

Ministerio de Salud de la Nación Argentina

Informe Técnico Científico de Evaluación de
Tecnología Sanitaria (ITC)

INFORME BREVE

“Efectividad del ozono en el tratamiento de úlceras
crónicas de miembros inferiores”

Buenos Aires - Argentina

MAYO 2010

Informe Técnico Científico de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ITC)

Título

“Efectividad* del ozono en el tratamiento de úlceras de miembros inferiores”

Autores

Lede Roberto – Salud Investiga – areaets@gmail.com

Capurro Haroldo – Salud Investiga – hcapurro@gmail.com

Rosanova María Teresa – Salud Investiga – margris2@yahoo.com.ar

Petrungaro Virgilio – Salud Investiga – vpetrungaro@gmail.com

Copertari Pablo – ANMAT pablocopertari@gmail.com

Fecha de realización

Solicitud: 28 abril 2010

Entrega: 18 de mayo del 2010.

Fecha de última actualización

16 de mayo del 2010

Revisión Externa:

Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías Sanitarias (**UCEETS**); Dirección Nacional de Regulación Sanitaria y Calidad en Servicios de Salud; Ministerio de Salud de la Nación.

***Efectividad: es el resultado obtenido cuando la intervención es aplicada en condiciones habituales.**

Resumen Ejecutivo

Tecnología:

El ozono médico es una mezcla como máximo de 5% de ozono (O₃) y 95% de oxígeno (O₂). Es un gas o líquido azul que se obtiene través de una descarga eléctrica y es la forma más activa del oxígeno. La dosis depende de su vía de administración.

Indicaciones:

Una de sus indicaciones son las úlceras de miembros inferiores, sobre todo las de origen venoso. También se indica en las de origen arterial o neuropáticas.

Características de la tecnología:

La ozonoterapia tiene propiedades bactericidas, antivirales, fungicidas y estimula la regeneración tisular por lo que acelera la cicatrización de las heridas debido al elevado potencial de oxigenación. Es analgésico y mejora la circulación sanguínea y al actuar sobre la oxihemoglobina, libera O₂ y mejora el aporte de oxígeno a los tejidos.

Las vías de administración de ozono han sido consideradas seguras.

Locales.

- Aplicación en la piel de aceites ozonizados.
- Baños con agua ozonizada
- Inyección intra-articular
- Bolsa con mezcla de O₂ y O₃ que se coloca sobre la lesión a tratar.

Sistémicas.

- Inyección intramuscular en alergias o inflamaciones.
- Inyección intravascular (intra-arterial, endovenosa) o subcutánea en caso de trastornos circulatorios.
- Insuflación rectal en colitis ulcerativa y ciertos cánceres.
- Autohemoterapia (se extrae sangre, se ozoniza y vuelve a inyectarse). Se sugiere en infecciones por virus Herpes, SIDA, artritis y otras. Hoy es la más empleada.
- Oxigenación-ozonoterapia extracorpórea de sangre.

Efectos adversos

- Inhalación: los pulmones son muy sensibles al ozono. Puede acarrear alteraciones del epitelio de tráquea y bronquios, pudiendo producir enfisema.
- Se ha descrito, la embolia de aire, SIDA, hepatitis C y pérdida del campo visual.

Pregunta:

¿La utilización del ozono es efectiva para el tratamiento de las úlceras crónicas de miembros inferiores?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica

-*Participantes*: humanos de cualquier edad, sexo y etnia, con úlceras crónicas de miembros inferiores que recibieron tratamiento con ozono.

-*Intervención*: aplicación de ozono por cualquier vía, dosis y duración, comparado con placebo u otro tratamiento.

-*Medidas de Resultados*

Éxito de las terapéuticas:

- Reducción de la úlcera
- Disminución del dolor local o de la claudicación intermitente
- Juicio favorable de eficacia y tolerancia según médicos o pacientes
- Aceptación o adherencia al tratamiento
- Reducción en días de estadía
- Reducción en días a la cicatrización

Efectos adversos.

-*Criterios de Elegibilidad de los Estudios*

De Inclusión

- Pacientes con úlceras crónicas de miembros inferiores.
- Reciban ozono a cualquier dosis y vía.
- Informen efectos adversos.
- Comparen los resultados con otros tratamientos o placebo.
- Que sean ensayos clínicos aleatorizados o quasi* aleatorizados.

De exclusión

- Estudios que no respondían a los objetivos
- Estudios no comparativos.
- Pérdida de más del 30% en algún grupo.
- Estudios descriptivos o artículos de opinión.

*muestreo cuasi aleatorio; quasi-random sampling (International Statistical Institute, ISI)

También llamados casi experimentales. No aseguran una aleatorización enmascarada.

Estrategia de Búsqueda

- Palabras claves según términos **MeSH**: ozone, therapy, legs, ulcers.
- Fuentes: Trip; Medline, Cochrane Library, Búsqueda a texto libre Google, Lilacs/BIREME, Citas bibliográficas en artículos seleccionados.

Resumen de Resultados de los estudios seleccionados

A pesar de haber pasado más de 100 años de la utilización del ozono en medicina, sólo se pudieron seleccionar 4 estudios randomizados o quasi randomizados para responder la pregunta. En ninguno se observó efectos adversos de importancia.

Un estudio realizado en Italia (**Valdenassi 2009**), compara auto-hemotransfusión contra mesoglicano oral; 8 semanas; 79 pacientes ambulatorios con úlceras en pantorrilla, maléolo y/o pie.

La reducción de la úlcera fue significativamente mayor en el grupo de ozono en las úlceras de pantorrilla; maléolo y pie.

Para el juicio general de eficacia: el juicio por parte de los pacientes y por parte de los médicos fue significativamente favorable al grupo tratado con ozono.

Para el juicio general de tolerancia: según los pacientes y los médicos no hubo diferencias entre los 2 grupos. Fueron ambos favorables

El juicio general de aceptación de los tratamientos, sólo fue evaluado por los pacientes y fue aceptado en forma significativamente mayor en el grupo ozono

El estudio realizado en Cuba por **Martínez-Sánchez (2005)** evaluó la eficacia del ozono en 101 pacientes hospitalizados con diabetes tipo II y pie diabético. Al grupo intervenido (N=52) se lo trató con 20 sesiones de ozono por insuflación rectal del gas, seguido de tratamiento local de la lesión cubriéndola por 1 hora con una bolsa plástica conteniendo ozono y luego cubriéndola con aceite ozonizado. El grupo control (N=49) recibió antibióticos tópicos y sistémicos.

La reducción del área de las úlceras y del perímetro de las úlceras fueron significativamente mayores en el grupo ozono que en el grupo control. El promedio de días de recuperación y el promedio de días de internación fue menor en el grupo ozono vs el grupo control.

Otro estudio realizado en Italia (**Di Paolo 2005**) incluyó pacientes menores de 80 años con úlceras de grado IV (úlceras isquémicas severas gangrenosas). (N=28). Intervención

con sangre oxigenada-ozonizada usando circulación extracorpórea (N=15) y Control (N=13) con prostaciclina endovenosa por 28 días diluida en solución salina.

El grupo intervenido tuvo una significativa mejoría en relación con el grupo control. La mediana de las lesiones pasó de grado IV a grado II. La mejoría subjetiva (dolor, prurito, pesadez de piernas, dolores articulares) fue significativamente mayor en el grupo intervenido.

Otro estudio realizado en México por **Martínez Rosales 2007**. Estudio clínico, controlado, randomizado, simple ciego. N = 81. DBT II y pie diabético, con lesión GI-II de Wagner. Grupo Experimental: 43; tratamiento convencional más ozono en bolsa local; Control: 38; convencional más oxígeno en bolsa local. Sesiones diarias, durante 6 semanas. Fue efectivo en el control de la infección y en el grado de cicatrización.

RECOMENDACIÓN

Intervención recomendada con reservas. La evidencia encontrada sugiere beneficios pero se necesitan más estudios para dar una respuesta categórica.

La revisión sistemática de la bibliografía no encontró evidencias de alta calidad metodológica que respondieran a la pregunta planteada. Los estudios incluyeron pacientes distintos y con diferentes tipos de úlceras de miembros inferiores (varicosas, arteriales, diabéticas), con pequeño tamaño muestral, con puntos finales disímiles, vías de administración diferentes y en alguno con covariables que podrían sesgar los resultados. Por estas razones no resultó aconsejable desarrollar un meta-análisis.

Los estudios incluidos concluyen que la utilización de la ozonoterapia, en las diferentes modalidades en las que se empleó, produjo más beneficio que riesgo y resultó comparativamente más efectivo que la intervención control.

La escasez de estudios encontrados, conjuntamente con la aparente homogeneidad de la dirección de sus resultados, hacen sospechar la existencia de un sesgo de publicación.

CONCLUSION

La evidencia no resulta suficiente para establecer una recomendación asistencial del uso del ozono para la indicación referida pero aporta elementos suficientes como para establecer una hipótesis de eficacia que merecería ser probada en ensayos clínicos de alta calidad metodológica.

Las distintas vías de administración y formas de uso, supone distintos ámbitos de aplicación, ambulatoria o internación, con mayor o menor complejidad según el riesgo de su aplicación con repercusión sistémica.

