



TERAPIA DE PRESIÓN NEGATIVA EN ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

NEGATIVE PRESSURE THERAPY IN DIABETIC FOOT ULCERS. 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 (*): mgsandrita@hotmail.com

Fecha de recepción: 27/11/2023
Fecha de aceptación: 27/12/2023

Sánchez-Lozano J, Martínez-Pizarro S. Terapia de presión negativa en úlceras de pie diabético. Revisión de la literatura. *Enferm Dermatol.* 2023;17(50): e01-e05. DOI: 10.5281/zenodo.10442078

RESUMEN:

Objetivo: Realizar una revisión de la literatura sobre la eficacia de la terapia de presión negativa en úlceras de pie diabético.

Método: Se elaboró una revisión de la literatura consultando las bases de datos electrónicas de PubMed, Lilacs, CENTRAL, WoS y SciELO. El riesgo de sesgo de los estudios incluidos se evaluó usando la herramienta del Manual Cochrane.

Resultados: El número total de participantes fue de 614 de un total de cinco ensayos clínicos aleatorizados y controlados. La terapia de presión negativa fue eficaz en las úlceras de pie diabético.

Conclusiones: La terapia de presión negativa reduce el tamaño de la úlcera de pie diabético, disminuye el tiempo de cierre, y acelera la curación produciendo mayor formación de tejido de granulación. Con esta terapia se necesitan menos cambios de apósitos, y presenta mayor rapidez de los procesos reparativos que la atención estándar.

Palabras clave: Presión Negativa; Úlcera; Pie Diabético; Revisión.

ABSTRACT:

Objective: To conduct a review of the literature on the effectiveness of negative pressure therapy in diabetic foot ulcers.

Method: A review of the literature was carried out by consulting the electronic databases of PubMed, Lilacs, CENTRAL, WoS and SciELO. The risk of bias of the included studies was assessed using the Cochrane Handbook tool.

Results: The total number of participants was 614 from a total of five randomized controlled clinical trials. Negative pressure therapy is effective in diabetic foot ulcers.

Conclusions: Negative pressure therapy reduces the size of the diabetic foot ulcer, decreases closure time, and accelerates healing by producing greater formation of granulation

tissue. With this therapy, fewer dressing changes are needed, and the reparative processes are faster than standard care.

Keywords: Negative Pressure; Ulcer; Diabetic Foot; Revision.

INTRODUCCIÓN:

La diabetes es una enfermedad crónica metabólica que se caracteriza por altos niveles de glucosa en sangre, dando lugar con el tiempo a daños en el corazón, riñones, nervios, ojos y vasos sanguíneos. El daño producido en los nervios y vasos sanguíneos puede afectar a los pies de los/as pacientes causando entumecimiento y disminuyendo la sensibilidad. Como consecuencia, hay una mayor probabilidad de lesiones en los mismos^(1, 2).

Las úlceras del pie diabético son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad entre los/as diabéticos/as. Como consecuencia de la disminución del riego sanguíneo de las extremidades inferiores de los/as pacientes, las úlceras de pie diabético son propensas a necrosis, infecciones y problemas en el tejido profundo, incluyendo el hueso^(3, 4).

A nivel mundial, se estima que unos 463 millones de adultos de entre 20 y 79 años padecen diabetes. Esta cifra supone el 9,3% de la población mundial en este grupo de edad. En España la prevalencia de diabetes es del 14,8%, afectando a 1 de cada 7 individuos de edad adulta, siendo la segunda tasa más alta de toda Europa^(5, 6).

Se calcula que el 16% de los/as pacientes con diabetes sufrirá una úlcera en el pie a lo largo de su vida. La incidencia anual es del 2-3%, y se multiplica por dos cuando coexiste polineuropatía, superando el 20% si ésta es de alto riesgo. Además, se estima que la tasa, ajustada en función de la edad, de amputaciones de extremidades inferiores, es quince veces mayor en individuos con diabetes que en la población en general^(7, 8).

