

Ministerio de Salud de la Nación Argentina

Unidad Coordinadora de Evaluación de
Tecnología Sanitaria (ITC)

UCEETS

Informe Breve

Evaluación Tecnológica:

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

Argentina - Buenos Aires

MAYO 2010

Ministerio de Salud de la Nación Argentina
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de
Tecnologías en Salud -UCEETS-

Informe Técnico Científico de Evaluación de Tecnología
Sanitaria (ITC)

Título (tema de la tecnología a evaluar)

“Eficacia del ozono en el tratamiento de úlceras de miembros inferiores”

Autor/es (Apellido/s, Nombre/s, dependencia a la que pertenecen, e-mail)

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

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 (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).

Indicaciones:

La ozonoterapia tiene características bactericidas, antivirales, fungicidas y estimula la regeneración tisular por lo que acelera la cicatrización de las heridas debido al elevado potencial de oxigenación. Es a su vez analgésico (Blies 1996) y mejora la circulación sanguínea y al actuar sobre la oxihemoglobina, libera O₂ y mejora el aporte de oxígeno a los tejidos (Jiménez 1993).

Una de sus indicaciones son las úlceras de miembros inferiores fundamentalmente en adultos, que pueden ser de causa venosa cuya máxima expresión es la úlcera flebotática. Causas menos frecuentes son las úlceras arteriales que producen isquemia (10%) y cuyo principal factor causal es la aterosclerosis (Suárez-Fernández 2003) y la neuropatía.

La principal terapia es la prevención y la terapéutica varía si el origen es venoso o arterial. No existe un tratamiento efectivo y que no genere efectos adversos de importancia. Antibióticos (tópicos o sistémicos), calmar el dolor, reposo, cirugía, diuréticos, antiflogísticos y si se considere necesario fibrinolíticos, ya sea ambulatorio o en internación son los más utilizados.

Características de la tecnología:

Las vías de administración de ozono puede ser local o sistémica (Sivalal 2005).

Locales.

- Aplicación en la piel de aceites ozonizados con gas.
- Baños con agua ozonizada (quemaduras, heridas, infecciones).
- Inyección intra-articular (ozono burbujea en agua) y se inyecta.
- 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 vía de administración más empleada
 - Oxigenación-ozonoterapia extracorpórea de sangre.
- Todas estas vías han sido consideradas seguras (Llanes 1995).

Otras vías de administración

- Inhalación: los pulmones son muy sensibles al ozono. Puede acarrear alteraciones pulmonares, del epitelio de tráquea y bronquios, pudiendo producir enfisema.

Además de los efectos adversos sobre el árbol bronco-pulmonar, se han descrito, la embolia de aire, SIDA, hepatitis C y pérdida del campo visual.

Pregunta:

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

Búsqueda y análisis de la evidencia científica:

-*Participantes:* fueron sujetos humanos de cualquier edad, sexo y raza con úlcera o úlceras crónicas de miembros inferiores que recibieron tratamiento con ozono.

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

-*Medidas de Resultado*

Principales – Éxito de la Terapéuticas, duración de la terapia, efectos adversos.

Secundarios – Número de recaídas en los últimos 5 años.

-*Criterios de Elegibilidad de los Estudios*

De Inclusión

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

De exclusión

- Pérdida de más del 20% en algunos de los grupos.
- Estudios descriptivos o artículos de opinión.

Estrategia de Búsqueda

- Palabras claves: ozone, therapy, legs, ulcers.
- Fuentes: Medline, Cochrane Library, Búsqueda a texto libre mediante los motores de búsqueda de 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 3 estudios randomizados o quasi randomizados para responder la pregunta.

