alemania, se analizó si la aplicación de PAF acelera la cicatrización de heridas en úlceras de pie diabético en comparación con la terapia de atención estándar. Para ello, se realizó un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, y controlado con placebo y ciego. Los pacientes con diabetes y úlceras del pie diabético descritas mediante la clasificación combinada de Wagner-Armstrong de 1B o 2B (úlceras del pie diabético infectadas o superficiales que se extienden al tendón) fueron los elegidos. Un paciente podía participar con 1 o más heridas en ambos grupos, tanto en el grupo de intervención como en el de control.

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Las heridas se aleatorizaron por separado, lo que permitió que un participante fuera tratado varias veces dentro del estudio, siguiendo un estrato de aleatorización de $2 \times 2 \times 2$, teniendo en cuenta el sexo, el tabaquismo y la edad (≤ 68 años y >68 años). El tratamiento consistió en 8 aplicaciones de PAF generado a partir de gas argón en un chorro de plasma a presión atmosférica u 8 aplicaciones de tratamiento con placebo en forma cegada por el paciente. De 65 heridas de úlceras de pie diabético, 33 heridas de 29 pacientes se asignaron al azar al grupo de tratamiento, y 32 heridas de 28 a placebo. La terapia de plasma atmosférico frío produjo un aumento significativo en la cicatrización de heridas, tanto en la reducción total del área media (unidades relativas de PAF frente a placebo, -26,31 [11,72]; $p=0,03$) como en el tiempo medio, hasta la reducción relevante del área de la herida (PAF frente a unidades relativas de placebo, 10 % desde el inicio, 1,60 [0,58]; $p=0,009$). La reducción de la infección y la carga microbiana no fue significativamente diferente entre PAF y placebo. No se produjeron eventos adversos durante la terapia; las percepciones de los pacientes durante esta fueron comparables. En este ensayo clínico aleatorizado, la terapia PAF resultó en efectos beneficiosos en el tratamiento de heridas crónicas en términos de reducción de la superficie de la herida y tiempo de cierre de la herida independientemente de la infección de fondo.

En la investigación de **Mirpour S, et al.**⁽¹²⁾, realizada en 2020 en Irán, se evaluó la eficacia del PAF en úlceras del pie diabético. Se realizó un ensayo clínico randomizado. Los pacientes ($n=44$) fueron asignados aleatoriamente con doble ciego para recibir atención estándar sin PAF (AE $n=22$), y el grupo de intervención recibiría atención estándar + PAF (AE+PAF $n=22$), que se aplicaría tres veces por semana durante tres semanas consecutivas. El ensayo se llevó a cabo en el Centro de Investigación de Diabetes en Teherán, Irán. El PAF se generó a partir de gas helio ionizado en el aire ambiente y fue impulsado por una fuente de alimentación de alto voltaje (10 kV) y alta frecuencia (6 kHz). Los resultados primarios fueron el tamaño de la herida, el número de casos que alcanzaron un tamaño de la herida de $<0,5$ y la carga bacteriana después de más de tres semanas de tratamiento.

El tratamiento con PAF redujo efectivamente la fracción del tamaño de la herida ($p=0,02$). Después de tres semanas las heridas, para alcanzar una fracción de tamaño de herida de $\leq 0,5$, fueron significativamente mayores en el AE+PAF (77,3 %) en comparación con el grupo AE (36,4 %) ($p=0,006$). La fracción media de carga bacteriana contada en cada sesión "después de la exposición a PAF" fue significativamente menor que las medidas "antes de la exposición". El PAF puede ser un método eficaz para acelerar la cicatrización de heridas en las úlceras del pie diabético, con efectos antisépticos inmediatos.

En el ensayo de **Amini MR, et al.**⁽¹³⁾, realizado en 2020 en Países Bajos, se examinó la terapia PAF para acelerar el tratamiento de las úlceras del pie diabético. Como ECA, se

seleccionaron y aleatorizaron 44 pacientes con úlceras del pie diabético. Veintidós pacientes recibieron atención estándar (AE) y, el resto, recibió AE+ PAF ($n=22$). Se realizó un examen clínico para evaluar el estado de los nervios periféricos y las arterias de todos los pacientes. El chorro de plasma frío se utilizó como fuente de generador de plasma de gas helio. Se irradió plasma sobre la herida 5 minutos, 3 veces a la semana durante 3 semanas consecutivas. La aplicación de un chorro de plasma fue eficaz en la cicatrización de heridas. Se cambió el nivel de citocinas inflamatorias. Además, después de aplicar plasma, la expresión media de estas variables disminuyó significativamente ($p=0,001$). Después del tratamiento con plasma, el nivel de citocinas ha disminuido, y los factores inflamatorios han disminuido también. Después de la exposición a PAF, la media de la fracción media de los recuentos de carga bacteriana disminuyó significativamente. El efecto de la irradiación de plasma en la úlcera infecciosa del pie diabético fue una disminución de la carga bacteriana y una aceleración de la cicatrización de heridas, al afectar la fase inflamatoria en las úlceras del pie diabético.