Las úlceras del pie diabético no sólo tienen un impacto negativo en la mortalidad, la morbilidad y la calidad de vida

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

de los/as pacientes, sino que también requieren una alta utilización de recursos para lograr una curación completa de la herida⁽⁹⁾.

Por tanto, el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado son vitales para prevenir la progresión de la enfermedad, que puede requerir una amputación. Los métodos convencionales tardan mucho en lograr la cicatrización. Sin embargo, en los últimos años se ha propuesto el uso de la terapia de presión negativa en las úlceras de pie diabético⁽⁹⁾.

La terapia por presión negativa consiste en la aplicación de una presión subatmosférica al lecho de la úlcera. Es una terapia tópica y no invasiva. Su mecanismo de acción está basado en la acción aspirativa, que da lugar a un incremento de la perfusión sanguínea local, lo cual disminuye el edema y facilita la eliminación del exudado de la úlcera. Además, la presión negativa favorece la proliferación celular, dando lugar a la formación de tejido de granulación^(11,12).

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de la literatura sobre la eficacia de la terapia de presión negativa en úlceras de pie diabético.

METODOLOGÍA:

Para llevar a cabo este trabajo, se ha hecho una revisión de la literatura científica siguiendo la guía PRISMA (Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis)⁽¹³⁾.

Para llevar a cabo las búsquedas, se han usado las bases de datos electrónicas de PubMed, Lilacs, CENTRAL, WoS y SciELO. La estrategia de búsqueda estuvo basada en la estrategia PICOS (Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study)⁽¹⁴⁾.

En este estudio, la "P" de paciente se refiere a los/as pacientes con úlceras de pie diabético; la "I" de intervención, al plasma atmosférico frío; la "C" de comparación, en este caso, no procede; la "O" de resultados, a la curación; y, por último, la "S" de estudios, a los ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Se utilizaron términos incluidos en el tesauro en inglés, términos MeSH, junto con términos libres. 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 ensayos clínicos aleatorizados publicados en revistas de revisión por pares, en los últimos diez años; escritos en español, inglés o francés; en los cuales se evaluó la eficacia de la terapia de presión negativa en las úlceras de pie diabético.

Se excluyeron los estudios duplicados; los publicados con una fecha anterior a 2013; las actas de congresos con poca información científica; y aquellos que mezclaron pacientes con úlceras de pie diabético, con otro tipo de pacientes.

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó de forma individual utilizando la herramienta propuesta por el Manual

Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones⁽¹⁵⁾.

RESULTADOS:

Tras la realización de la búsqueda electrónica, se contabilizaron un total de 133 estudios. Posteriormente, se eliminaron los estudios duplicados, quedando un total de 56 artículos. Tras ello, se leyeron el título y el resumen, donde un total de 19 estudios cumplieron los criterios de inclusión establecidos. Después de realizar una lectura del texto completo de dichos estudios, se excluyeron 14 debido a que no cumplieron los criterios específicos de selección. Finalmente, un total de 5 ensayos formaron parte de esta revisión sistemática (véase **figura 1**: Flujograma).

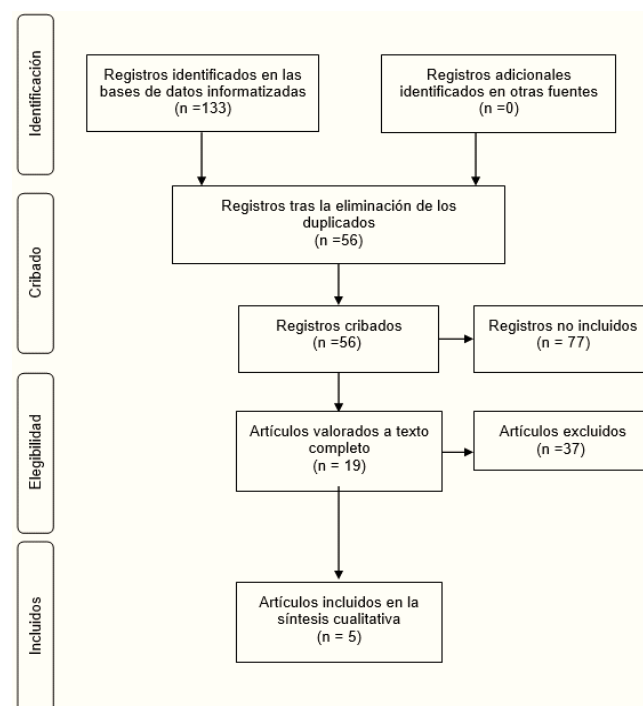


Figura 1: Flujograma.

