



RITRALED

RINOVACELL® nel TRAttamento delle LEsioni trofiche nel piede Diabetico

*L'impiego di correnti ad alta frequenza e bassa intensità nelle lesioni croniche:
effetti su la biostimolazione e la rigenerazione cellulare*

Titolare	Dott. Vincenzo Prisco
Responsabile informativo	Dott.ssa Rosaria Greco
Responsabile scientifico	Dott. Bruno Luigi Farina

	Autorizzazione	Data
Protocollo studio	Reparto	30/01/12
	Direzione Sanitaria Ospedaliera	30/01/12-Prot. n°297/DS

Introduzione

L'esito delle ulcere del piede nei soggetti diabetici è determinato da una serie di fattori ed è molto importante la valutazione di tali fattori. I tassi di guarigione delle ulcere diabetiche sono estremamente variabili e non supportati da trials clinici di ampia casistica. La maggior parte dei dati concernenti i fattori correlati agli esiti delle ulcere del piede si basano su studi trasversali, di solito retrospettivi, con differenti procedure di selezione dei pazienti, definizioni e strategie di trattamento diverse. Attualmente, sono stati pubblicati circa sessanta studi comparativi sul trattamento delle ulcere del piede. La maggior parte di questi studi è limitata da una casistica ristretta, da inadeguata descrizione del tipo di ulcera e delle caratteristiche generali, da un follow-up breve, dalla mancanza di precisi end-point

e di analisi sugli obiettivi di cura, valutazioni poco chiare sugli esiti e inadeguata indicazione della randomizzazione e dei casi di ritiro dalla sperimentazione. Non è noto se il tipo di diabete possa influenzare gli esiti delle ulcere del piede, specialmente perché la grande maggioranza di queste e delle amputazioni si riscontra in pazienti con diabete di tipo 2 (NIDDM). In studi clinici corretti per età e sesso si è riscontrato che la durata del diabete non è correlata agli esiti dell'ulcera e, negli studi a breve termine, neppure il sesso. L'età, tuttavia, ha molta influenza sugli esiti dell'ulcera del piede ed è correlata anche alla probabilità di amputazione maggiore. La difficoltà di realizzare trial randomizzati sulle ulcere del piede diabetico è ben nota (International Consensus on the Diabetic Foot, by the International Working Group on the Diabetic Foot) © Copyright 1999 by The International Working Group on the Diabetic Foot. Un buon record che consenta l'uso di un linguaggio comune e indicatori oggettivi, come la misurazione della ferita e la classificazione dell'ulcera può aumentare la chiarezza e migliorare gli outcomes. Un accurato monitoraggio del processo di guarigione lesionale è importante come accertamento iniziale, durante il trattamento e nell'influenzare gli outcome (Krasner, 1998). La meta primaria nel trattamento delle ulcere nel piede diabetico è quella di ottenere il più rapidamente possibile la chiusura della ferita. La risoluzione delle ulcere del piede e la diminuzione della percentuale di recidive possono abbassare la probabilità d'amputazione dell'arto inferiore in pazienti con diabete, anche se, in definitiva non bisognerebbe mai aspettarsi come conseguenza primaria che ogni ulcera del piede diabetico guarisca. La nostra esperienza clinica nello studio RITRALED ha consentito di valutare l'efficacia del dispositivo ad alta frequenza controllata, denominato RINOVACELL®, nella terapia della lesione trofica del piede nel paziente diabetico analizzando la riduzione sia dei segni (ampiezza della superficie e della profondità della lesione) sia del sintomo prevalente presente (dolore). Volutamente, la durata del protocollo terapeutico è stata limitata (otto settimane) rapportato alla normale durata del processo cicatriziale in questa tipologia di lesioni croniche che, molto frequentemente, si prolunga anche oltre i sei mesi. Ciò ha consentito di valutare



la reale efficacia terapeutica della metodica RINOVACELL®, indagando sperimentalmente gli effetti delle alte frequenze a bassa intensità su la biostimolazione dei tessuti. Lo scopo è stato verificare se l'utilizzo delle alte frequenze emesse dal RINOVACELL® potesse, realmente, innescare un processo di rigenerazione tissutale e, in particolare, dimostrare l'effetto antiedemigeno, antinfiammatorio e rigenerativo nella cura delle lesioni cutanee e dare indicazione sui protocolli che siano più idonei per raggiungere il risultato ottimale in minor tempo.

La RF nel trattamento delle lesioni trofiche: dati in letteratura

Foster, Smith, Taylor, Zinkie et Houghton

Meta-analisi su 17 RCTs, 2004

La stimolazione elettrica era efficace nel trattare le ferite croniche ($p < 0,0001$), inclusa in quest'analisi, 3 RCTs riguardavano pazienti affetti da ulcere del piede diabetico (Baker, Chambers, DeMuth et Villar, 4 1997; Lundeborg, Eriksson et Malm, 1992; Peters, Lavery, Armstrong et Fleischli, 2001).

Porreca EG et All.

"Treatment of Severe (Stage III and IV) Chronic Ulcers Using Pulsed Radio Frequency Energy" Eplasty. 2008; 8: 49

Pulsed radio frequency energy was used as an adjunct to basic wound care of 3 large, long-standing (6 years) stage III and IV pressure ulcers that were unresponsive to conventional therapy in a 59-year-old man. The ulcers (on right foot, left heel, and sacrum) markedly decreased in size (16.7, 28.5, and 13.1 mm² per day, respectively). The ulcer on the right foot healed within 4 weeks, the left heel ulcer reduced in size by 95% at 7 months, and the large sacral ulcer healed to closure in 11 months. Pulsed radio frequency energy treatment with basic wound care, if administered early in the course of pressure ulcer therapy, might avoid the lengthy hospitalizations and repeated surgical procedures necessary for treatment of uncontrolled ulcers, reducing the overall cost of treatment and improving the quality of life for chronically ill or injured patients.

Wood JM et All.