En el estudio de **Samsavar S, et al.**⁽¹⁴⁾, realizado en 2021 en Irán, se evaluó la eficacia y seguridad del PAF como una nueva terapia para las úlceras del pie diabético. Este fue un ensayo controlado aleatorizado, cegado por el investigador, de 14 semanas (6 semanas de tratamiento y 8 semanas de seguimiento). Veinte pacientes con úlceras del pie diabético se dividieron en dos grupos: el grupo de control, que recibió el cuidado estándar de heridas (AE); y el grupo de intervención, que recibió PAF dos veces por semana durante seis semanas consecutivas, además del cuidado estándar de heridas. El tamaño de la úlcera, la cantidad de exudado y la clasificación de la herida se determinaron semanalmente. El plasma frío se produjo aplicando un alto voltaje (4,5 kV) y una alta frecuencia (22 kHz) al gas helio. El exudado de heridas tratadas con PAF mostró una reducción significativa en la tercera semana después de completar el tratamiento ($p=0,039$). La clasificación de las heridas de las úlceras mejoró a la sexta semana ($p=0,019$), y los tamaños de las úlceras disminuyeron significativamente en el grupo de plasma al final del período de tratamiento ($p=0,007$). En este ensayo clínico aleatorizado, el PAF fue una opción de tratamiento eficaz para las úlceras del pie diabético en términos de reducción de la superficie de la herida y efectos antibacterianos.

En el ensayo de **Hiller J, et al.**⁽¹⁵⁾, realizado en 2022 en Alemania, se investigó los impulsores moleculares responsables de que el PAF mejore la cicatrización de heridas en úlceras de pie diabético superficiales, crónicamente infectadas. Se dispuso del exudado de la herida de cada cambio de apósito en un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y ciego para el paciente. Se realizaron análisis de niveles de proteína específicos mediante ELISA multiplex para muestras de heridas de una subcohorte representativa (placebo: $n=13$; PAF: $n=14$). Se evaluó la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF-2), factor de crecimiento

endotelial vascular A (VEGF-A), citocinas y metaloproteinasas de matriz (MMP) durante un período de tratamiento de aproximadamente 14 días. El análisis reveló niveles aumentados de los factores de crecimiento FGF-2 (placebo: mediana 46,9 rango [32,0-168,6] AU vs PAF: 113,7 [55,8-208,1] AU) y VEGF-A (placebo: 79,7 [52,4-162,7] AU vs. PAF: 120,8 [51,1-198,1] AU) durante todo el período de tratamiento y en comparación directa en una evaluación diaria. Las heridas tratadas con PAF mostraron mayores niveles de factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 1 α y 8. Sin embargo, las cantidades totales de proteína no aumentaron significativamente. Las cantidades totales de proteína de las MMP no fueron alteradas por PAF. La inducción de factores de crecimiento cruciales, como FGF-2 y VEGF-A, e interleucinas parece ser un componente importante de la promoción de granulación, vascularización y reepitelización mediada por PAF en el pie diabético. Estos hallazgos demuestran que la inducción del factor de crecimiento mediada por PAF también ocurre en personas con diabetes.

CONCLUSIONES:

El plasma atmosférico frío resultó eficaz en el tratamiento de las úlceras del pie diabético, en los estudios analizados.

Esta terapia acelera la cicatrización de las úlceras del pie diabético, reduce la superficie de la úlcera, disminuye el tiempo de cierre de la herida y tiene efectos antisépticos y antibacterianos al afectar la fase inflamatoria mediante la inducción de factores de crecimiento e interleucinas.

CONFLICTOS DE INTERÉS:

Los autores manifiestan no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Red de Colaboración sobre la Carga Mundial de Morbilidad. Global Burden of Disease Study 2019. Results. Instituto de Sanimetría y Evaluación Sanitaria. 2020.
2. Kevin Y.W, Vera Santos M. Úlceras del pie diabético. *Nursing*. 2014; 31(4): 22-28. DOI: 10.1016/j.nursi.2014.08.010.
3. Reardon R, Simring D, Kim B, Mortensen J, Williams D, Leslie A. The diabetic foot ulcer. *Aust J Gen Pract*. 2020;49(5):250-255. doi: 10.31128/AJGP-11-19-5161.
4. Bolton L. Diabetic foot ulcer: treatment challenges. *Wounds*. 2022;34(6):175-177. doi: 10.25270/wnds/2022.175177.
5. Lagrand RS, Sabelis LW, de Groot V, Peters EJ. Cold plasma treatment is safe for diabetic foot ulcers and decreases *Staphylococcus aureus* bacterial load. *J Wound Care*. 2023;32(4):247-51. doi: 10.12968/jowc.2023.32.4.247.
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;19:26.
7. Mamédio C, Andrucioli M, Cuce M. The PICO strategy for the research question construction and evidence research. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2007;15:508- 11.
8. Higgins JPT, Thomas J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2ª ed. Wiley Blackwell; 2019.
9. Aguayo-Aledo JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp*. 2014;92(2):82-8.
10. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
11. Stratmann B, Costea TC, Nolte C, Hiller J, Schmidt J, Reindel J, et al. Effect of Cold Atmospheric Plasma Therapy vs Standard Therapy Placebo on Wound Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(7):e2010411. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10411.
12. Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P, Larijani B, Ghoranneviss M, Mohajeri Tehrani M, et al. Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 10440. doi: 10.1038/s41598-020-67232-x.
13. Amini M.R, Hosseini M.S, Fatollah S, Mirpour S, Ghoranneviss M, Larijani B, et al. Beneficial effects of cold atmospheric plasma on inflammatory phase of diabetic foot ulcers; a randomized clinical trial. *J Diabetes Metab Disord*. 2020 Jul 14;19(2):895-905. doi: 10.1007/s40200-020-00577-2.
14. Samsavar S, Mahmoudi H, Shakouri R, Khani MR, Molavi B, Moosavi J, et al. The evaluation of efficacy of atmospheric pressure plasma in diabetic ulcers healing: A randomized clinical trial. *Dermatol Ther*. 2021; 34(6):e15169. doi: 10.1111/dth.15169.
15. Hiller J, Stratmann B, Timm J, Costea TC, Tschoepe D. Enhanced growth factor expression in chronic diabetic wounds treated by cold atmospheric plasma. *Diabet Med*. 2022;39(6):e14787. doi: 10.1111/dme.14787.