Se han analizado cinco estudios, todos ellos ensayos clínicos aleatorizados y controlados. El periodo de publicación abarcó desde el año 2016 hasta el año 2023.

Respecto a las intervenciones realizadas en todos los ensayos clínicos, se trataron las úlceras del pie diabético del grupo experimental con terapia de presión negativa, y en el grupo de control de todos los estudios se llevó a cabo la atención estándar, excepto en el estudio de Wu Y, et al., que se utilizaron apósitos de alginato.

El número total de participantes en la revisión fue de 614 individuos de cinco estudios. El estudio con mayor número de muestra fue el estudio de Seidel D, et al., con 368 participantes; y el de menor muestra, el de Galstyan GR, et al., con 42 pacientes.

En relación al país en que fueron realizados, fue muy heterogéneo: Rusia, India, Alemania, Italia y China. Respecto a la revista de publicación, cada uno fue publicado en una revista diferente, entre las que encontramos: "Ter Arkh", "Diabetes Metab Syndr", "J Wound Care", "J Foot Ankle Res" y "Saudi Med J" (véase **Tabla 1**).

| Autor | Intervención | Muestra | Año | País | Revista | Resultados |
|-------------------------------|---|---------|------|----------|-----------------------|--|
| Galstyan GR ⁽¹⁶⁾ | Terapia de presión negativa versus cuidado estándar. | 42 | 2016 | Rusia | Ter Arkh | La terapia de presión negativa presenta mayor intensidad de los procesos reparativos que la atención estándar, lo que resulta en una disminución más rápida del tamaño de las heridas, un aumento de la microhemodinámica local, una reducción de la inflamación y una transición acelerada de la fase inflamatoria a la fase proliferativa. |
| Maranna H ⁽¹⁷⁾ | Terapia de presión negativa versus suero salino. | 45 | 2021 | India | Diabetes Metab Syndr. | La terapia de presión negativa reduce de forma temprana el tamaño de la úlcera, produce mayor formación de tejido de granulación, estancia hospitalaria más corta y curación completa de la herida. |
| Campitiello F ⁽¹⁸⁾ | Terapia de presión negativa versus atención estándar. | 59 | 2021 | Italia | J Wound Care | La terapia de presión negativa reduce los tiempos de cierre de heridas, acelera la curación en las UPD, y también mejora las tasas de curación. |
| Seidel D ⁽¹⁹⁾ | Terapia de presión negativa versus cuidado húmedo estándar. | 368 | 2022 | Alemania | J Foot Ankle Res | La terapia de presión negativa tiene menor duración, menos cambios de apósito, y tiempo para los desbridamientos quirúrgicos por participante más corto. |
| Wu Y ⁽²⁰⁾ | Terapia de presión negativa versus apósitos de alginato. | 100 | 2023 | China | Saudi Med J | La terapia de presión negativa es superior a los apósitos húmedos convencionales en la preparación del lecho de la herida antes de la cirugía para pacientes con UPD crónicas. |

UPD: úlceras de pie diabético. Fuente: Elaboración propia.

Tabla 1: Características de los ensayos clínicos.

Respecto al análisis del riesgo de sesgo mediante el Manual Cochrane, los dominios que presentan el riesgo de sesgo más bajo son los de generación adecuada de la secuencia (sesgo de selección), ocultación de la secuencia (sesgo de selección), y cegamiento de evaluadores de resultado (sesgo de detección).

Respecto al cegamiento de los/as participantes y del personal, se ha encontrado un alto riesgo de sesgo en todos los estudios, ya que todos los/as pacientes conocían perfectamente la intervención y los diferentes grupos en los que eran asignados/as.