"A multicenter study on the use of pulsed low-intensity direct current for healing chronic stage II and stage III decubitus ulcers"

Arch Dermatol. 1993 Aug;129(8):999-1009

Pulsed low-intensity direct current (300 to 600 microA) has been used in a double-blind placebo multicenter study in the treatment of stage II and stage III

chronic decubitus ulcers. Seventy-four ulcers were treated in four centers. Forty-three patients were selected for the experimental group, and 31 control subjects used the sham instrument (placebo group). In the treated group, 25 ulcers (58%) healed in 8 weeks, whereas in the placebo group, only one ulcer (3%) healed and most ulcers increased in size. Statistical analysis, based on surface area and ulcer depth before and after treatment, showed that low intensity direct current had a significant influence on the healing rates for these ulcers ($p < 0,0001$). Experiments with guinea pigs ($n=10$) showed that pulsed low-intensity direct current caused a rapid calcium flux in the epidermis. Pulsed low-intensity direct current represents a useful approach for the treatment of stage II and stage III chronic decubitus ulcers by increasing the healing rate. The growth of fibroblasts and keratinocytes may be enhanced by pulsed low-intensity direct current due to changes in calcium homeostasis.

Balakatounis KC, Angoules AG

“Low-intensity electrical stimulation in wound healing: review of the efficacy of externally applied currents resembling the current of injury”

Eplasty. 2008 May 16;8:28

Low-intensity currents (LIC) have gained popularity during the last years, and nowadays the majority of electrotherapy units may produce LIC. On wounding, the body produces a current, the current of injury, which promotes healing. Still, this current may gradually decrease resulting occasionally to delayed or limited wound healing. Thus, by applying the same LIC externally, healing may be accelerated by sustaining the LIC throughout the healing phases. The first review of research studies on the effect of LIC on wound healing is attempted, which can be considered useful for the practicing clinician, to provide an overview of current evidence on the effectiveness of LIC and provide protocols of treatment. Comprehensive review of randomized-controlled trials investigating the effect of LIC on wound healing. The review revealed that LIC promote wound healing and appear to be effective in the range of 200-800 μA . The direct current may be

continuous or pulsed and polarity may or may not be reversed. Research available indicates that LIC 5 accelerate wound healing. Further research is required to clarify the healing effects of LIC on wounds.

Carley PJ, Wainapel SF

“Electrotherapy for acceleration of wound healing: low intensity direct current”

Arch Phys Med Rehabil. 1985 Jul;66(7):443-6

Accelerated wound healing has been an observed effect of low intensity direct current (LIDC) in the range of 200 μ A to 800 μ A, but present electrotherapeutic equipment has been less than optimal in providing this range of stimulation. A small and portable LIDC stimulator was specially constructed and used in a study of the effects of LIDC on wound healing rates among inpatients here. Thirty patients with indolent ulcers located either below the knee or in the sacral area were randomly assigned to the LIDC protocol or to more conventional wound therapy. The patients in each treatment group were matched by age, diagnosis, wound size, and wound etiology. Comparison revealed 1.5 to 2.5 times faster healing in those receiving LIDC, which was statistically significant. The wounds treated with LIDC required less debridement and the healed scars were more resilient. Additionally, no wound infections occurred and patients reported less discomfort at the wound site. Low intensity direct current appears to be a convenient, reproducible, and effective method for improved healing of chronic open wounds and warrants more widespread use in the clinical setting.

Gault WR, Gatens PF Jr

“Use of low intensity direct current in management of ischemic skin ulcers”

Phys Ther. 1976 Mar;56(3):265-9

A clinical investigation of the use of low intensity direct current (LIDC) in treating ischemic skin ulcers was conducted at the University of Missouri. The purpose of the study was to evaluate the effect of LIDC on altering the healing rate of ischemic skin ulcers. One hundred ulcers were treated with LIDC. Six of the patients had

bilateral symmetrical ulcers which provided the control group. The six control ulcers were managed exactly the same as their counterpart except that LIDC was omitted. The mean healing ratio of the control ulcers was 14,7 percent per week compared to 30 percent per week of the treated counterpart. The mean healing rate of the 100 ischemic skin ulcers treated with LIDC was 28.4 percent per week. The data indicated that ischemic skin ulcers treated with the current responded with a healing rate approximately twice as fast as those ulcers that did not receive LIDC treatment. The authors concluded that the use of LIDC added an effective modality to the armamentarium of the physical therapist for the treatment of ischemic skin ulcers.

Gentzkow GD, Miller KH

“Electrical stimulation for dermal wound healing”

Clin Podiatr Med Surg 1991 Oct;8(4):827-41

The investigations of biologic actions (in vitro, animal, and human) demonstrated several effects that help explain why electrical stimulation works. Based on the latest scientific understanding of the wound healing process, one would expect that a therapy that decreases edema, debrides necrotic tissue, attracts neutrophils and macrophages, stimulates receptor sites for growth factors, stimulates growth of fibroblasts and granulation tissue, increases blood flow, stimulates neurite growth, induces epidermal cell migration, prevents postischemic oxygen radical-mediated damage, inhibits bacteria, and reduces numbers of mast cells ought to be beneficial for wound healing. Numerous human and animal efficacy studies confirm that electrical stimulation of the proper charge, density, and total energy causes dramatically improved healing of dermal wounds. As of this writing, no devices have yet been approved by the FDA for use in wound healing, although 6 several devices approved for other indications are being used for this purpose. One device (the Staodyn Dermapulse) has undergone controlled animal and human testing, and an application requesting approval for treating dermal ulcers has been submitted to FDA. Taken together, the efficacy studies and the



"mechanism of action" studies provide compelling, scientific evidence that electrical stimulation is safe and effective for promoting the healing of dermal wounds.