Informe Técnico Científico de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ITC)

“Efectividad del ozono en el tratamiento de úlceras crónicas de miembros inferiores”

Informe Detallado

Contexto

Altas autoridades del Ministerio de Salud de la Nación fueron abordadas desde distintos financiadores públicos, solicitando una opinión que pudiera dar respuesta a la creciente y urgente solicitud de cobertura para esta tecnología, enfocando el problema en úlceras de miembros inferiores. Se derivó el estudio a la Dirección Nacional de Regulación Sanitaria y Calidad en Servicios de Salud, quien a su vez solicitó un informe breve y lo antes posible a la unidad de evaluación de tecnología de la Comisión Nacional Salud Investiga. El informe sería el sustento técnico para la decisión de cubrir su uso en el sector público y de obras sociales, por el mecanismo de excepción y no como una práctica incorporada a los servicios habituales. Entendida la necesidad se decidió hacer un informe breve y evaluar las aplicaciones específicas para las úlceras de miembros inferiores, por cualquier vía de aplicación para esta patología y en comparación con tratamiento estándar.

Pregunta

¿La aplicación del ozono es efectiva para el tratamiento de las úlceras crónicas de miembros inferiores?

Introducción

Las úlceras de los miembros inferiores afectan la población adulta, en general mayor de 65 años y ellas repercuten en la calidad de vida. Las principales causas fisiopatológicas son la enfermedad venosa (90% de los casos), patología arterial y la neuropatía.

La mayoría se asocian a patología venosa (insuficiencia venosa crónica), otras causas como el sedentarismo, obesidad, diabetes, enfermedad vascular periférica y cánceres

son otros importantes factores asociados. Se ha asumido que en su etiopatogenia está la obstrucción o la incompetencia venosa profunda. La hipertensión venosa sostenida es una de las principales causas de la insuficiencia venosa crónica (Simon 2004).

Los signos principales de la insuficiencia venosa crónica son el edema, las várices y los trastornos tróficos cuya máxima expresión es la úlcera flebostática en miembros inferiores. En su patogénesis se considera como un factor importante la hipertensión venosa de larga data. La fibrina bloquea la difusión del O₂ y de otros nutrientes desde la sangre a la piel y la consecuencia es la necrosis celular y posterior ulceración (Moosa 1987) (Burmard 1974). La isquemia arterial es causante del 10% de las úlceras de las piernas y la aterosclerosis es el principal factor implicado (Suárez-Fernández 2003).

Descripción de la Tecnología

El ozono, descubierto por el químico alemán Frederick Schonbein en 1840 (Schonbein 1840), es un gas azulado explosivo o líquido azul (formado por 3 átomos de oxígeno) siendo la forma más activa del oxígeno.

En medicina fue utilizado por primera vez en 1856 para desinfectar las salas de cirugía en hospitales europeos (No lista de autores).

En 1860, fue utilizado para tratamiento del agua (Menéndez). La armada alemana lo utilizó en la primera guerra mundial (1914-1918) para desinfectar las heridas en el campo de batalla, la gangrena y disminuir el efecto del gas tóxico; su utilización permitió observar que las heridas tenían una rápida cicatrización (Hirtz 2009). Sin embargo, debido a dificultades de aplicación y los distintos efectos adversos hallados, no lo consideraron como opción terapéutica, hasta hace unas pocas décadas, aunque las controversias aún continúan.

En 1972 se fundó la Asociación Germana Internacional de Ozonoterapia y Oxigenoterapia (Cervera 2001). Posteriormente, se creó en Cuba el Centro Nacional del Ozono dedicado a la investigación de sus aplicaciones médicas (1992). Luego de más de 100 años de uso de la ozonoterapia, ella es reconocida en 10 países europeos, 3 asiáticos, 4 provincias de Canadá, 14 estados de Estados Unidos, Brasil, Cuba y México (Pressman 2007).

El ozono médico es una mezcla como máximo de 5% de ozono (O₃) y 95% de oxígeno (O₂). Es un gas o líquido azul que se obtiene través de una descarga eléctrica (Sekido 2008, Krogh 2008), siendo la forma más activa del oxígeno. Su vida media es de alrededor de 40 minutos a 20° centígrados. Su dosis entre 1 y 100 mg/L depende de su vía de administración (Velasco 1989).

Tiene características bactericidas, antivíricas, fungicidas así como estimula la regeneración tisular y la cicatrización. Su capacidad desinfectante y antiséptica es debido al elevado potencial de oxigenación y su efecto inductor de la granulación. Por otro lado, es analgésico, mejora el estado de ánimo y la circulación sanguínea (Blies 1996). Además, origina una serie de peróxidos hidrófilos, los cuales al actuar sobre la oxihemoglobina libera O₂ y por lo tanto aumenta el aporte del mismo a los tejidos (Jiménez 1993).

Las vías de administración del ozono pueden ser varias.

Locales

- Aplicación en la piel de aceites ozonizados con gas y aplicados como bálsamos durante tiempo prolongado y a baja dosis.
- Baños de agua ozonizada, para heridas, quemaduras o infecciones de piel.
- Inyección intraarticular, donde el gas de ozono se hace burbujear en agua y la mezcla se inyecta directamente en la articulación.
- Bolsa – Se pone la mezcla de O₂ y O₃ en una bolsa y se coloca alrededor del área a tratar, siendo absorbido a través de la piel. Es utilizada en caso de úlcera de piernas, gangrena, infecciones fúngicas, quemaduras y heridas.

Sistémica: Todas estas intervenciones han sido consideradas seguras (Llanes 1995).

- Inyección intramuscular: Las mezclas de O₂ y O₃ son inyectadas por vía intramuscular. Es utilizada habitualmente en alergias y/o enfermedades inflamatorias.
- Intra-arterial, intravenosa o subcutánea: mezcla de O₂ y O₃. Es utilizada para diversos trastornos circulatorios.
- Insuflación rectal: utilizado por gran variedad de problemas de salud sobretodo colitis ulcerativa y algunos tipos de cánceres.
- Autohemoterapia: se extrae sangre del paciente (10 cc), es tratada con una mezcla de O₂ y O₃ y vuelve a inyectarse por vía endovenosa o intramuscular. La más baja concentración de ozono administrado corresponde a esta vía. Ella, es utilizada en una

variedad de patologías como el herpes, artritis, SIDA, enfermedades cardíacas y otras. Hoy es la más comúnmente usada.

-Oxigenación-ozonoterapia extracorpórea de sangre, que vuelve al organismo a través de una cánula arterial. .

Otras vías de administración

-Inhalatoria: los pulmones son muy sensibles al ozono. Ello puede acarrear alteraciones en los tejidos del pulmón, daños en sus membranas e irritación del epitelio de la tráquea y bronquios, pudiendo llegar a producir enfisema. Esta vía no ha sido considerada para responder la pregunta de investigación.

Indicaciones de la ozonoterapia

Un estudio realizado en Malasia sobre la terapia con ozono (Sivaval 2005) analiza la efectividad del mismo en una serie de enfermedades, en que se ha utilizado. Muchas de ellas no han sido avaladas por la evidencia científica. Un resumen de las mismas es el siguiente:

-HIV u otras infecciones óseas - solo evidencia anecdótica. La recomendación es insuficiente.

-Oftalmología – Se ha encontrado mejoría temporaria en 3 estudios en pacientes con retinitis pigmentaria tratados con ozono.

-Otorrinolaringología – Insuficiente evidencia para recomendar su uso.

-Obstetricia y Ginecología – Disminución de las infecciones en la cesárea que se muestra sólo en estudios observacionales. Evidencia insuficiente para recomendar ozonoterapia en enfermedades puerperales y sólo anécdotas en el tratamiento de la infertilidad.

-Isquemia – Insuficiente evidencia que muestra beneficios del ozono en el tratamiento de la isquemia de miembros, accidente vascular en cefálico e isquemia cardíaca.

-Alteraciones de la piel – La evidencia es insuficiente para el tratamiento de ciertas condiciones de la piel y ciertos cánceres.

-Alteraciones esqueléticas – Hay solo 3 importantes estudios clínicos randomizados lo cual hace difícil extraer resultados concluyentes.

-Úlceras crónicas de miembros inferiores justifican más estudios de alta calidad metodológica para avalar la recomendación.

Resumen los autores que el uso de la terapia con ozono es una opción alternativa de tratamiento de varias condiciones mórbidas, pero carece de suficiente seguridad y de ventajas terapéuticas con otras terapias convencionales disponibles.

Riesgo

Los efectos adversos más frecuentes y severos de los pacientes expuestos a la terapia con ozono son del árbol tráqueo-bronco-pulmonar cuando se utiliza por inhalación. Los pulmones son muy sensibles al mismo y pueden acarrear alteraciones en el tejido del pulmón, daños en sus membranas e irritación del epitelio de la tráquea y los bronquios, pudiendo llegar a producir enfisema.

Otros efectos indeseables descritos fueron, la embolia de aire (Marchetti 2000), infecciones como el HIV y/o , Hepatitis C (autohemoterapia) (Daschner 1997, Faustino 2005) y pérdida aguda del campo visual (Lo Giudice 2004).

La Asociación Canadiense de Tecnología para la Salud (CCOHTAA 2002) plantea la necesidad de evaluar también, los posibles efectos colaterales del personal de salud expuesto al ozono. Si bien no hay evidencia concluyente, se señala la posibilidad de la disminución de la función pulmonar después de 5 años de exposición y en experimentos en animales se ha observado un incremento a la susceptibilidad de las infecciones pulmonares.