Igualmente, en el sesgo de notificación selectiva de los resultados, se ha encontrado también un alto riesgo ^(16,18,19) y riesgo poco claro de sesgo ^(17,20), debido a que los objetivos originales no coinciden o no se muestran todos con respecto a los objetivos publicados en el texto completo.

Respecto al sesgo de desgaste, la investigación de Galstyan GR, et al., presenta alto riesgo debido a que únicamente se analizaron a los/as pacientes que finalizaron el estudio; el resto de estudios presentan bajo riesgo en este ítem (véase **Tabla 2**).

Los principales resultados encontrados en los estudios son los siguientes:

En la investigación de Galstyan GR, et al., realizada en 2016 en Rusia, se comparó la eficacia de la terapia de presión

| | Generación de la secuencia (sesgo de selección) | Ocultación de la secuencia (sesgo de selección) | Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización) | Cegamiento de evaluadores de resultado (sesgo de detección) | Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste) | Notificación selectiva de resultados (sesgo de notificación) |
|-------------------------------|---|---|---|---|---|--|
| Galstyan GR ⁽¹⁶⁾ | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Maranna H ⁽¹⁷⁾ | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Campitiello F ⁽¹⁸⁾ | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Seidel D ⁽¹⁹⁾ | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Wu Y ⁽²⁰⁾ | ● | ● | ● | ● | ● | ● |

Bajo riesgo: color verde; alto riesgo: color rojo; riesgo poco claro: color amarillo.

Tabla 2: Riesgo de sesgo de los estudios incluidos (Fuente: elaboración propia).

negativa versus cuidado estándar en úlceras de pie diabético. Los investigadores estimaron los marcadores clínicos (tamaño de las heridas, oxigenación tisular local), histológicos (microscopía óptica) e inmunohistoquímicos. Se examinaron 42, de los cuales 21 pacientes recibieron terapia de heridas con presión negativa, y 21 recibieron cuidado estándar de heridas. Los resultados obtenidos son indicativos de la mayor intensidad de los procesos reparativos en pacientes con presión negativa versus el cuidado estándar de las heridas, lo que resulta en una disminución más rápida del tamaño de las heridas, un aumento de la microhemodinámica local, una reducción de la inflamación y una transición acelerada de la herida de la fase inflamatoria a la fase proliferativa ⁽¹⁶⁾.

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

En el estudio de Maranna H, et al., realizado en 2021 en India, se comparó la terapia de heridas con presión negativa y los apósitos salinos convencionales en la curación de la úlcera del pie diabético (UPD). Este estudio se realizó en 45 pacientes con UPD de grado 1 y 2. 22 pacientes del grupo A recibieron presión negativa, y 23 pacientes del grupo B recibieron apósitos salinos. Se evaluó la formación de tejido de granulación, la reducción del tamaño de la úlcera, la duración de la estancia hospitalaria y el tiempo de curación completa de las heridas. La formación de tejido de granulación (91,14 vs 52,61%, $p < 0,001$) y la reducción del tamaño de la úlcera (40,78 vs 21,18%, $p=0,008$), a los 14 días, fue significativamente mayor en el grupo A. La duración de la estancia hospitalaria (15,68 vs 52,61%, $p < 0,001$) 29,00 días, $p < 0,001$) y el tiempo para cubrir el 100% de la herida con tejido de granulación ($14,82 \pm 7,30$ vs $44,57 \pm 7,11$ días, $p < 0,001$) fueron significativamente menor en el grupo A. La curación completa de las heridas a los 3 meses, se observó en 20 pacientes (90,9%) en el grupo A, y 6 pacientes (26,1%) en el grupo B ($p = 0,006$). En este estudio la terapia de presión negativa condujo a una reducción temprana del tamaño de la úlcera, a una mayor formación de tejido de granulación, a una estancia hospitalaria más corta y a una curación completa de la herida⁽¹⁷⁾.