Metodica

La terapia ad alta frequenza si basa sull'emissione di onde radio a larghissimo spettro in impulsi brevissimi (90-100 microsecondi) ripetuti da 40 a 2500 volte il secondo. Questa irradiazione focale determina la stimolazione tissutale con aumento della temperatura endogena. Ne consegue attivazione dei Fibroblasti con deposizione di neocollagene. Altro risultato, riportato in letteratura, il ripristino della polarizzazione della membrana cellulare, operando principalmente nella regolarizzazione dell'equilibrio elettrochimico e restaurando la corretta permeabilità della membrana cellulare. La RF è controindicata per i portatori di stimolatori cardiaci pacemaker e apparecchiature elettroniche perché potrebbe interferire con esse. Inoltre, sarebbe controindicata alla presenza di patologie neoplastiche, perché ne accelererebbe lo sviluppo, potrebbe avere effetti di vasodilatazione ed è sconsigliata in caso d'insufficienza coronarica, disturbi ematologici, alterazioni funzionali organiche, psicopatologie, alcune malattie infettive, micosi, iperfunzione tiroidea, sindromi endocrine, tubercolosi e gravidanza. Nel 2002 un report della Natural Science Foundation ha evidenziato come la RF non abbia basi scientifiche (National Science Board, Science and Engineering Indicators, 2002). Nel 2007 una review sistematica condotta dalla Cochrane Collaboration non ha evidenziato alcuna prova che la RF sia utile nella cura delle lesioni trofiche sia a etiologia compressiva sia venosa (Olyae Manesh A, Flemming K, Cullum NA, Ravaghi H "Electromagnetic therapy for treating pressure ulcers"). Cochrane Database Syst Rev (2): CD002930. DOI: 10.1002/14651858.CD002930.pub3. PMID 16625564, 2006). (Ravaghi H, Flemming K, Cullum N, Olyae Manesh A "Electromagnetic therapy for treating venous leg ulcers". Cochrane Database Syst Rev (2): CD002933. DOI:10.1002/14651858. CD002933. pub3. PMID 16625565, 2006).

RINOVACELL®

Le speciali alte frequenze utilizzate nello studio RITRALED, emesse dal RINOVACELL®, apparecchio elettromedicale innovativo, brevettato e studiato appositamente per le ferite cutanee difficili, sono di tipo monopolare-capacitivo. L'apparecchio permette di utilizzare potenze diverse, con un massimo di 70 W su 100 Ohm (con controllo potenza riflessa), e selezionare il tipo di manipolo e le frequenze erogabili (2, 4 o 8 MHz). Ciò consente di modulare in maniera più accurata la stimolazione elettrotermica e raggiungere direttamente, e in maniera precisa, il Derma profondo. Il calore scientificamente controllato e calibrato e la deformazione cellulare conseguente all'irradiazione delle specifiche alte frequenze attivano la popolazione fibroblastica stimolando l'aumento della fisiologica produzione di neocollagene. RINOVACELL® presenta due nuove e fondamentali caratteristiche: la portabilità (pesa 10,5 kg ed è stato progettato per essere trasportabile e utilizzato ambulatorialmente o presso il domicilio del paziente) e la semplicità d'uso (in poche sedute si ha la padronanza della metodica). La biostimolazione, in funzione delle movimentazioni energetiche endocellulari e alla dissipazione controllata dell'energia termica prodotta dalle alte frequenze controllate, incrementa una serie di parametri funzionali. Infatti, tali campi elettromagnetici modificano, a livello tissutale, le condizioni di mobilità delle specie ioniche e polari presenti e alterano le condizioni di equilibrio dei legami chimici. In particolare sono in grado di agire sulle membrane cellulari e sul flusso degli ioni calcio, con conseguente vasodilatazione e attivazione della microcircolazione arteriolo-capillare, analgesia per azione sulle terminazioni nervose (con rilascio di endorfine), ossigenazione intracellulare con accelerazione del metabolismo cellulare, drenaggio flebolinfatico con riduzione degli edemi e delle stasi congestizie. La conseguente rimozione dei cataboliti tissutali determina aumento della velocità di riparazione e rigenerazione tissutale con riduzione dei tempi di recupero (tra il 60 e l'80%). Nel concreto, il trattamento con RINOVACELL® restituisce al tessuto la sostanza fondamentale per il suo corretto

trofismo. Inoltre, il singolo trattamento determina effetto che perdura per un periodo di tempo (circa dieci giorni con “plateau” di sette) innescando un meccanismo di “memoria” nella popolazione cellulare. Ne consegue che, con una seduta di richiamo anche dopo 2-3 mesi dalla fine del ciclo di trattamento (6-10 sedute), è possibile riattivare “in toto” la risposta fibroblastica suddetta. Gli effetti delle particolari alte frequenze innescano importanti risposte biologiche e sono utilizzate per controllare il dolore e per migliorare il trofismo muscolare. Che la RF sia metodica realmente efficace ($p < 0,001$) nelle lesioni croniche del piede diabetico è stato evidenziato da una meta-analisi su diciassette studi (Foster, Smith, Taylor, Zinkie et Houghton, 2004).



RINOVACELL®



<i>Dati tecnici</i>	
<i>Peso</i>	<10,5 Kg
<i>Alimentazione elettrica</i>	Dalla rete monofase a 110-220 V ($\pm 10\%$ -50/60 Hz), mediante spina con conduttore di protezione e senza cambio tensione, cavo rete connettorizzato (IEC) separabile con presa/spina
<i>Potenza erogata</i>	70 Joule (max)
<i>Frequenze</i>	LF (2MHz) MF (4 MHz) HF (8 MHz)
<i>Modo di emissione</i>	Continua (70 Joule massimi su 100 Ohm), con controllo della potenza riflessa (10,5 Joule max)
<i>Intensità</i>	10 J/cm ² (manipolo da 30 mm) 5,6 J/cm ² (manipolo da 40 mm) 3,5 J/cm ² (manipolo da 50 mm) 2,5 J/cm ² (manipolo da 60 mm)
<i>Tempo per singolo ciclo</i>	Numero cicli massimi : 1/30 min (-20 cicli)
<i>Classe di sicurezza</i>	CEI EN 60601-1 CEI EN 60601-2-3 I tipo BF
<i>Sorgente elettrica interna</i>	+48 V (4 A) +24 V (3 A)
<i>Grado di protezione associato</i>	IP20