Un estudio realizado en Italia (**Luigi-Valdenassi 2009**), clínico randomizado prospectivo abierto en 2 grupos aleatorizados en bloques equilibrados, compara el uso del ozono (auto-hemotransfusión) 1 ó 2 semanales durante 8 semanas, con el mesoglicano utilizado habitualmente para el tratamiento de los vasos sanguíneos, que actuó como control y se administró una cápsula de mesoglicano vía oral durante 8 semanas. El éxito se definió como el logro de una reducción de la úlcera de miembros inferiores igual o mayor al 10% y también se evaluaron, los efectos adversos, el dolor y el juicio de la eficacia y de la tolerancia por parte del médico y el paciente.

Se ingresaron 79 pacientes ambulatorios con úlceras en pantorrilla, maléolo y/o pie.

La reducción de la úlcera igual o mayor al 10%, fue mayor en el grupo de ozono en las úlceras de la pantorrilla 18/51 (35,3%) en el grupo al que se le administró ozono y 0/28 (0%) en el grupo al que se administró mesoglicano (p=0,038). Las diferencias también fueron significativamente mayores en el grupo experimental (ozono) en caso de úlceras del maléolo 30/51 (58,8%) y 2/28 (7,1%) en el grupo control (p=0,004) (RR=8,24 IC 95% 2,12 a 31,93). En las úlceras del pie, el éxito fue mayor en el grupo tratado con ozono 35/51 (64,7%) que en los controles 5/28 (17,9%) (p=0,009) (RR=3,62 IC95% 1,60 a 8,23).

Para el juicio general de eficacia se consideró favorable cuando la opinión fue “buena” u “óptima” y desfavorable cuando la opinión fue considerada “nula”, “escasa” o “discreta”. El juicio por parte de los pacientes también fue favorable al grupo tratado con ozono 41/51 (80,4%) en comparación que en el grupo control 10/28 (35,7%) (p=0,03) (RR= 1,28 IC95% 0,95-1,74). En cuanto el juicio general según los médicos el

grupo de ozono fue más eficaz 44/51 (86,3%) versus 8/28 (28,8%) de los controles con mesoglicano ($p=0,006$) (RR=1,45 IC95% 1,06 a 1,99).

El juicio general de tolerancia tuvo la misma calificación para definirse favorable o desfavorable, que el juicio sobre eficacia. Según los pacientes no hubo diferencias entre los 2 grupos. Fueron favorables 42/51 (82,3%) en el grupo ozono y 18/28 (64,2% en caso del grupo de mesoglicano ($p=0,42$) (RR=1,28 IC95% 0,95 a 1,74) .

Resultados similares mostraron la tolerancia según la perspectiva de los médicos, ya que la tolerancia fue favorable en 45/51 (88,2%) en el grupo ozono, que en el grupo mesoglicano 17/28 (60,7%) (RR=1,45 IC95% 1,06 a 1,99).

El juicio general de aceptación de los tratamientos, sólo fue evaluado por los pacientes y fue aceptado en 43/51 (84,3%) en el grupo con ozono y 9/28 (32,1%) en el grupo control ($p=0,01$) (RR=2,62 IC95% 1,51 a 4,55).

NOTA: Cabe señalar que los participantes del grupo de ozono, se les practicaba una extracción de sangre, luego se oxigenizaba y ozonizada y posteriormente volvía a administrarse. En cambio el mesoglicano se administraba sólo por vía oral.

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

El estudio realizado por **Martínez-Sánchez en Cuba (2005)** tuvo como propósito evaluar la eficacia el ozono en pacientes con pie diabético. Se trata de un estudio clínico randomizado que incluyó con 101 pacientes con diabetes tipo II, mayores de 20 años, hospitalizados. Al grupo intervenido (N=52) se lo trató con 20 sesiones de ozono por insuflación rectal del gas (10 mg a concentración de 50 mg/L), seguido de tratamiento local de la lesión cubriéndola por 1 hora con una bolsa plástica conteniendo ozono (a concentración de 60 mg/L) y luego cubriéndola con aceite ozonizado. El grupo control (N=49) recibió antibióticos tópicos y sistémicos. No hubo diferencias entre ambos grupos y las superficies de las úlceras al comienzo fueron similares.