En el ensayo clínico de Campitiello F, et al., realizado en 2021 en Italia, se evaluaron los beneficios del tratamiento de las úlceras del pie diabético con terapia de presión negativa. Los/as pacientes incluidos/as se dividieron aleatoriamente en dos grupos: el grupo de control y el grupo de terapia de presión negativa. Los/as pacientes del grupo de control fueron tratados/as de la manera tradicional: las heridas se cubrieron con espumas moldeadas para adaptarse con precisión a la herida. En el grupo de presión negativa, se moldearon las espumas para que se ajustaran con precisión a la herida, y luego se envolvió una espuma adicional alrededor del pie aplicando presión negativa. 59 pacientes fueron asignados al azar en dos grupos: 29 pacientes en el grupo de presión negativa y 30 pacientes en el grupo de control. El objetivo principal fue la mediana del tiempo de cicatrización y la cicatrización completa de la herida a las tres semanas. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el número de amputaciones mayores y el número de infecciones. Los resultados indicaron que el tratamiento redujo significativamente los tiempos de cierre de heridas, y aceleró la curación en las UPD. También demostró mejoras prometedoras en las tasas de curación, sin un aumento significativo en las complicaciones de las heridas⁽¹⁸⁾.

En la investigación de Seidel D, et al., realizada en 2022 en Alemania, se comparó la utilización de recursos de la terapia de heridas con presión negativa y el cuidado húmedo estándar de heridas para heridas del pie diabético. El estudio clínico inscribió a 368 adultos con úlceras del pie diabético. La evaluación del uso directo de recursos abarcó el tiempo de tratamiento hospitalario y ambulatorio, y el personal y material para el tratamiento de heridas, en un plazo de 16 semanas. La duración del tratamiento fue 16 días más corta con presión negativa que con el tratamiento estándar. El número de

cambios de apósito por participante del estudio fue menor con la terapia de presión negativa. El tiempo por cambio de apósito fue significativamente menor en el grupo de control. El tiempo para los desbridamientos quirúrgicos por participante del estudio fue 23,3 minutos más corto con la terapia de presión negativa. El uso de recursos fue menor para la terapia de presión negativa, que puede ser una alternativa de tratamiento eficiente para las heridas del pie diabético⁽¹⁹⁾.

En el estudio de Wu Y, et al., realizado en 2023 en China, se comparó la eficacia de la terapia de heridas con presión negativa con los apósitos de alginato en la preparación del lecho de la herida antes de la cirugía de injerto de piel de espesor parcial para pacientes con úlceras crónicas del pie diabético. 100 pacientes se dividieron en dos grupos: i) el grupo de presión negativa (con cierre asistido por vacío, $n=50$); ii) el grupo de control (con apósitos de alginatos, $n=50$). Una vez que la herida de la UPD se rellenó con tejidos de granulación sanos, se realizó la cirugía. El tiempo transcurrido hasta la cirugía se consideró el resultado primario. Las tasas de supervivencia del injerto de piel, la perfusión sanguínea de la herida, la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) de la herida y la polarización de los macrófagos M1 y M2 en las heridas de UPD, se consideraron como resultados secundarios. Los/as pacientes del grupo de presión negativa tuvieron menos tiempo hasta la cirugía que el grupo de control. Los/as pacientes del grupo de presión negativa tuvieron tasas de supervivencia del injerto de piel notablemente mayores, mayor perfusión sanguínea de la herida y menor formación de NET, en comparación con el grupo de control. Los macrófagos en las heridas de UPD cambiaron del fenotipo M1 al M2 en el grupo de presión negativa. La terapia de heridas con presión negativa es superior a los apósitos húmedos convencionales en la preparación del lecho de la herida antes de la cirugía para pacientes con UPD crónicas⁽²⁰⁾.

CONCLUSIONES:

La terapia de presión negativa es eficaz en las úlceras de pie diabético. Esta terapia reduce el tamaño de la úlcera, disminuye el tiempo de cierre y acelera la curación, produciendo mayor formación de tejido de granulación. Con esta terapia se necesitan menos cambios de apósitos; presenta mayor rapidez de los procesos reparativos que la atención estándar, y una transición acelerada de la fase inflamatoria a la fase proliferativa.