Costo / Precio

El único de los estudios que señalan el costo de la intervención es el de Martínez-Sánchez (Cuba 2005), que estudia pacientes hospitalizados con pie diabético. Los costos económicos fueron 25% menores en el grupo que recibió ozono en relación con el grupo que recibió antibióticos tópicos y/o sistémicos para el tratamiento. Por otro lado, el costo del cuidado del paciente diabético es entre 3 y 5 veces mayor que el no diabético. Los días de hospitalización fueron algo mayores en el grupo con antibióticos (34 días \pm 18), mientras que en el grupo tratado con ozono (26 días \pm 13). Los extremos de internación en ambos grupos fueron muy amplios.

Algunos referentes locales afirman que cada sesión ambulatoria de tratamiento tiene un precio final de 230 \pm 30 pesos argentinos. (Sin procedimientos invasivos sistémicos complejos).

Tecnologías alternativas

Varias son las intervenciones que se han utilizado para su tratamiento ya sea ambulatorio o en internación y ellas se basan en la prevención, el tratamiento local y la necesidad de poder actuar sobre la enfermedad causal.

La terapia actual de las úlceras crónicas de miembros inferiores está encaminada a la prevención de las mismas y es fundamental diagnosticar si es de origen venoso o arterial ya que la terapéutica varía con la patología de base.

No existe un tratamiento único que sea efectivo y a su vez que no genere efectos secundarios de importancia. Evitar el dolor, el reposo, la elevación de los miembros para evitar el edema (excepto en la úlcera de causa arterial) y en algunos casos la cirugía, son pautas básicas para disminuir los síntomas negativos que se producen habitualmente (El-Hafez 2004). También se ha utilizado el vendaje compresivo (Brizzio 2010) con medias a presión en las úlceras, pero ello es menos efectivo que el tratamiento en un medio húmedo y abierto (Capillas 2000).

Un reciente estudio randomizado (O'Meara 2010) tuvo como objetivo determinar el efecto de los antibióticos (ATB) sistémicos, los antibióticos tópicos y los antisépticos sobre la prevención y el tratamiento de las infecciones en las úlceras venosas de miembros inferiores y no encuentra evidencia de su efectividad. Otros fármacos utilizados como los flavonoides reducen la permeabilidad capilar (Cospite 1989), los diuréticos pueden reducir el edema, los antiflogísticos no esteroideos contribuyen para el tratamiento de las tromboflebitis y los fibrinolíticos que disuelven los trombos. Todos ellos sirven como soporte, pero no resuelven la patología de base.

La úlcera arterial (isquémica) es un indicador de patología arterial obstructiva avanzada, muy dolorosa y con tendencia a infectarse. La zona perilesional debe mantenerse limpia e hidratada y en estos casos el vendaje compresivo debe evitarse para no incrementar la falta de circulación. Si no se restaura la circulación (vasodilatadores en ciertos casos) las posibilidades de curación son mínimas (Asociación Española de Enfermería Vasculat – AEEV- 2004). Como alternativa de estas intervenciones se ha planteado la ozonoterapia.

Estrategias de búsqueda

Se utilizaron como palabras claves Mesh Terms: ozone, therapy, legs, ulcers.

Las Fuentes utilizadas fueron:

Tripdatabase

Medline/Pubmed

Cochrane Library

Lilacs/BIREME

Citas bibliográficas en artículos seleccionados.

Búsqueda a texto libre mediante los motores de búsqueda de Google.

Se seleccionaron estudios con textos en inglés, castellano, portugués y francés. Se priorizó revisiones sistemáticas y metanálisis, estudios clínicos randomizados o quasi randomizados, evaluaciones de tecnologías sanitarias.

Fueron excluidos aquéllos que no respondían a los objetivos y/o no tenían grupo comparador, artículos descriptivos o artículos de opinión.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con úlceras crónicas de miembros inferiores
- Reciban tratamiento con ozono cualquier dosis o vía de administración.
- Que informen efectos adversos.
- Que comparen sus efectos con otro tratamiento o placebo
- Que sean ensayos clínicos randomizados o quasi-randomizados.

Criterios de Exclusión

- Aquéllos estudios que no respondían a los objetivos
- Aquellos que no tenían grupo comparador
- Artículos descriptivos o artículos de opinión.
- Pérdida de más del 30% en alguno de los grupos

Resumen de Resultados de la búsqueda

Se incluyeron 4 estudios randomizados o quasi-randomizados.

Sitios de Búsqueda	Palabras Claves	Trabajos encontrados	Trabajos Incluidos según criterios
Tripdatabase	Ozone Therapy	11	0
Excelencia Clínica	Ozono	16	0
Lilacs-BVS	Ozonoterapia	39	0
Pubmed	Ozone and ulcers	33	0
Google y otras búsquedas manuales de citas	Ozono y tratamiento de úlceras en miembros inferiores	2329	4
Cochrane Library	ozonotherapy	2	0

Estudios Incluidos

-Valdenassi L, Riqueimi P, Franzini M, Bingamini A, Berté F. Oxígeno-ozono terapia en la insuficiencia venosa crónica. Estudio Clínico de Eficacia y Tolerancia. "Societa Italiana di Medicina Ambulatoriale Polispecialistica". Instituto di Farmacología 11. Università di Pavia di Ossigeno-Ozono Terapia, Italia, Dec 14, 2009.

<http://www.medicinapolispecialistica.it/news/?m=200912&paged=6>

-Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, Re L, Giuliani A, Jalil EC, Alvarez H, Fernández Montequín JI, León OS. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. European Journal of Pharmacology 2005; 532: 151-61.

www.sciencedirect.com

-Di Paolo N, Bocci V, Salvo DP, Palasciano F, Biagioli M, Meini S, Galli F, Ciari I, Maccari F, Cappelletti F, Di Paolo M, Gaggiotti E. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBBO): A controlled trial in patients with peripheral artery disease. Int J Artif Organs 2005; 28:1039-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16288443>

Martínez Rosales FJ, Trujillo Hernández B, Vásquez Jiménez C, Higareda Almaraz E. Ozono en el tratamiento de la infección y cicatrización de úlceras en pie diabetico. Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas. Instituto Mexicano del Seguro Social. Delegacion Estatal Colima. Hospital general de zona y medicina familiar no. 1. México. http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:U-ULKCB9QH8J:digeset.ucoj.mx/tesis_posgrado/busquedaindice2.php%3Fpadre%3Dindice%26Desde%3D1%26Cantidad%3D5%26db%3DBASE%26letraT%3DO+&cd=1&hl=es&ct=clnk

Estudio	Diseño Población Comparación	Punto final	Resultados	Limitaciones	Nivel de Evidencia/ Grade
Valdenassi L 2009 (Pavia – Italia)	Estudio multicéntrico randomizado, prospectivo abierto en 2 grupos en bloques equilibrados. Duración 8 semanas. Pacientes adultos ambulatorios (N=79) con úlceras en pantorrilla, maleolo y/o pie. Grupo intervenido (oxígeno-ozono) recibió 1 ó 2 auto-hemo-transfusiones por semana. (N=52) Se extrajo sangre, se ozonizaba y se reinyectaba. Comparador Control Mesoglicano vía oral (N=28) que podría ser útil para venas varicosas, insuficiencia venosa, flebitis, hemorroides	-Reducción de las úlceras > 10%. - Juicio General de Eficacia, de Tolerancia (médicos-pacientes) y de aceptación (sólo pacientes), Efectos adversos.	<u>Reducción de las úlceras.</u> Mayor Éxito Ozono. Pantorrilla: RRA = 35,3; IC95% 22,2 a 48,4; NNT=3 (3 a 5) Maléolo: RR = 8,24; IC95% 2,12 a 31,93; p = 0,0044 Pie: RR = 3,62; IC95% 1,60 a 8,23; p = 0,009 <u>Juicio de Eficacia-</u> Mayor grupo ozono. <u>Médicos:</u> RR = 3,02; IC95% 1,66 a 5,48; p=0,006 <u>Y pacientes:</u> RR = 2,25; IC95% 1,34 a 3,77; p=0,03 <u>Juicio de Tolerancia.</u> No hubo diferencias entre los pacientes: RR = 1,28; IC95% 0,95 a 1,74; p = 0,42 pero a juicio de los médicos ozono tuvo mayor tolerancia: RR = 1,45; IC95% 1,06 a 1,99; p = 0,23 <u>Juicio de Aceptabilidad.</u> El ozono fue mejor aceptado por los pacientes, que en el grupo control. RR = 2,62; IC95% 1,51 a 4,55; p = 0,01 <u>No efectos adversos</u>	Sólo dos meses de seguimiento. Mucha diferencia entre el N del grupo control y experimental. Insuficiente número total.	2b / C
Martínez-Sánchez G, 2005 Cuba	Estudio Clínico randomizado controlado. Duración 20 días. Pacientes hospitalizados (N=101) con diabetes tipo II y pie diabético. Al grupo intervenido se trata con 20 sesiones de gas ozono vía rectal, luego tratamiento local de la lesión cubriéndola con bolsa plástica con ozono durante 1 hora y luego cubierta con aceite ozonizado.(N=52) Control: Antibióticos tópicos y sistémicos (N=49)	Reducción porcentual del área y perímetro de las úlceras, promedio de días de recuperación, glicemia, incidencia de curación, pacientes amputados, promedio de internación, costo, efectos adversos luego de 20 días de tratamiento	<u>Reducción del área y del perímetro</u> de las úlceras, fue mayor en el grupo ozono: diferencia 24.6 cm ² (p=0,017) <u>Promedio de días de recuperación</u> menor en el grupo ozono. Los <u>valores normales de glicemia</u> fueron más frecuentes en el grupo de ozono. RR = 2,15; IC95% 1,27-3,62;	Escaso tiempo de seguimiento No describe la randomización. 80% del grupo ozono tomó hipoglucemiantes orales y 45% del grupo control. Covariable influyente no controlada En el promedio de días estada, incidencia de curación y amputaciones hubo muy amplios intervalos	2b / C