Al final del estudio, la reducción del área de las úlceras fue de 34,7 cm² en el grupo de ozono y 14,1 cm² en el grupo con antibióticos ($p=0,017$). La reducción del perímetro de las úlceras que fue de 5,9 cm en el grupo de ozono y 4,1 cm en el grupo al que se le aplicó antibióticos ($p=0,04$) luego de 20 días de tratamiento. El promedio de días de recuperación fue de 21 \pm 10 en el grupo tratado con ozono y 45 \pm 11 en el grupo control.

Las concentraciones plasmáticas de glucosa al comienzo del tratamiento fueron similares, pero al finalizar 29/51 (57%) estaban dentro de valores normales dentro del grupo intervenido y 13/49 (26%) en los controles ($p=0,02$), aunque estas cifras pueden estar sesgadas ya que el 80% tomó hipoglucemiantes en el grupo intervenido y sólo el 45% en los controles..

La incidencia de curación al finalizar el tratamiento fue de 39/51 (76%) en el grupo con ozono y 34/49 (69%) en los controles, diferencias no significativas ($p=0,68$) (RR= 1,10 IC95% 0,87 a 1,40). Entre los 12 pacientes no curados en el grupo de ozono 3 (25%) fueron amputados, mientras entre los 15 no curados en el grupo con antibióticos 7 (46,6%) fueron amputados ($p=0,36$) (RR=.0,54 IC95% 0,17 a 1,54).

No se detectaron efectos adversos en ninguno de los grupos.

El promedio de días de internación fue de 26 días \pm 13 en el grupo de ozono (rangos entre 6 y 58 días) y de 34 días \pm 18 en el grupo de antibióticos (rangos entre 7 y 83 días). .

El costo fue 25% menor en grupo de ozono, pero por otro lado el costo de los cuidados de los pacientes diabéticos en relación con los no diabéticos fue entre 3 y 5 veces mayor..

El estudio fue realizado en Italia (**Di Paolo 2005**) tuvo como propósito evaluar el efecto de la sangre oxigenada-ozonizada usando circulación extracorpórea sobre lesiones de piel en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) y/o lesiones ulcerosas de los miembros. Se trata de un estudio randomizado controlado, aprobado por el Comité de Ética y con consentimiento firmado por los pacientes. Estos, eran menores de 80 años con úlceras de grado IV (úlceras isquémicas severas gangrenosas). La

randomización asignó 15 a recibir sangre oxigenada-ozonizada (intervención) y a 13 a recibir tratamiento con prostaciclina (control), siendo similares las características de la población de ambos grupos. La extracción de sangre tratada con anticoagulante y luego de oxigenada ozonizada se reponía por vía endovenosa. Los controles recibieron prostaciclina endovenosa por 28 días diluida en solución salina.

Los estudios fueron completados en los 15 pacientes del grupo intervenido y sólo en 10 de los 13 controles. De los 25 pacientes que completaron el estudio, en 23 (92%) las lesiones estaban localizadas en miembros inferiores. Cada paciente recibió 14 tratamientos en los 28 días que duró el estudio.

El grupo intervenido tuvo una efectiva mejoría en relación con el grupo control ($p=0,01$). La mediana de las lesiones pasaron de grado IV a grado II (claudicación intermitente leve). La mejoría subjetiva (dolor, prurito, pesadez de piernas, dolores articulares) fue significativamente mayor en el grupo intervenido ($p<0,01$).

No hubo efectos adversos ni disconfort entre los pacientes que completaron el estudio. Las causas del retiro del estudio fueron 2 por cefaleas y 1 por diarrea.

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 localizó evidencias de alta calidad metodológica que respondieran a la pregunta planteada. Ninguno de los tres 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.

Por otro lado, los 3 estudios 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 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.

En CONCLUSION y acorde a la evidencia analizada, podemos decir que la misma 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.