Disegno

Uno studio clinico è programmato con un obiettivo, un esito e un end-point. Lo studio RITRALED si è posto l'obiettivo di dimostrare la reale efficacia dell'applicazione della metodica ad alte frequenze controllate RINOVACELL® nel trattamento delle lesioni trofiche croniche del piede nei soggetti diabetici in un periodo di tempo limitato a otto settimane di trattamento con frequenza settimanale; l'esito è stato lo specifico aspetto clinico capace di fornire la risposta, nel dettaglio abbiamo ritenuto significativo valutare l'incremento del processo di guarigione inteso sia come riduzione dei segni sia dei sintomi; l'end-point primario è stato valutato con la misura dell'esito clinico, cioè con la riduzione percentuale dell'ampiezza della superficie della lesione dalla quale è stata ricavata la risposta all'obiettivo prefissato. End-point secondario è stato definire la riduzione percentuale dell'ampiezza della superficie residua lesionale anche in assenza di trattamento, per valutare se, realmente, fosse presente e quantificabile un'induzione permanente allo stimolo trofico tissutale anche in assenza di trattamento. Il profilo dello studio è stato di tipo clinico-osservazionale. Come previsto dal protocollo, abbiamo iniziato il periodo di osservazione (durata otto settimane), con l'inquadramento dei casi tra i pazienti visitati afferenti quotidianamente alla nostra Struttura Ospedaliera Universitaria presso l'Ospedale di Mercato San Severino, che presentassero i requisiti d'inclusione previsti nella progettazione dello studio. La permanenza del singolo paziente fino alla conclusione dello studio (otto settimane di trattamento seguite da otto di controllo) è stata subordinata alla non presentazione dei criteri di esclusione. La fase di osservazione avrebbe dovuto concludersi con l'arruolamento del settantacinquesimo paziente (completamento del campione). Nella fase del trattamento ogni lesione è stata valutata nello specifico, soprattutto per quello che riguarda la dimensione, la presenza percentuale dei diversi tessuti (necrotico, fibrinoso e di granulazione) e la valutazione del dolore utilizzando le scale dedicate. In funzione del paziente e dell'ampiezza dell'area da trattare la terapia è

stata protratta per un numero di sedute comprese da sei e le otto settimane. In ogni singola seduta sono stati registrati i parametri d'uso del RINOVACELL®: potenza e frequenza utilizzate, la durata e il numero dei cicli di applicazione.

<i>Criteri d'inclusione</i>	Lesioni cutanee non infette, croniche (>6 mesi), del piede a etiologia diabetica (Grado IA, Lavery 1996) non vascolare
<i>Criteri di esclusione</i>	Gravidanza Presenza di dispositivi medici impiantabili attivi (pacemaker, apparecchi acustici, ecc.) Cachessia Infezione della lesione
<i>Criteri di esclusioni subentrati</i>	Abbandono volontario Decesso Re-infezione della lesione Progressione del "Grading" Intervento chirurgico demolitivo o di rivascolarizzazione Utilizzo di farmaci sistemici (EBPM, profibrinolitici, emoreologici) Utilizzo di farmaci topici (antisettici, antimicrobici, detergenti enzimatici, detergenti autolitici) Utilizzo di presidi locali (medicazioni avanzate e medicazioni attive)

Nello specifico, al reclutamento è stata aperta la cartella clinica dedicata e il paziente immatricolato con la lettera R (RITRALED) seguita dal numero progressivo in doppia cifra (es. R01). Le immagini delle lesioni sono state trattate con software di grafica MOWA (MOBILE Wound Analyzer) che ha permesso la successiva rielaborazione delle variazioni riscontrate: la tipologia dei tessuti presenti e l'ampiezza della superficie delle lesioni. Le immagini sono state identificate, univocamente, con la seguente metodologia: matricola del paziente, numero della seduta di riferimento, data di acquisizione nel formato gg/mm/aa (es.: R01_01_010312). A ogni seduta è stata aggiornata la scheda di valutazione

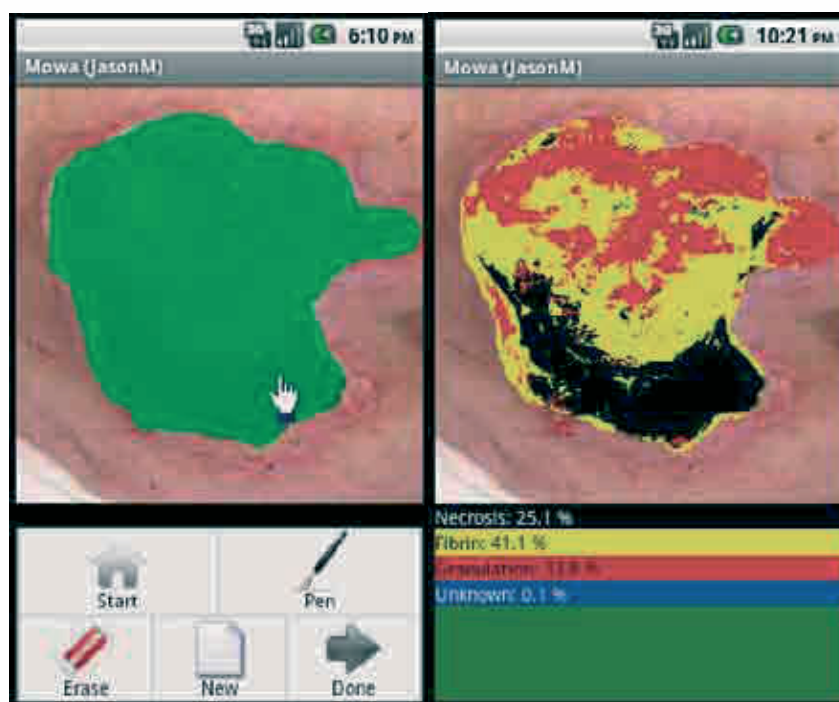
inserita in cartella clinica e acquisita l'immagine della lesione. Per l'analisi dei sintomi sono state utilizzate le scale di valutazione del dolore (VAS, VRS, NRS). Le lesioni in fase di trattamento sono state sottoposte a toilette chirurgica (in presenza di fibrina o necrosi) ed eventualmente, a tampone cutaneo per diagnosticare la presenza di re-infezione considerata end-point. Alla presenza di lesioni multiple su un arto è stata trattata la lesione più vasta perché RINOVACELL® lavora erogando onde ad alta frequenza capaci di provocare l'effetto rigenerativo anche su le superfici limitrofe. Alla presenza di lesioni bilaterali sono stati trattati entrambi gli arti. Per tutta la durata dello studio ai pazienti non sono stati somministrati farmaci atti a interferire con l'evoluzione del processo di guarigione riguardante le lesioni in oggetto (e ne è stato fatto divieto assoluto ai pazienti). La somministrazione di farmaci adiuvanti il processo di riparazione tissutale (per via sistemica e/o topica) è stata considerata criterio di esclusione dallo studio. Alla fine di ogni singola seduta la lesione è stata medicata con garza grassa con prescrizione di successiva automedicazione quotidiana.