			<p>p=0,02</p> <p>En la <u>incidencia de curación</u> no hubo diferencias y no se observaron <u>efectos adversos</u></p> <p>El <u>costo</u> de curación fue menor en el grupo ozono.</p> <p>Entre los 12 no curados en el grupo ozono 3 fueron amputados y entre los 15 del grupo control 7</p>		
Di Paolo N, Italia 2005	<p>Estudio randomizado controlado. Duración 28 días. Un total de 28 pacientes menores de 80 años con enfermedad arterial periférica con úlceras isquémicas, severas, gangrenosas-Grado IV. De ellos 15 fueron asignados a recibir sangre ozonizada extracorpórea: extracción de sangre, tratada con anticoagulante y luego de la oxigenación-ozonización, se reponía al paciente por vía endovenosa. Cada paciente recibió 14 tratamientos en 7 semanas.</p> <p>Otros 13 fueron los controles con Prostaciclina: administración endovenosa por 28 días de 0,1 mg de endoprost 50, diluida de 500cc de solución salina.</p>	<p>-Mejoría efectiva</p> <p>-Mejoría subjetiva</p> <p>-Efectos adversos</p>	<p>El análisis se realizó en 25 pacientes, 15 en el grupo intervención y 10 de los controles.</p> <p>Una <u>efectiva mejoría</u> fue mayor en el grupo ozono: (p=0,01). O sea las lesiones de grado IV (gangrena) pasan a Grado II (claudicación intermitente leve), <u>Mejoría subjetiva</u> (dolor, prurito, pesadez de piernas, períodos de bienestar, claudicación intermitente, otras) mejor que el grupo control (p<0,01).</p> <p>Eventos adversos: no hubo en ningún caso en el grupo con ozonoterapia y no hubo que suspender el tratamiento. Tres de 13 en los controles (2 cefaleas, 1 diarrea) no completaron el estudio</p>	<p>Poco tiempo.</p> <p>Pocos pacientes.</p> <p>Con EAP y otras enfermedades.</p> <p>Se perdieron 3 en el grupo control.</p>	2b / C
Martínez Rosales Francisco (2007)	<p>Estudio clínico, controlado, randomizado, simple ciego. N = 81. DBT II y pie diabético, con lesión GI-II de Wagner. Grupo Experimental: 43; tratamiento convencional más ozono en bolsa local; Control: 38; convencional más oxígeno en bolsa local. Sesiones diarias, durante 6 semanas</p>	<p>Control de la infección</p> <p>Grado de cicatrización en cm² y porcentaje.</p>	<p>Eliminó infección: ozono 18/43; control 6/38. (p=0.01)</p> <p>RR= 1.7</p> <p>Cicatizaron: 23/43 vs 9/38. RR=1,7.</p> <p>No reporta efectos adversos</p>	<p>No hay descripción del enmascaramiento; no explica bien el simple ciego. (médico)</p> <p>No hay intervalos de confianza.</p> <p>En cicatrización los desvíos std. Son muy</p>	2b / C

	Trat. Convencional = debridación radical, control metabólico, Atbs., reposo, ejercicios antiedema, curaciones y disminución de la humedad.			amplios. Es una tesis doctoral.	
--	--	--	--	---------------------------------	--

NOTA: El análisis ampliado de estos estudios se muestra en el anexo II

Estudios Excluidos

En los siguientes estudios se consideró que no respondían a los objetivos y/o carecían de grupo control. En la siguiente tabla se exponen sus principales detalles. En la columna "Limitaciones", se detallan los motivos de la exclusión.

Estudio	Diseño Población Comparación	Punto final	Resultados	Limitaciones
Sroczyński 1992	Serie de casos de pacientes con isquemia aterosclerótica. O ₃ intrarterial	Tiempo a la claudicación	Aumento del tiempo a la claudicación	No evalúa efectos sobre úlcera de miembros inferiores
Tylicki, 2004	ICCA. Autohemoterapia con O ₃ vs. placebo, en hemodializados	Perfil lipídico e injuria endotelial	Mejora del perfil y no detectaron injuria endotelial	No evalúa efectos sobre úlcera de miembros inferiores
Capillas Pérez, 2000	ICCA. Vendaje húmedo vs. tradicional en el tratamiento de úlceras MI.	Costo y tiempo a la curación	Mejor con los vendajes húmedos	No evalúa efectos sobre úlcera de miembros inferiores
Cospite, 1989	ICCA. Tratamiento de las úlceras MI con mesoglicano vs. placebo	Superficie ulcerada	Reducción de la superficie	No utiliza O ₃
Andreula, 2003	Cohortes concurrentes. Hernias discales tratadas con inyección intradiscal de O ₃ , con o sin corticoides.	Evitar la cirugía	Sin corticoides evitó el 70%; con corticoides, el 78%	No evalúa efectos sobre úlcera de miembros inferiores
Gerber, 1991	Serie de casos en un estudio de fase I. Autohemoterapia con sangre ozonizada	Efectos sobre parámetros inmunológicos	No detectaron efectos adversos	No evalúa efectos sobre úlcera de miembros inferiores
Maslennikov, 1999	Serie de 81 pacientes ateroscleróticos. Autohemoterapia con sangre ozonizada (¿)	Efectos sobre parámetros de la coagulación	Conduce hacia la hipocoagulación	No evalúa efectos sobre úlcera de miembros inferiores
Bosson, 2003	ICCA. Sanos vs. asmáticos. Exposición a aire ozonizado o filtrado.	Efecto sobre epitelio bronquial	Conduce hacia la inflamación del epitelio bronquial en los asmáticos	No evalúa efectos sobre úlcera de miembros inferiores
Arosio, 2001	ICCA. Pacientes con úlceras MI, evalúa mesoglicano vs. placebo	Evolución de la curación	El mesoglicano reduce el tiempo de curación	No utiliza O ₃

Abreviaturas: O₃: ozono; ICCA: investigación clínica controlada aleatorizada; MI: miembros inferiores

REFERENCIAS:(estudios excluidos)

Sroczyński J, Antoszewski Z, Matyszczak B, Krupa G, Rudzki H, Zbrońska H, Skowron J [Clinical assessment of treatment results for atherosclerotic ischemia of the lower extremities with intraarterial ozone injections] *Pol Tyg Lek* 1992; 47: 964-6.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1300589>

Tylicki L, Biedunkiewicz B, Nieweglowski T, Chamienia A, Slizien AD, Luty J, Lysiak-Szydłowska W, Rutkowski B. Ozonated autohemotherapy in patients on maintenance hemodialysis: influence on lipid profile and endothelium. *Artif Organs* 2004; 28: 234-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14961966>

Capillas Pérez R, Cabré Aguilar V, Gil Colomé AM, Gaitano García A, Torra i Bou JE. Comparisson of the effectiveness and cost of the treatment with sumid enviroment as compared to tradicional cure. Clinical trial on primary care patients with venous leg ulcers and pressure ulcers. *Rev Enferm* 2000; 23: 17-24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10788945>

Cospite M, Dominici A. Double blind study of the pharmacodynamic and clinical activities of 5682 SE intravenous insufficiency. Advantages of the new micronized form. *Int Angiol* 1989; 8(4Suppl): 61-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2698903>

Andreula CF, Simonetti L, De Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24: 996-1000.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12748111>

Gerber GE, Cameron DW, Hawley-Foss N, Greenway D, Shannon ME. The use of ozone-treated blood in the therapy of HIV infection and immune disease: a pilot study of safety and efficacy. *AIDS* 1991; 5: 981-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1685651>

Maslennikov OV, Sharov IG, Potekhina IP, Dushkina NG, Kryzhanovskaia NA, Maslennikova NO, Bolgov VF, Pavlovskaja EE, Zheglova LV, Chalkina SN. Effect of ozone therapy on hemostatic changes in patients with vascular atherosclerosis. *Klin Med (Mosk)* 1997; 75: 35-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9490335>

Bosson J, Stenfors N, Bucht A, Helleday R, Pourazar J, Holgate ST, Kelly FJ, Sandström T, Wilson S, Frew AJ, Blomberg A. Ozone-induced bronchial epithelial cytokine expression differs between healthy and asthmatic subjects *Clin Exp Allergy.* 2003 Jun;33(6):777-82.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801312>

Arosio E, Ferrari G, Santero L, Gianese F, Coccheri S; Mesoglycan Venous Insufficiency Group. . A placebo-controlled, double blind study of mesoglycan in the treatment of chronic venous ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001; 22: 365-72.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11563899>

Interpretación de Resultados

La revisión sistemática de la bibliografía no localizó evidencias de alta calidad metodológica que respondieran a la pregunta planteada.