Ministerio de Salud de la Nación Argentina
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de
Tecnologías en Salud
-UCEETS-

Evaluación Tecnológica: Informe Breve.

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

Informe Detallado

Contexto

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).

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 (90% de los casos) son la enfermedad venosa, 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 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 *

- 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. .

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

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.

Indicaciones de la ozono terapia

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.

Precio

El único de los 3 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.

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 Vasculor – AEEV- 2004). Como alternativa de estas intervenciones se ha planteado la ozonoterapia.

Estrategias de búsqueda

Se utilizaron como palabras claves ozone, therapy, legs, ulcers.

Las Fuentes utilizadas fueron:

Medline

Cochrane Library

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

Lilacs/BIREME

Citas bibliográficas en artículos seleccionados.

Los 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 y/o no tenían grupo comparador, artículos descriptivos o artículos de opinión.

Resumen de Resultados de la búsqueda

Se incluyeron 3 estudios randomizados o quasi-randomizados.

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>

ESTUDIO	Valdenassi L 2009 (Pavia – Italia)
---------	------------------------------------

DISEÑO	Estudio multicéntrico randomizado prospectivo abierto en 2 grupos en bloques equilibrados. El grupo intervenido (auto-hemotransfusión) y un grupo control. El estudio fue aprobado por el Comité de Etica. Su duración 8 semanas.
POBLACION	Pacientes adultos ambulatorios (N=79) con úlceras en pantorrilla, maleolo y/o pie. Ozono (N=52) .
COMPARADOR	Mesoglicano vía oral (N=28) que podría ser útil para venas varicosas, insuficiencia venosa, flebitis, hemorroides, actuó como grupo control.
INTERVENCION	El grupo intervenido (oxígeno-ozono) recibió 1 ó 2 auto-hemotransfusiones por semana. Se extrajo sangre, se ozonizaba y se reinyectaba.
PUNTOS FINALES	-Reducción de las úlceras > 10%. – Juicio General de Eficacia, de Tolerancia (médicos-paciente) y de aceptación (sólo pacientes), Efectos adversos.
RESULTADOS	<u>Reducción de las úlceras</u> . Fue mayor en el grupo ozono en pantorrilla, maleolo y pie. <u>Juicio de Eficacia</u> - Mayor en el grupo ozono tanto para médicos y pacientes. <u>Juicio de Tolerancia</u> . No hubo diferencias entre los pacientes, pero a juicio de los médicos el grupo de ozono tuvo mayor tolerancia <u>Juicio de Aceptabilidad</u> . El ozono fue mejor aceptado por los pacientes, que en el grupo control. No se observaron <u>efectos adversos</u> .
LIMITACIONES	No se localizaron estudios de buena calidad metodológica. Diferentes tipos de úlceras, pequeño tamaño muestral y diferentes puntos finales, no aconsejaron realizar un metanálisis.
EVIDENCIA / RECOMENDACION	Nivel de Evidencia 2b Evidencia insuficiente para establecer una recomendación.

NOTA: El análisis ampliado de este estudio se muestra en el anexo II

-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

ESTUDIO	Martínez-Sánchez G, 2005 Cuba
DISEÑO	Estudio Clínico randomizado controlado. Aprobado por el Comité de Ética. La randomización dividió un grupo intervenido (ozono por insuflación rectal) y un grupo control. Duración 20 días.
POBLACION	Pacientes hospitalizados (N=101) con diabetes tipo II y pie diabético. El grupo intervenido (ozono rectal) incluyó 52 pacientes que al comienzo del tratamiento fue similar al grupo control (N=49).
COMPARADOR	Antibióticos tópicos y sistémicos (N=49)
INTERVENCION	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.
PUNTOS FINALES	-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.
RESULTADOS	<u>Reducción del área de área y del perímetro</u> de las úlceras, fue mayor en el grupo ozono en relación con al que se le administró antibióticos (ATB). <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. En la <u>incidencia de curación</u> no hubo diferencias y no se observaron <u>efectos adversos</u> . El <u>costo</u> de curación fue menor en el grupo ozono.. Entre los 12 no curados en el grupo de intervención a 3 hubo que amputarlos y entre los 15 del grupo control a 7 hubo que amputarlos.
LIMITACIONES	No se localizaron evidencias de calidad metodológica. Diferentes tipos de úlceras, pequeño tamaño muestral y diferentes puntos finales. Por ello no aconsejó realizar un metanálisis.
EVIDENCIA / RECOMENDACION	Nivel de Evidencia 2b La evidencia es insuficiente para establecer una recomendación.