<i>To</i>	<i>Prima visita</i>	<i>Presenza dei requisiti</i>	Inquadramento clinico-diagnostico Tampone cutaneo con ABG Toilette della lesione Antibioticoterapia sistemica Al risultato dell'ABG antibioticoterapia dedicata	
<i>Lesione non infetta</i>				
<i>T1</i>	<i>Reclutamento</i>	<i>Trattamento</i>	1° seduta	0
<i>T2</i>			2° seduta	+1 settimana
<i>T3</i>			3° seduta	+2
<i>T4</i>			4° seduta	+3
<i>T5</i>			5° seduta	+4
<i>T6</i>			6° seduta	+5
<i>T7</i>			7° seduta	+6
<i>T8</i>			8° seduta	+7
<i>T9</i>			9° seduta	+8
<i>T10</i>		<i>Controllo</i>	1° controllo	+12
<i>T11</i>			2° controllo	+16

Materiali e metodi

Presso la nostra Struttura abbiamo trattato 43 pazienti. Lo studio, come da protocollo, avrebbe dovuto concludersi all'arruolamento del 75esimo paziente, ma è stato interrotto per motivi logistici (trasferimento del personale dedicato ad altra struttura aziendale). Tuttavia, è stata completata la procedura relativa all'ultimo paziente reclutato. La documentazione cartacea (autorizzazioni, consensi informati e schede anagrafiche) è stata archiviata ed è reperibile presso il Reparto. In accordo con il protocollo, i pazienti sono stati trattati a cadenza settimanale nell'ambulatorio dedicato presso la nostra Struttura. Previa rimozione della medicazione e detersione con soluzione fisiologica è stato posizionato il trasduttore in biossido di titanio (del diametro adatto) a piatto sulla lesione. Il trattamento ha previsto l'applicazione di tre cicli (ognuno della durata di 4 minuti). La frequenza utilizzata è stata di 8 MHz con potenza iniziale del 70% (proporzionalmente variata in relazione al diametro del trasduttore) che è stata ridotta, a steps del 5%, in presenza di riferita sintomatologia dolorosa. Al termine della seduta le lesioni sono state fotografate e archiviate con il MOWA. Il Mobile Wound Analyzer è un software, per smartphone e tablet con sistema operativo Android 2.1 o superiore, che ha consentito di differenziare i tessuti che costituiscono le lesioni, attraverso l'analisi della foto scattata con la fotocamera o caricando una foto dall'archivio. Il software ha permesso di identificare tre tipi di tessuti nel letto della lesione (necrotico, fibrinoso e di granulazione) e di calcolare l'area della lesione. La quantità di pixel intrappolati nella maschera partecipa al calcolo dell'area della lesione e l'algoritmo creato ad hoc per quest'applicazione, individua sull'immagine del letto della lesione tre colori: il nero, il giallo e il rosso determinando le quantità espresse in % e definendole rispettivamente come: tessuto necrotico (nero), tessuto fibrinoso (giallo), tessuto di granulazione (rosso). La percentuale di colore blu indica un'area non processata dovuta a un'alterazione dell'immagine, effetti di illuminazione o riflessi del flash. L'analisi dei colori può essere diversa in due immagini uguali o tra un dispositivo all'altro. Le cause sono molteplici. Per

esempio l'illuminazione, il riflesso della luce del flash fotografico, il numero di pixel, il codec jpg e altri ancora, sono tutti elementi che alterano l'analisi dei colori di un'immagine. Ciò si traduce in un diverso valore delle percentuali di tessuto, con range variabile tra 0,1%-5%. Una volta acquisita l'immagine e disegnata l'area di lavoro (mask area), l'operatore deve misurare con il cm, direttamente sul paziente, la larghezza massima della lesione. MOWA in questo caso è in grado di calcolare la dimensione reale dell'area della lesione espressa in cm². Tra le caratteristiche principali ritroviamo la capacità di isolare solamente ciò che è stato evidenziato, a prescindere dalla forma geometrica della lesione. Sono gestibili lesioni non lineari da 2 mm di larghezza fino a un massimo di 300 mm. I report (immagini delle lesioni processate) sono stati salvati in formato .JPG.