CONFLICTOS DE INTERÉS:

Los/as autores/as indican que no tienen conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 Dec;127(S 01):S1-S7. doi: 10.1055/a-1018-9078.

2. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr.* 2023 Jan;135 (Suppl1):7-17. doi: 10.1007/s00508-022-02122-y.
3. Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers: A Review. *JAMA.* 2023 Jul 3;330(1):62-75. doi: 10.1001/jama.2023.10578.
4. Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management. *Nurs Stand.* 2022 Jan 5;37(1):61-66. doi: 10.7748/ns.2021.e11709.
5. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Mar 4;21(4):21. doi: 10.1007/s11886-019-1107-y.
6. Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(2):104-109. doi: 10.2174/1570161117666190405165911.
7. Reardon R, Simring D, Kim B, Mortensen J, Williams D, Leslie A. The diabetic foot ulcer. *Aust J Gen Pract.* 2020 May;49(5):250-255. doi: 10.31128/AJGP-11-19-5161.
8. McDermott K, Fang M, Boulton AJM, Selvin E, Hicks CW. Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(1):209-221. doi: 10.2337/dci22-0043.
9. Bolton L. Diabetic foot ulcer: treatment challenges. *Wounds.* 2022 Jun;34 (6):175-177. doi: 10.25270/wnds/2022.175177.
10. Riedel U, Schüßler E, Härtel D, Keiler A, Nestoris S, Stege H. Wound treatment in diabetes patients and diabetic foot ulcers. *Hautarzt.* 2020 Nov;71(11):835-842. doi: 10.1007/s00105-020-04699-9.
11. 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. *Ann Palliat Med.* 2021 Oct;10(10):10830-10839. doi: 10.21037/apm-21-2476.
12. Normandin S, Safran T, Winocour S, Chu CK, Vorstenbosch J, Murphy AM, et al. Negative Pressure Wound Therapy: Mechanism of Action and Clinical Applications. *Semin Plast Surg.* 2021 Aug;35(3):164-170. doi: 10.1055/s-0041-1731792.
13. 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.* marzo de 2021;19:26.
14. Mamédio C, Andrucioi M, Cuce M. The PICO strategy for the research question construction and evidence research. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2007;15:508- 11.
15. Higgins JPT, Thomas J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2ª ed. WILEY Blackwell; 2019.
16. Galstyan GR, Tokmakova AY, Zaitseva EL, Doronina LP, Voronkova IA, Molchikov RV. Comparative evaluation of the intensity of reparative processes in the lower extremity soft tissues of diabetic patients receiving local negative pressure wound treatment and standard wound care. *Ter Arkh.* 2016;88(10):19-24. doi: 10.17116/terarkh2016881019-24.
17. Maranna H, Lal P, Mishra A, Bains L, Sawant G, Bhatia R, ET AL. Negative pressure wound therapy in grade 1 and 2 diabetic foot ulcers: A randomized controlled study. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Jan-Feb;15(1):365-371. doi: 10.1016/j.dsx.2021.01.014.
18. Campitiello F, Mancone M, Corte AD, Guerniero R, Canonico S. Expanded negative pressure wound therapy in healing diabetic foot ulcers: a prospective randomised study. *J Wound Care.* 2021 Feb 2;30(2):121-129. doi: 10.12968/jowc.2021.30.2.121.
19. Seidel D, Lefering R; DiaFu study group. NPWT resource use compared with standard moist wound care in diabetic foot wounds: DiaFu randomized clinical trial results. *J Foot Ankle Res.* 2022 Sep 30;15(1):72. doi: 10.1186/s13047-022-00569-w.
20. Wu Y, Shen G, Hao C. Negative pressure wound therapy (NPWT) is superior to conventional moist dressings in wound bed preparation for diabetic foot ulcers: A randomized controlled trial. *Saudi Med J.* 2023 Oct;44(10):1020-1029. doi: 10.15537/smj.2023.44.2023 0386.