NOTA: El análisis ampliado de este estudio se muestra en el anexo II

-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>

ESTUDIO	Di Paolo N, Italia 2005
DISEÑO	Estudio randomizado controlado, aprobado por el Comité de Ética y consentimiento firmado de pacientes. El grupo intervenido evaluó el efecto de la sangre oxigenada ozonizada usando circulación extracorpórea (intervención). Duración 28 días.
POBLACION	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 y 13 fueron los controles.
COMPARADOR	Prostaciclina (Control) consistió en la administración endovenosa por 28 días de 0,1 mg de endoprost 50, diluida de 500cc de solución

	salina
INTERVENCION	Consistió en 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.
PUNTOS FINALES	Los 15 intervenidos completaron el estudio y sólo 10 (con ellos se hicieron los análisis) de 13 de los controles -Mejoría efectiva, mejoría subjetiva, factores adversos.
RESULTADOS	El análisis se realizó en 25 pacientes, 15 en el grupo intervención y 10 de los controles. Una <u>efectiva mejoría</u> fue mayor en el grupo que recibió ozono en relación con los controles ($p=0,01$). 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 ($p<0,01$). 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. ..
LIMITACIONES	No se localizaron evidencias de calidad metodológica. Diferentes tipos de úlceras, pequeño tamaño muestral y diferentes puntos finales. Por ello no aconsejó realizar un metanálisis.
EVIDENCIA / RECOMENDACION	Nivel de Evidencia 2b Evidencia insuficiente para establecer una recomendación.

NOTA: El análisis ampliado de este estudio 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.	Efectos sobre parámetros	No detectaron efectos adversos	No evalúa efectos sobre

	Autohemoterapia con sangre ozonizada	inmunológicos		úlceras 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 úlceras 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 úlceras 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:

Sroczyński J, Antoszewski Z, Matyszczyk 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 tres 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.

Por otro lado, los 3 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 como para establecer una hipótesis de eficacia que merecería ser probada en ensayos clínicos de alta calidad metodológica.

NOTA: Las conclusiones de los 3 estudios seleccionados se encuentran en el anexo II de este documento.

REFERENCIAS

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 fascitiis 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, Czubryl 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 de la Asociación Española de Enfermería Vasculare (AEEV). Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético. Documento científico de la Asociación Española de Enfermería Vasculare. 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>

Luigi Valdenassi, Plinio Riqueimi, Mariano Franzini, Angelo Bingamini, Francantonio Berté. 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>

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

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

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

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

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&pid

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 an 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 Ochaíta 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

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:

firma

fecha

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 Helsinski (1989). El estudio fue aprobado por el Comité de Etica 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	Exito NO	TOTAL
Ozono	18	33	51
Mesoglicano	0	28	28
TOTAL	18	61	79

RR = 19,76; IC95% 1,24; p = 0,038

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

Pie

	Éxito SI	Exito 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 de 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 de 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	Exito 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 de 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 de 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 de 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 flebotómicas 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 cardio vascular 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 (cm²) 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 cm² en el grupo con antibióticos y de 34,7 cm² en el grupo de ozono ($p = 0,017$). El porcentaje de curación con respecto al área de las úlceras (cm²/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.