MOWA



Per la valutazione del parametro soggettivo più comunemente presente (il dolore) sono state utilizzate le tre scale. La VAS (Scala visiva analogica), è una retta di 10 cm con due estremità che corrispondono a “nessun dolore” e il massimo possibile (oppure il massimo di cui si è avuto esperienza). E’ uno strumento unidimensionale che quantifica ciò che il malato soggettivamente percepisce come dolore oppure come sollievo nel complesso delle loro variabili fisiche, psicologiche e spirituali senza distinguere quali di questi elementi abbia ruolo maggiore. La difficoltà per alcuni malati di comprendere le istruzioni per il dolore massimo possibile può essere facilitato chiedendo di ricordare il dolore “più forte” provato nella loro vita (dolore massimo). La VRS (Scala verbale), sempre unidimensionale, propone l’asta di 10 centimetri in cui la scelta è facilitata (ma anche condizionata) dalla presenza di aggettivi che quantificano il dolore. Risultati soddisfacenti si ottengono quando vi sono almeno sei livelli d’intensità. Per la NRS (Scala numerica) valgono le stesse considerazioni fatte per le scale precedenti (es.: a zero corrisponde l’assenza di dolore e a dieci il massimo di dolore immaginabile, quanto valuta l’intensità del suo dolore?).

Dati

Paziente	Età (anni)	Durata lesione (mesi)	Area della lesione (cm ²)		
			To	T5	T9
R01	71	12	8,6	4,8	1,2
R02	58	7	1,3	1,6	0,6
R03	58	8	11	5,8	3
R04	64	16	13,4	2	0,3
R05	79	7	1,3	1,1	0,1
R06	43	8	3,6		
R07	69	8	7	1,7	0
R08	67	6	1,3	0,3	0
R09	53	24	10,8	4,9	0,8
R10	84	7	7,8	15,8	9,2
R11	70	12	10,1	14,1	23,9
R12	85	8	9,9	2,4	1,9
R13	72	12	7,1	2,2	3,3
R14	67	6	3,1	0,5	
R15	82	96	4,7	2	0,5
R16	83	24	4,7	1,9	0,6
R17	41	8	24,7	2,8	1
R18	84	24	3,4	1,3	
R19	85	12	7,9		
R20	75	7	10,7	6,2	
R21	81	12	14,1	5,3	
R22	74	9	11,2		
R23	70	8	5,4		
R24	66	12	6,2	4,7	
R25	65	84	2,4		
R26	59	6	31,7	21,5	
R27	69	6	2,6		
R28	61	7	1,5		
R29	85	6	2,9	0,5	0,2
R30	59	13	2,3		
R31	79	12	7,9	0,8	
R32	82	9	5,8		
R33	70	13	3,5	1,6	0,3

<i>R34</i>	83	6	5,4	3,4	
<i>R35</i>	90	13	8,5	6,9	
<i>R36</i>	83	14	9,9	7	
<i>R37</i>	83	8	12,9	8,6	
<i>R38</i>	80	7	5,9	4,3	
<i>R39</i>	74	13	5,8		
<i>R40</i>	73	8	8,3		
<i>R41</i>	41	13	5,8	2	
<i>R42</i>	79	16	6,7	1,2	
<i>R43</i>	68	13	1,8	0,5	





Matricola		Sesso		Diabete		Età							
R01			F		NIDDM					61-70			
Data	Seduta	Dolore			MOWA					Parametri Rinovacell			
		VAS	VRS	NRS	N	F	G	D	S	P	F	C	DT
29/02	T1	2	1	2	18,4	3,7	77,9	3,4	8,6	60%	8	3	21
07/03	T2	2	2	3	17,5	3,3	78	4	10	70%	8	4	20
14/03	T3	Non presente											
21/03	T4	1	1	1	00,5	56,4	43,1	3,1	4,9	60%	8	4	12
28/03	T5	1	1	0	00,3	52,3	47,1	3,0	4,8	60%	8	4	12
11/04	T6	0	0	1	00,1	24,5	74,2	2,9	4,5	70%	8	4	12
18/04	T7	0	0	0	00,0	21,9	78,0	2,3	4,0	70%	8	4	12
02/05	T8	0	0	0	00,0	20,1	79,9	2,1	2,2	70%	8	4	12
09/05	T9	0	0	0	00,0	10,2	89,6	1,6	1,2	70%	8	4	12
06/06	T10/C1	0	0	0	00,0	02,6	97,2	0,3	0,6	70%	8	4	12
04/07	T11/C2	Lesione non presente											
Out in data					Guarigione in data 04/07								

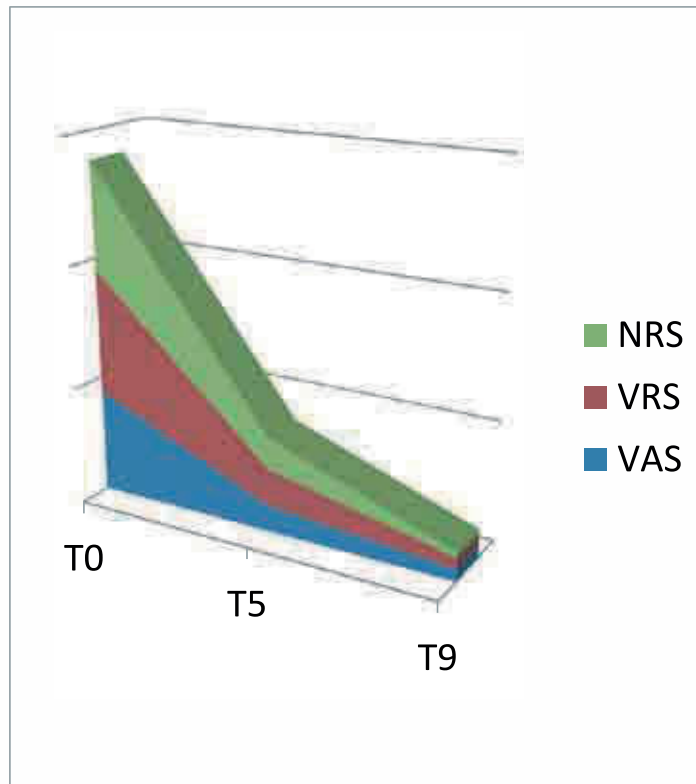
Matricola		Sesso		Diabete		Età							
R05		M			NIDDM						71-80		
Data	Seduta	Dolore			MOWA					Parametri Rinovacell			
		VAS	VRS	NRS	N	F	G	D	S	P	F	C	DT
29/02	T1	4	3	3	53,9	03,9	42,3	1,2	1,3	50%	8	2	6
07/03	T2	3	2	2	21,8	07,7	70,0	0,9	1,0	60%	8	2	6
14/03	T3	Non presente											
21/03	T4	2	3	1	16,9	06,5	73,8	0,8	0,9	60%	8	4	8
28/03	T5	2	3	2	14,1	06,1	75,2	1,2	1,1	60%	8	4	8
11/04	T6	2	2	2	09,2	04,3	85,2	1,0	0,7	70%	8	4	8
18/04	T7	1	2	1	08,0	04,0	88,0	1,0	0,7	70%	8	4	8
02/05	T8	0	0	0	00,0	00,0	100	0,3	0,1	70%	8	4	8
09/05	T9	Lesione non presente											
13/06	T10/C1	Lesione non presente											
11/07	T11/C2	Lesione non presente											
Out in data					Guarigione in data 09/05								