Ninguno de los estudios incluidos escapa a dicha apreciación, por lo que no resultó aconsejable desarrollar un meta-análisis. Ellos incluyeron pacientes con diferentes tipos de úlceras de miembros inferiores (varicosas, arteriales, diabéticas), con escaso

tamaño muestral, con puntos finales disímiles y en alguno, con covariables que podrían sesgar los resultados, como distintos grados de angiopatía, diferencias en el tratamiento oral de la diabetes, etc.

Por otro lado, los estudios concluyen que la utilización de la ozonoterapia, en las diferentes modalidades en las que se empleó, produjo más beneficio que riesgos y resultó comparativamente más eficiente que la intervención control. La escasez de estudios identificados, conjuntamente con la aparente homogeneidad de la dirección de sus resultados, hacen sospechar la existencia de un sesgo de publicación.

Recomendaciones

Intervención recomendada con reservas. Si bien, la evidencia encontrada sugiere algunos beneficios, es necesario más estudios para avalar o no la intervención.

Conclusión

En conclusión y acorde a la evidencia analizada, podemos concluir que la misma no resulta suficiente para establecer una recomendación asistencial del uso del ozono para la indicación referida, pero aporta elementos suficientes y coincidentes, como para establecer una hipótesis de eficacia y efectividad que merecería ser probada en ensayos clínicos de alta calidad metodológica.

NOTA: Las conclusiones de los 4 estudios seleccionados se encuentran en el anexo II de este documento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arosio E, Ferrari G, Santero L, Gianese F, Coccheri S; Mesoglycan Venous Insufficiency Group. . A placebo-controlled, double blind study of mesoglycan in the treatment of chronic venous ulcers. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2001; 22: 365-72.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11563899>

Asamblea Médica Mundial (Nro 18). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Helsinki Finlandia, Junio 1964. Enmendada por la Asamblea General (Nro 48) en Sud Africa, Octubre 1996 y Edimburgo Escocia (Nro 52), Octubre 2000. Última actualización septiembre 2005.

<http://www.bioetica.uchile.cl/doc/helsinkrev.htm>

Asociación Española de Enfermería Vascular. Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético de la Asociación Española de Enfermería Vascular (AEEV). Documento Científico de AEEV. 1ª Edición; Mayo 2004

http://www.minsa.gob.ni/enfermeria/doc_inter/Consensoulceras2004.pdf

Blies JC. Una exposición para exposiciones óseas no traumáticas, asociación de injerto de epiplón con mayor ozonoterapia. Rev Cubana Invest Biomed 1996;15: 102-11.

www.sld.cu/revistas/cir/vol40_2_01/cir07201.pdf

Bocci V, Di Paolo N, Borrelli E, Larini A, Cappelletti F, Ozonation of blood during extracorporeal circulation. II Comparative analysis of several oxygenators-ozonators and selection of one type. Int J Artif Organs 2001; 24: 890-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11831595>

Brizzio E, Amsler F, Lun B, Blatter W. Comparison of low-strength compression stockings with bandages for the treatment of recalcitrant venous ulcers. *J Vasc Surg* 2010; 51: 410-6. Epub 2009 Oct 30. Grupo Internacional de la Compresion, Buenos Aires, Argentina.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879713>

Burnard KG, Whimster I. The relationship between the number of capillaries in the venous ulcers bearing area of the lower leg and the fall in foot vein pressure during exercise. *Breg Surg* 1981; 68: 297-300.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7225749>

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Topical ozone therapy for the treatment of Diabetic Leg Ulcers. CCOHTA No 8 Oct 2002.

www.ccohta.ca

Capillas Pérez R, Cabré Aguilar V, Gil Colomé AM, Gaitano García A, Torra i Bou JE. Comparisson of the effectiveness and cost of the treatment with sumid enviroment as compared to tradicional cure. Clinical trial on primary care patients with venous leg ulcers and pressure ulcers. *Rev Enferm* 2000; 23: 17-24

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10788945>

Centro Médico del Ozono. Romero Valdez AJ – Director. Ozono es vida. Ozono es garantía de salud. Cuba.

<http://www.ozonoterapiatenerife.com/historia.htm>

Cervera JF, Peris B. La ozono terapia como tratamiento curativo. Noviembre 2001.

<http://www.naturmedicapro.com/beta/Articulos/XXXXXX031101143428SP.htm>

Cospite M, Dominici A. Double blind study of the pharmacodynamic and clinical activities of 5682 SE intravenous insufficiency. Advantages of the new micronized form. *Int Angiol* 1989; 8 (4Suppl): 61-5.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2698903>

Daschner FD. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection following ozone autohaemotherapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 620.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9323479>

Di Paolo N, Bocci V, Cappletti F, Petrini G, Gaggiotti E. Necrotizing fasciitis successfully treated with EBOO (Extracorporeal blood oxygenation and Ozonization). *Int J Artif Organs* 2002; 25: 1194-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12518965>

Di Paolo N, Bocci V, Salvo DP, Palasciano F, Biagioli M, Meini S, Galli F, Ciari I, Maccari F, Cappelletti F, Di Paolo M, Gaggiotti E. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBBO): A controlled trial in patients with peripheral artery disease. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 1039-50.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16288443>

Di Paolo N, Gaggiotti E, Galli F. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation: clinical and biological implications of ozone therapy. *Redox Rep* 2005;10(3):121-30.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16156950>

El-Hafez EA, Seleem MI. Saphenofemoral ligation as a safe and effective alternative for the treatment of chronic venous leg ulcer. *Saudi Med J* 2004; 25: 172-6.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14968212>

Faustino RS, Clark TA, Sobrattee S, Czubyrl MP, Pierce GN. Differential antioxidant properties of red wine in water soluble and lipid soluble peroxy radical generating systems. *Mol Cell Biochem* 2004; 263: 211-5.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15524181>

Gregorio Martínez-Sánchez, Saied M. Al-Dalain, Silvia Menéndez, Lamberto Re, Attilia Giuliani, Eduardo Candelario Jalil, Héctor Alvarez, José Ignacio Fernández Montequín, Olga Sonia León.

Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. European Journal of Pharmacology 2005; 532: 151-61.

www.sciencedirect.com

Grupo de trabajo sobre úlceras vasculares de la Asociación Española de Enfermería Vasculares (AEEV). Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético. Documento científico de la Asociación Española de Enfermería Vasculares. 1era edición, mayo 2004.

http://www.minsa.gob.pe/enfermeria/doc_inter/Consensoulceras2004.pdf

Hirtz B. Los beneficios del ozono. La historia de la medicina con ozono. Un recorrido en el tiempo sobre el ozono en la medicina. 31 de agosto 2009.

www.ozonoterapias.com/la-historia-de-la-medicina-con-ozono.htm

Jiménez JA. Epidemiología de las enfermedades vasculares periféricas. Angiología 1993; 2: 2-4. www.scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034...script=sci_arttext

Krogh F, Merz R, Gisler R, Muller M, Paolini B, López JL, Freilich A. Inhomogeneous feed gas processing in industrial ozone generation. Water Sci Technol. 2008; 58: 2077-82.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092182>

Lo Giudice G, Valdi F, Gismondi M, Prosdocimo G, de Belvis V. Acute bilateral vitreo-retinal hemorrhages following oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. Am J ophthalmol 2004; 138: 175-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15234314>

Llanes CC: Ozono diversidad terapéutica. Avances Med 1995; 3: 30.

www.digeset.uco.mx/tesis.../Francisco_Javier_Martinez_Rosales.pdf

Marchetti D, La Monaca G. An unexpected death during oxygen-ozone therapy. Am J forensic Med Pathol. 2000; 21: 144-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10871129>

Martínez Rosales FJ, Trujillo Hernández B, Vásquez Jiménez C, Higareda Almaraz E. Ozono en el tratamiento de la infección y cicatrización de úlceras en pie diabético. Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas. Instituto Mexicano del Seguro Social. Delegación Estatal Colima. Hospital general de zona y medicina familiar no. 1. México

[http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:U-
ULKCB9QH8J:digeset.ucoj.mx/tesis_posgrado/busquedaindice2.php%3Fpadre%3Dindice%26D
esde%3D1%26Cantidad%3D5%26db%3DBASE%26letraT%3DO+&cd=1&hl=es&ct=clnk](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:U-
ULKCB9QH8J:digeset.ucoj.mx/tesis_posgrado/busquedaindice2.php%3Fpadre%3Dindice%26D
esde%3D1%26Cantidad%3D5%26db%3DBASE%26letraT%3DO+&cd=1&hl=es&ct=clnk)

Moosa R, Hans H, Falanga D. Oxygen diffusion in chronic ulceration. Cardiovasc Surg 1987; 28:464.

www.sld.cu/revistas/cir/vol40_2_01/cir07201.pdf

No lista de autores. Oxygen/Ozone therapy . Information for answers. com

<http://www.answers.com/topic/oxygen-ozone-therapy-1>

O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovongton LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 20: CD003557.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091548>

Orestes Díaz –Hernández, Roberto Castellanos González. Ozonoterapia en úlceras flebotáticas. Rev Cubana Cir 2001; 40: 123-9. Hospital "Hermanos Ameijeiras" ciudad de la Habana. .

www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_issuetoc&pi_d

Menéndez Carreño José –Tratamiento del agua con ozono. Tecnología y Gestión de recursos hídricos. N°3 Bajo 33011 Oviedo - Asturias Tel. - 984 08 4 05 info@hidritec.com

www.hidritec.com/tratamiento .

Pressman S. The Story of Ozone. PLASMAFIRE INTL 7186-205th Street Langley, BC Canada V2Y 1T1 604-532-9596 © 1994, 1999, 2001, 2007

<http://www.o3center.org/Articles/TheStoryofOzone.html>

Schonbein CF (1838-1840) "Lecture of 13 March 1839". Ber. Verh. Nat. Ges. Basel 4:58.

http://en.wikipedia.org/wiki/Christian_Friedrich_Sch%C3%B6nbein

Sekido K, Kitaori N. Development of a small-sized generator of ozonated water using and electro-conductive diamond electrode. Biocontrol Sci 2008; 13: 119-23

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19127650> .

Simon D, Dix F y McCollum C. Management of Venous Leg Ulcers. BMJ 2004; 328: 1358-62

<http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/cirugweb246.htm>

Sivalal S. Report: Director Project Coordinator. Ozone therapy. Health technology assessment unit – Medical development division. Ministry of health MOH/P/PAK/110.06 (TR). Malaysia.

www.moh.gov.my

Suárez Fernández R, Lázaro Ochaita P. Fisiopatología de las úlceras vasculares en miembros inferiores. Aula Médica Revistas 2003; XVI • Enero-Febrero.

http://www.grupoaulamedica.com/web/archivos_rojo/revistas_actual.cfm?idRevista=153

Valdenassi L, Riqueimi P, Franzini M, Bingamini A, Berté F. Oxígeno-ozono terapia en la insuficiencia venosa crónica. Estudio Clínico de Eficacia y Tolerancia. “Societa Italiana di Medicina Ambulatoriale Polispecialistica”. Instituto di Farmacología 11. Università di Pavia di Ossigeno-Ozono Terapia, Italia, Dec 14, 2009.

<http://www.medicinapolispecialistica.it/news/?m=200912&paged=6>

Velasco M, Menéndez S, Montequín JF. Valor de la ozonoterapia en el tratamiento del pie diabético neuroinfeccioso,. Rev CENIC Biol 1989; 20: 64-9.

www.bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol20_1_01/ibi10101.htm

Weinberg I. Peripheral artery disease. The spectrum of symptoms is classified according to the Fontaine Classification. 2010; April 26

<http://www.angiologist.com/2010/04/26/fontaine-classification/pdf>

ANEXO I - Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)

Yo, ----- (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones).
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico.
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico.
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados.
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico.
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico.

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

Todos los autores firmaron y declararon negativamente a cada uno de los puntos anteriores.

Firmas

Mayo 2010

AUTORES

Lede Roberto – Salud Investiga – areaets@gmail.com

Capurro Haroldo – Salud Investiga – hcapurro@gmail.com

Rosanova María Teresa – Salud Investiga – -margris2@yahoo.com.ar

Petrungaro Virgilio – Salud Investiga – vpetrungaro@gmail.com

Copertari Pablo – ANMAT pablocopertari@gmail.com

ANEXO II – ANALISIS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

1 - Tratamiento con ozono de úlceras de miembros inferiores

Luigi-Valdenassi (2009) Instituto de Farmacología de la Universidad de Pavia.

El Propósito fue evaluar la efectividad sobre las úlceras de miembros inferiores del ozono médico (auto hemotransfusión) comparado con el mesoglicano utilizado habitualmente para tratar enfermedades de los vasos sanguíneos.

Objetivo Primario

-Evaluar la eficacia del ozono, medida por la disminución de la circunferencia de la úlcera (pantorrilla, maleolo y/o pie) igual o menor al 10% del valor basal.

-Analizar la frecuencia y tipo de efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Objetivo Secundario

-Medición de la sintomatología dolorosa en relación al edema del pie y la pierna y alteraciones tróficas cutáneas.

-Juicio general de la eficacia por parte el médico y por el paciente.

Población

Participaron en el estudio 79 pacientes adultos ambulatorios, portadores de úlceras crónicas de miembros inferiores.

Método - Diseño

Estudio multicéntrico, randomizado prospectivo y comparativo abierto en 2 grupos paralelos que fueron randomizados en bloques equilibrados. Se compararon: el tratamiento experimental (auto-hemotransfusión) donde el paciente recibe su propia sangre por vía endovenosa después de haber sido oxigenada y ozonizada. Al grupo control se le administró una cápsula diaria de mesoglicano durante 8 semanas. El protocolo siguió las normas del Ministerio de Sanidad Italiano, de acuerdo con la declaración de Helsinki (1989). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Pavia.

Intervención

El grupo experimental (oxígeno-ozono) recibió 1 ó 2 auto hemotransfusión semanales (120-150 cc); para ello se extraía sangre tratada con 3 a 4 mg de ozono y se reinyectaba a un ritmo de 50 ó 60 gotas por minuto, durante un período de 8 semanas. El grupo control recibió mesoglicano* oral diario durante las mismas 8 semanas. Se realizaron 3 visitas; 1 basal y 1 por cada mes de observación para el grupo intervenido y sus controles. En cada visita se anotaba la sintomatología, se extraían muestras de sangre y se medía la circunferencia de las úlceras del miembro afectado ya sea en la

pantorrilla, el maléolo y el pie. Al final del estudio, los médicos y los pacientes expresaban un juicio sobre la eficacia y la tolerancia del tratamiento calificándola como “óptima, buena, discreta, escasa o nula”.

* Mesoglicano – Estudios doble ciego, demostraron que podría ser útil en caso de venas varicosas, insuficiencia venosa, flebitis y hemorroides (Arosio 2001).

Resultados

El grupo experimental que recibió oxígeno-ozono incluyó 51 pacientes adultos con úlceras en miembros inferiores y el grupo control con 28 pacientes recibió mesoglicano. La circunferencia de las úlceras fue medida al comienzo y final del estudio en ambos grupos. El criterio de éxito fue una disminución mayor o igual al 10% en pantorrilla, maléolo y pie.

Resultados Totales de Eficacia (Éxito)

Pantorrilla

	Éxito SI	Éxito NO	TOTAL
Ozono	18	33	51
Mesoglicano	0	28	28
TOTAL	18	61	79

RRA = 35,3; IC95% 22,2 a 48,4(reducción absoluta de riesgo); NNT=3 (3 a 5)

En el grupo experimental (ozono) el éxito fue del 35,3% (18/51) mientras que en el grupo control (mesoglicano), no hubo ningún caso (0/28).

Maléolo

	Éxito SI	Éxito NO	TOTAL
Ozono	30	21	51
Mesoglicano	2	26	28
TOTAL	32	47	79

RR = 8,24; IC95% 2,12 a 31,93; p = 0,0044

En el grupo experimental (ozono) el éxito fue 58,8% (30/51) mientras que en el grupo control (mesoglicano) 7,1% (2/28).

Pie

	Éxito SI	Éxito NO	TOTAL
Ozono	33	18	51
Mesoglicano	5	23	28
TOTAL	38	41	79

RR = 3,62; IC95% 1,60 a 8,23; p = 0,009

En el grupo experimental (ozono) el éxito fue 64,7% (33/51) mientras que en el grupo control (mesoglicano) 17,9% (5/28).

Juicio General de Eficacia

Se analizó el juicio general de eficacia de los tratamientos (ozono y mesoglicano) según los pacientes y los médicos. Juicio Favorable era cuando se consideraba “bueno u óptimo” y Desfavorable cuando eran considerados como “nulos, escasos o discretos”.

Pacientes

	Favorable	No Favorable	TOTAL
Ozono	41	10	51
Mesoglicano	10	18	28
TOTAL	51	28	79

RR = 2,25; IC95% 1,34 a 3,77; p=0,03

En el grupo experimental (ozono) el juicio de eficacia del tratamiento fue catalogado como favorable según la perspectiva de los pacientes en 80,4% (41/51), mientras que en el grupo control (mesoglicano) fue catalogado como favorable el 35,7% (10/28).

Médicos

	Éxito SI	Éxito NO	TOTAL
Ozono	44	7	51
Mesoglicano	8	20	28

TOTAL	52	27	79
-------	----	----	----

RR = 3,02; IC95% 1,66 a 5,48; p=0,006

En el grupo experimental (ozono) el juicio de eficacia del tratamiento fue catalogado como favorable según la perspectiva de los médicos en 86,3% (44/51), mientras que en el grupo control (mesoglicano) fue catalogado como favorable el 28,6% (8/28).

Juicio General de Tolerancia a los tratamientos

Al igual que en el Juicio General de Eficacia, el Juicio General de Tolerancia se considera “Favorables” cuando la calificación es óptima o buena y “Desfavorable” cuando, es nula, escasa o discreta.

Pacientes

	Favorable	No Favorable	TOTAL
Ozono	42	9	51
Mesoglicano	18	10	28
TOTAL	60	19	79

RR = 1,28; IC95% 0,95 a 1,74; p = 0,42

En el grupo experimental (ozono) el juicio sobre tolerancia al tratamiento fue catalogado como favorable según la perspectiva de los pacientes en 82,3% (42/51), mientras que en el grupo control (mesoglicano) fue catalogado como favorable el 64,2% (18/28).