Schede pazienti

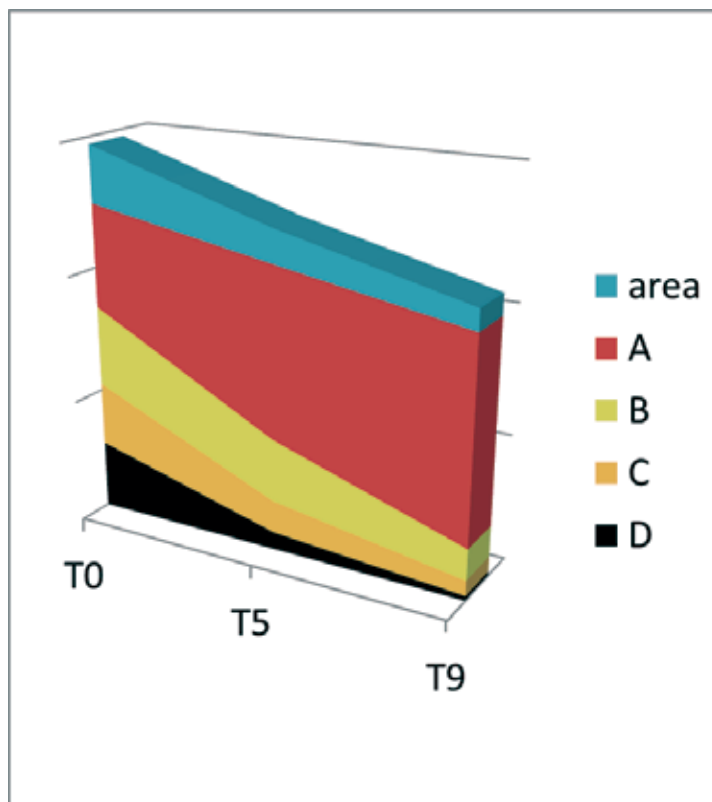
<i>Legenda</i>		
	<i>Descrizione</i>	<i>Unità di misura</i>
VAS	Scala analogica visiva	cm
VRS	Scala verbale semplice	cm
NRS	Scala numerica semplice	cm
N	Tessuto necrotico	%
F	Tessuto fibrinoso	%
G	Tessuto di granulazione	%
D	Diametro massimo della lesione	cm
S	Area di superficie della lesione	cm ²
P	Potenza	W
F	Frequenza	MHz
D	Durata del trattamento	min
IDDM	Diabete tipo 1 o insulino-dipendente	
NIDDM	Diabete tipo 2 o non insulino-dipendente	

Scheda di valutazione

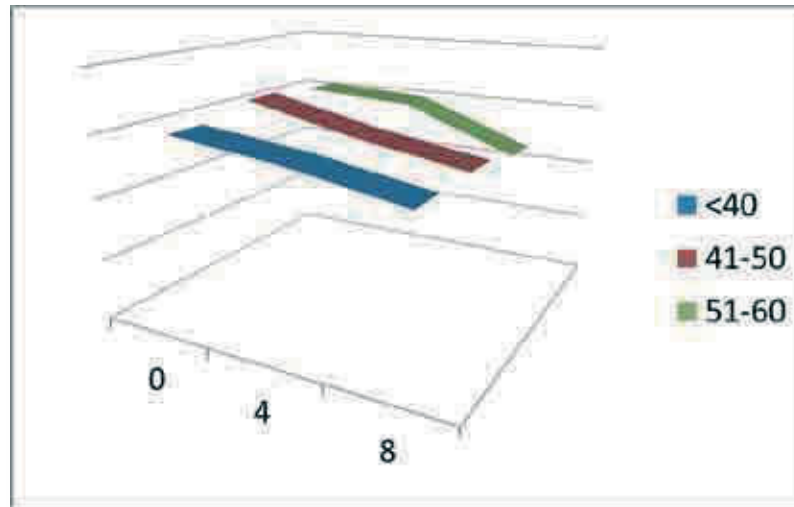
Risultati



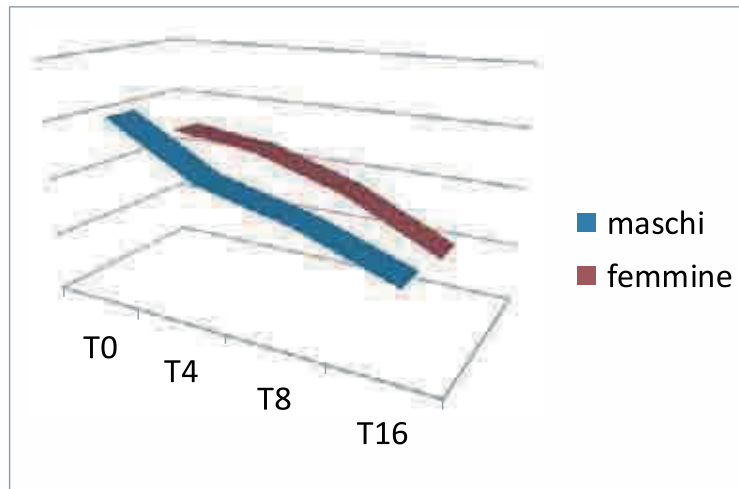
Dolore (media campione totale)