Médicos

	Favorable	No Favorable	TOTAL
Ozono	45	6	51
Mesoglicano	17	11	28
TOTAL	62	17	79

RR = 1,45; IC95% 1,06 a 1,99; p = 0,23

En el grupo experimental (ozono) el juicio sobre tolerancia al tratamiento fue catalogado como favorable según la perspectiva de los médicos en 88,2% (45/51), mientras que en el grupo control (mesoglicano) fue catalogado como favorable el 60,7% (17/28).

Juicio General de Aceptación a los tratamientos

Sólo incluye el juicio del paciente: “Aceptación SI”, expresa que fue buena u óptima y “Aceptación NO”, que esta fue nula, escasa o discreta.

Paciente

	Aceptación SI	Aceptación NO	TOTAL
Ozono	43	8	51
Mesoglicano	9	19	28
TOTAL	51	28	79

RR = 2,62; IC95% 1,51 a 4,55; p = 0,01

La aceptación al tratamiento por parte del paciente en caso del grupo tratado con ozono (auto-hemoterapia) fue de 84,3% (43/51) mientras que en el grupo tratado con mesoglicano 32,1% (9/28).

Efectos adversos

No se observaron efectos adversos de la presión sistólica y diastólica, ni de la frecuencia cardíaca entre ambos grupos. Tampoco hubo alteraciones de los pulsos arteriales periféricos con el examen Doppler. Los estudios hematológicos, medidos durante el estudio no mostraron diferencias.

Conclusiones:

El tratamiento de las úlceras varicosas de miembros inferiores con ozono (auto-hemotransfusión) es superior al realizado con mesoglicano, a las 8 semanas de tratamiento. Existe mayor eficacia en la curación de las úlceras, mayor tolerancia de acuerdo a juicio de pacientes y médicos y mayor aceptabilidad por parte de los pacientes. Los estudios hematológicos realizados durante el estudio, no mostraron diferencias. No se detectaron efectos adversos en ninguno de los grupos. Las grandes diferencias numéricas entre ambos grupos (51 pacientes en el grupo intervenido y 28 en los controles) obligan a ser cautelosos con la interpretación de los resultados.

Pareciera ser un buen recurso terapéutico en los casos de insuficiencia venosa crónica. Estos resultados son coherentes con los de algunos estudios no controlados (Díaz Hernández 2001)**.

** Estos resultados también se encontraron en estudios no controlados (Díaz Hernández 2001) donde se seleccionó un grupo de 22 pacientes con úlceras flebostáticas de miembros inferiores a los que se les aplicó ozono por bolsa y luego aceite ozonizado tópico sobre la lesión y a otro grupo (N=22) se realizó tratamiento convencional (controles). Con menos de 30 sesiones el grupo intervenido (ozono), el 90,9% (20/22) cicatrizó las lesiones, mientras que el grupo control 13,6% (3/22) (RR = 6,67; IC 95% 2,31 a 19,24). La negativización de los cultivos sucedió en 90,9% (20/24) en el grupo ozono y 68,1% (15/22) en el grupo control, diferencia no significativa (RR = 1,33; IC95% 0,97 a 1,83; p = 0,40).

2) Tratamiento con ozono en el pie diabético

El trabajo de Martínez-Sánchez realizado en Cuba (2005) es un estudio cuyo propósito fue evaluar la eficacia del ozono en pacientes con pie diabético.

Este estudio clínico randomizado controlado incluyó 101 pacientes con diabetes tipo 2 y pie diabético, hospitalizados, mayores de 20 años, de ambos sexos y el 68% era de raza blanca. La randomización dividió a la población en 2 grupos: el grupo intervenido (N=52) fue tratado con ozono y un grupo control (N=49) se le hizo tratamiento con antibióticos. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la institución de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki (2005). Todos los pacientes recibieron adecuada información del estudio antes del enrolamiento.

La intervención del grupo tratado con ozono consistió de 20 sesiones de ozono por insuflación rectal del gas (10 mg a una concentración de 50mg/L) seguido de tratamiento local de la lesión del pie cubriéndola con una bolsa plástica con ozono a concentración de 60 mg/L durante 1 hora y luego cubriendo con aceite ozonizado. El grupo control recibió antibióticos tópicos y sistémicos.

Los puntos finales de mayor importancia para responder la pregunta, fueron la reducción porcentual del área y perímetro de las úlceras en ambos grupos desde el comienzo hasta el final del tratamiento (20 días), los días de hospitalización, la curación y la posibilidad de efectos adversos.

Los resultados no mostraron diferencias basales en la población incluida en el estudio, de edad, sexo, etnia, tiempo de evolución de la enfermedad ni patología previa como ser la hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular ni disfunción renal entre el grupo intervenido (ozono) y los controles (antibióticos) (p>0,05) en la población. En el 83% del grupo control se utilizó la cefalosporina como antibiótico.

Las concentraciones plasmáticas de glucosa,* después de 20 días de tratamiento mejoraron el 84% en el grupo de ozono y 40% en el grupo control ($p < 0,05$). Al comienzo del estudio, las concentraciones de glucosa 14/51 (27%) estaban dentro de los valores de referencia en el grupo de ozono, mientras que 15/49 (30%) estaban en los rangos de referencia en el grupo de antibióticos, que arrojaron diferencias no significativas ($p = 0,76$). Al finalizar el estudio, 29/51 (57%) estaban dentro de los rangos de referencia en el grupo de ozono, mientras que 13/49 (26%) lo estaban en el grupo con antibióticos. La frecuencia de la normalización de la glicemia fue significativamente mayor en el grupo de ozono ($RR = 2,15$; $IC95\% 1,27-3,62$; $p = 0,02$).

* Se señala que el 80% del grupo de ozono tomó hipoglucemiantes orales y sólo el 45% del grupo con antibióticos, lo que puede sesgar alguno de estos resultados.

Las áreas de las úlceras (cm^2) al comienzo eran similares en ambos grupos y al final del estudio se habían reducido en ambos, pero fue significativamente mayor la reducción en el grupo de ozono. La disminución fue de 14,1 cm^2 en el grupo con antibióticos y de 34,7 cm^2 en el grupo de ozono ($p = 0,017$). El porcentaje de curación con respecto al área de las úlceras ($cm^2/día$) fue de $1,21 \pm 0,1$ en el grupo control y $2,66 \pm 0,05$ en el grupo de ozono ($p = 0,005$).

El perímetro de las úlceras (cm) también fue similar al comienzo del estudio y la disminución fue en ambos grupos, pero mayor fue en el grupo de ozono. La reducción fue 4,1 cm en el grupo con antibióticos y 5,9 cm en el grupo de ozono ($p = 0,004$). El porcentaje de curación con respecto al perímetro de las úlceras fue de 0,24 en el grupo control y 0,34 en el grupo de ozono ($p = 0,04$).

Los días de recuperación (promedio y desvío estándar) fue 45 ± 11 en grupo control y 21 ± 10 en el grupo intervenido ($p = 0,01$).

En cuanto a la evaluación clínica de las lesiones, la incidencia de curación al finalizar el tratamiento fue de 34/49 (69%) en el grupo que recibió antibióticos, mientras que fue de 39/51 (76%) en el grupo que recibió ozono, pero las diferencias no fueron significativas ($RR = 1,10$; $IC95\% 0,87$ a $1,40$; $p = 0,68$). Entre los 15 no curados en el grupo de antibióticos, 7 (46,6%) fueron amputados mientras que en el grupo ozono fueron amputados 3 de los 12 no curados (25%).

Los días de hospitalización fueron en promedio 34; DE 18, con rango de 7 a 83 en el grupo con antibióticos y de 26; DE 13, con rango de 6 a 58.

No hubo efectos adversos entre los pacientes enrolados en el estudio.

Los costos económicos fueron 25% menores en el grupo que recibió ozono para el tratamiento para el tratamiento del pie diabético. Por otro lado, el costo de los cuidados de pacientes diabéticos con no diabéticos es entre 3 y 5 veces mayor.

En suma, los pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2, que sufren pie diabético neuroinfeccioso, tratados con ozono (insuflación rectal, bolsa plástica y aceite ozonizado tópico) disminuyen la hiperglicemia, el stress oxidativo, tienen mejores resultados en el tratamiento de las úlceras de su pie que los tratados con antibióticos y el costo económico es sensiblemente menor, sin efectos adversos de importancia. Quizás el mayor consumo de hipoglucemiantes en grupo de ozono (80%) que en los controles (45%), podría sesgar los resultados.

3) Tratamiento con sangre oxigenada y ozonizada mediante un dispositivo extracorpóreo en pacientes con enfermedad arterial periférica

El trabajo de Di Paolo (2005) realizado en Siena (Italia), tuvo como propósito evaluar el efecto de la sangre oxigenada-ozonizada usando circulación extracorpórea sobre las lesiones de piel en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) y lesiones ulcerosas en los miembros.

Se trata de un estudio clínico randomizado controlado, cuyo protocolo fue aprobado por el Comité de Ética y con consentimiento escrito de los pacientes para enrolarse.

Primariamente, fueron seleccionados 28 pacientes con EAP menores de 80 años con estadio IV (gangrena) de su enfermedad de acuerdo con la categorización de Fontaine (Weiberg 2010), siendo la etapa I asintomática, la IIa claudicación intermitente leve, la IIb claudicación intermitente severa III dolor en reposo y la IV úlcera isquémica severa. Fueron excluidos los pacientes con numerosas enfermedades sistémicas crónicas. El diagnóstico fue realizado por la historia clínica, examen físico, Doppler y de ser necesario, angiografía,

La randomización incluyó un grupo de 15 pacientes, que fueron asignados a recibir sangre oxigenada-ozonizada (intervención) y 13 a recibir tratamiento con prostaciclina que actuó como grupo control. Las características de ambas poblaciones fueron similares en sexo, edad, peso, enfermedades concomitantes (diabetes, hipertensión y falla renal crónica) y similar número de medicamentados como ser antidiabéticos, antihipertensivos y anticoagulantes.