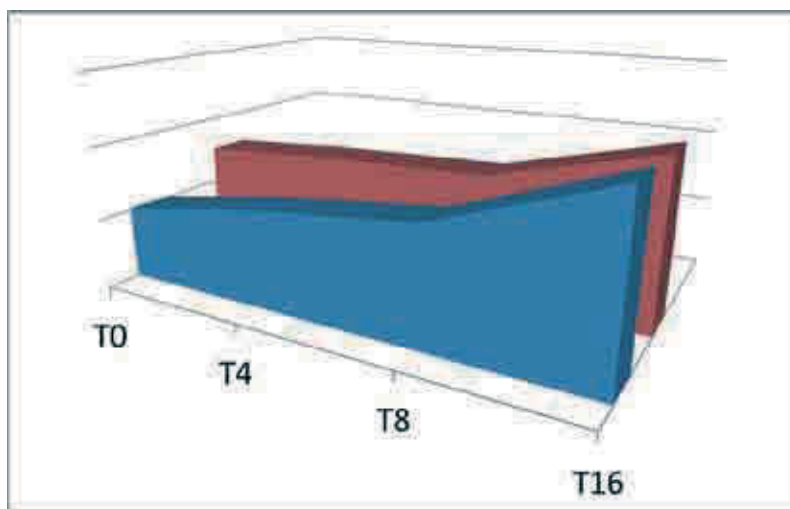
Area e WBP score (media campione totale)



Area (media campione per età)



Area (media campione per sesso)



End-points primario e secondario per sesso (riduzione dell'area)

<i>Campione</i>	
Pazienti (n)	43
Maschi (n)	19
Femmine (n)	24
Età media (anni)	71,25
Età range (anni)	41-90
IDDM (n)	6
NIDDM (n)	37
Durata media della lesione (mesi)	14,41
Guariti (n)	23
Non guariti (n)	2
Abbandono (n)	6
Infezione (n)	9
Intervento chirurgico (n)	2
Decesso (n)	1
Campione completato (%)	58
Guarigione clinica (%)	92

	<i>T1</i>	<i>T5</i>	<i>T9</i>	
Tessuto necrotico (%)	27,11	6,93	1,77	- 93,47
Tessuto fibrinoso (%)	31,66	24,92	12,33	- 60,97
Tessuto di granulazione (%)	40,76	67,01	79,12	+94,07
Diametro (cm)	3,63	2,55	1,58	- 56,54
Area (cm ²)	7,46	4,36	2,75	- 63,07
Dolore scala VAS (cm)	4,34	1,12	0,52	- 87,84

Conclusione

La percentuale del campione che ha terminato lo studio al secondo controllo è stata del 58% (25 pazienti su 43) con guarigione clinica del 92% (23 pazienti su 25). Criteri di esclusioni subentrati in corso dello studio sono stati: intervento di rivascularizzazione distale (2 casi), abbandono (5 casi), reinfezione della lesione (9 casi) e decesso per altre cause (1 caso). I criteri registrati sono stati indipendenti dal trattamento terapeutico. In particolare, la reinfezione della lesione ha evidenziato una correlazione direttamente proporzionale alla temperatura ambiente. Infatti, il picco è stato registrato nel mese di Giugno, quando la lunga permanenza di due anticiclone africani sul nostro paese ha innalzato la temperatura media giornaliera media a più di 32°C (+/-5 °C). I risultati, al termine del protocollo previsto, hanno evidenziato una sostanziale modificazione delle percentuali dei tessuti presenti nella lesione, e nel dettaglio: tessuto necrotico (-93,47%), tessuto fibrinoso (-60,97%), tessuto di granulazione (+94,07%). I dati dimensionali hanno, chiaramente, dimostrato la riduzione del diametro massimo (-56,54%) e dell'area della superficie lesionale (-63,07%). Oltre ai parametri oggettivi si è avuta anche la conclamata riduzione del sintomo più importante presente in questa patologia: il dolore (-87,84%). Nel nostro studio non sono state riscontrate differenze significative ($p < 0,001$) dei risultati ottenuti in relazione al sesso, all'età anagrafica e alla durata della lesione. Lo studio RITRALED ha affermato l'efficacia terapeutica del trattamento delle ulcere croniche nel piede diabetico con la metodica RINOVACELL® per la sua spiccata azione di stimolazione, e di rigenerazione tissutale (con conseguente aumento della velocità di cicatrizzazione), antidolorifica, antiedemigena, antinfiammatoria e antibatterica, di vasodilatazione e di ripristino del microcircolo, ampiamente e dettagliatamente affrontata nei suoi meccanismi d'azione. Concludendo, sulla base dei dati scientifici emersi dallo studio RITRALED, possiamo, ragionevolmente, affermare che l'azione terapeutica della metodica ad alte frequenze controllate RINOVACELL® nella patologia ulcerativa recidivante e cronica (durata media

della lesione di 14,41 mesi) del piede diabetico è valutabile in tempo reale, e si evidenzia clinicamente nella precoce scomparsa della sintomatologia algica e nella netta riduzione dei tempi di cicatrizzazione con guarigione della lesione cutanea. In definitiva tutto ciò determina una netta riduzione del costo sociale della patologia ulcerativa per il nostro S.S.N. e soprattutto un notevole miglioramento della qualità di vita del paziente.

Mercato San Severino. Ultima revisione: Agosto 2013.

Il Responsabile Scientifico

Dott. Bruno Luigi Farina