La intervención consistió en extracción de sangre de la vena cubital en 14 pacientes y 1 por la vena yugular, tratada con anticoagulante. Luego de la oxigenación y ozonización de la misma, se reponía al paciente por vía endovenosa,

Los pacientes no tuvieron efectos adversos ni sensación de discomfort durante el período del tratamiento y no hubo pérdidas en el seguimiento. Cada paciente recibió la terapéutica estándar por 7 semanas, donde se realizaban 14 sesiones de tratamiento de 1 hora cada una. Potencialmente esta terapéutica puede ser exitosa no solo en la enfermedad periférica severa, sino también en la enfermedad coronaria y severa dislipidemia (Di Paolo N, Gaggiotti E, 2005).

El tratamiento con prostaciclina (controles) consistió la administración endovenosa por 28 días de 0,1 mg de endoprost 50 diluida en 500 cc de solución salina.

Los resultados fueron completos en los 15 pacientes del grupo intervenido y sólo en 10 de los 13 del grupo control. En este grupo, 3 se retiraron del estudio, 2 por cefaleas y 1 por diarrea. Sólo los que completaron el estudio fueron utilizados para el análisis estadístico.

El 93,3% (14/15) de las lesiones en el grupo intervenido y 90% (9/10) en el grupo control se localizaron en miembros inferiores.

El grupo que recibió sangre oxigenada-ozonizada tuvo una efectiva mejoría en comparación con el grupo control ($p=0,01$). La reducción de las lesiones, considerando la mediana de disminución, fue desde grado IV al comienzo (gangrena) a grado II (claudicación intermitente leve) de acuerdo con la escala de Fontaine (Weiberg 2010), mientras que no hubo modificaciones en el grupo control.

La sintomatología subjetiva, que disminuyó de IV a II (antes y después del tratamiento), fue mayor en el grupo intervenido en lo que se refiere a claudicación intermitente, dolor, prurito, pesadez de piernas, dolores articulares y período de bienestar. Estos mejoraron significativamente en relación con los pacientes del grupo control ($p < 0,01$). No hubo efectos adversos en el grupo con ozonoterapia y en ningún caso hubo que interrumpir el tratamiento. En el grupo que recibió ozono, todas las lesiones estaban completamente curadas a los 45 días de haber comenzado el tratamiento.

Se concluye que la utilización de sangre oxigenada-ozonizada en circulación extracorpórea fue bien tolerada, en ningún caso hubo que suspender el tratamiento. La curación de las úlceras de miembros en pacientes con enfermedad arterial periférica fue superior que la alcanzada con la prostaciclina. En el presente trabajo todos los pacientes han mejorado. Hallazgos similares también fueron observados en estudios no controlados (Di Paolo 2002 y Bocci V 2001). Los autores plantean, la necesidad de investigar, mediante estudios controlados, la posibilidad de que otras enfermedades vasculares (enfermedad de las arterias coronarias) pudiesen ser tratadas en el futuro mediante diferentes métodos de ozonoterapia.

4 – “Ozono en el tratamiento de la infección y cicatrización de úlceras en pie diabético”

Tesis Doctoral de Francisco Javier Martínez Rosales, Universidad de Colima, Facultad de Medicina, México. Noviembre de 2007.

Hace un análisis de la historia, los mecanismos de acción del ozono y de las úlceras en MMII. Los objetivos del estudio fueron: evaluar el grado de cicatrización en cm^2 y en porcentaje y la eliminación de la infección en dos grupos de pacientes, ambulatorios,

con Diabetes tipo II y lesiones de pie diabético grado I o II de la clasificación de Wagner.

Luego de firmar el consentimiento y de verificar los criterios de inclusión y exclusión fueron aleatorizados: Grupo A tratados con medidas convencionales más ozonoterapia local insuflando una bolsa en las piernas con ozono y Grupo B (control) tratamiento convencional más oxígeno local insuflando una bolsa en las piernas. El tratamiento convencional incluye: Desbridación radical, control metabólico, uso de antibióticos, reposo.

Es un ensayo, controlado, randomizado, simple ciego, con un cálculo del tamaño muestral, según fórmula para diferencia de porcentajes. Se excluyeron pacientes con lesiones por estasis venosa, traumáticas, hospitalizados, con insuficiencia renal o cardíaca. No fueron elegibles pacientes con abuso de alcohol y drogas, embarazadas o con cáncer de algún tipo.

Se definió como buena una cicatrización mayor al 33% según superficie. Se definió sin infección al cultivo negativo. Fueron evaluados 81 pacientes y la duración fue de 6 semanas. El grupo estudio quedó con 43 pacientes y el control con 38.

RESULTADOS

Se realizó un ensayo clínico, ciego simple donde fueron estudiados un total de 81 pacientes, 43 para el grupo de estudio; ozono y tratamiento convencional (grupo A) y 38 para el grupo control; tratamiento convencional más oxígeno (grupo B). El estudio fue secuencial e individual para ambos grupos (entrada y salida de sujetos al terminar el tratamiento), con cortes periódicos para determinar el efecto, terminando el mismo al establecer significancia estadística. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto a la edad, género, evolución de la lesión, área de la lesión e infección al inicio del estudio. (Tabla 1). Encontrando diferencia en el tiempo de evolución de la diabetes mellitus. El género fue en el grupo A, 18 masculinos y 25 femeninos y en el grupo B, 20 masculinos y 18 femeninos, con un valor de $p = 0.3$. La edad en años, en el grupo A fue de 62.7 ± 11.2 y el grupo B 61 ± 13 con una $p = 0.5$ (Prueba exacta de Fisher). La evolución de la diabetes en años en el grupo A fue de 11.8 ± 5.6 y del grupo B 15.6 ± 8.2 , con una $p = 0.02$ (U de Mann-Whitney). La evolución de la lesión en meses fue del grupo A 34.5 ± 50.3 y del grupo B 20.1 ± 39.7 , con una $p = 0.1$ (U de Mann-Whitney). El tamaño de la lesión en centímetros del grupo A fue de 4.6 ± 3.6 y del grupo B 5.6 ± 4.8 con una $p = 0.3$ (U de Mann-Whitney). La infección estuvo presente en 40 pacientes del grupo de estudio y en 38 pacientes del grupo control $p = 0.5$. El área de reducción del tamaño de la herida expresado en centímetros al final del tratamiento fue en el grupo de estudio 1.7 ± 2.1 y el grupo control 0.6 ± 0.6 con un valor de $p = 0.001$ analizados con U de Mann-Whitney. (Tabla 2) En cuanto al manejo de la infección al final de tratamiento; en el grupo de estudio de 43 pacientes en 18 se eliminó la infección y 25 continuaron con presencia de ella y en el grupo control de 38 pacientes; en 6 se eliminó la infección y 32 continuaron con ella con un valor de $p = 0.01$ (Tabla 3).

Tabla 3. Evolución de la infección

	Tratamiento c/ozono y convencional n= 43	Tratamiento convencional n= 38	Valor de p
Eliminación de Infección	18	6	0.01
Continuación de Infección	25	32	

P = Chi Cuadrada

Realizando una comparación de ambos grupos antes y después del tratamiento se obtuvieron los siguientes datos (Tabla 4)

Tabla 4. Comparación de los resultados inicial y final entre grupos

Grupo A (O ₃ + Tratamiento Convencional)		
	Inicial	Final
Cicatrización	43	23 cicatrizaron (53.4%)
Infección	40	18 sin Infección (45%)

Grupo B (Tratamiento Convencional)		
	Inicial	Final
Cicatrización	38	9 cicatrizaron (23.6%)
Infección	36	6 sin Infección (16.6%)

Los resultados del número necesario de pacientes a tratar para reducir un evento se expresan de la siguiente manera, respectivamente (tabla 5)

Tabla 5. RR, RRR, RAR, NNT

Cicatrización

Expuestos	No expuestos	RR	RRR	RAR	NNT
32	49	1.7	70	30	3.33

Infección

Expuestos	No expuestos	RR	RRR	RAR	NNT
24	57	1.7	74	26	3.8

CONCLUSIONES

En el presente estudio el ozono fue efectivo contra los microorganismos presentes en los pacientes con lesiones grado II de Wagner, reafirmando su efecto bactericida.

Los efectos tróficos celulares del ozono que se muestran en el presente estudio de acuerdo a las sesiones aplicadas para obtener cicatrización o disminución del tamaño de la úlcera con formación de tejido de granulación satisfactorio, son similares a lo reportado en la literatura.

El uso del ozono local no sustituye o elimina ninguna de las medias aplicadas y entendidas para el tratamiento de estos pacientes sino por el contrario, es una herramienta más en el manejo de estos pacientes.

Es necesario realizar estudios adicionales y por más tiempo para confirmar estos hallazgos al respecto.

Los resultados obtenidos pudieran estar influenciados en algunos pacientes por un estado más o menos avanzado de macroangiopatía.