

Especialización en Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA
JUAN N. CORPAS

Educación y Salud de Calidad
con Sentido Social

Trabajo de grado

EFFECTOS DE LA OZONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE HERIDAS Y
ÚLCERAS EN PACIENTES DIABÉTICOS

Natalia Álvarez Correa

Clara María Arciniegas Vergara

Iván Augusto Parra Marín

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS
FACULTAD DE MEDICINA
TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS Y FARMACOLOGÍA VEGETAL
BOGOTÁ D.C.
2021

REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

Profesor de Investigación:

VÍCTOR HUGO FORERO SUPELANO - MD, MSC
PROFESOR TÍTULAR ESCUELA DE MEDICINA FUNDACIÓN
UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS
MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA.

Fecha de entrega
Medellín, 26 de noviembre de 2021.

Dedicamos este trabajo a todas nuestras familias, compañeros de la especialización y profesores que nos han acompañado en este camino tan gratificante.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro más grande agradecimiento a Dios, quien nos dio la sabiduría, fortaleza, y oportunidad para hacer parte de este proyecto de investigación y nos permitió culminar con todos los objetivos propuestos.

Gracias a tan excelente equipo de trabajo quienes dimos lo mejor de sí para llevar a cabo la finalización de esta investigación, y estuvimos siempre dispuestos, a pesar de las múltiples ocupaciones y situaciones particulares de cada uno.

A la universidad, quien nos dio las bases científicas, herramientas, para el desarrollo de las actividades, siempre hubo disposición y asesoría a la mano.

CONTENIDO

GLOSARIO.....	7
RESUMEN.....	8
INTRODUCCIÓN.....	9
OBJETIVOS.....	11
OBJETIVO GENERAL.....	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	12
JUSTIFICACIÓN	13
MARCO TEÓRICO	14
Evidencia de la terapia del ozono.....	14
Mecanismo de acción.....	18
MATERIALES Y MÉTODOS.....	21
MATERIALES.....	21
METODOLOGÍA.....	21
DESARROLLO DEL PROYECTO	22
ANÁLISIS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO	22
CRONOGRAMA	24
CONCLUSIONES	25
RECOMENDACIONES.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Estudios que han evaluado el uso del ozono en el tratamiento de úlceras de pie diabético, de acuerdo con los criterios de búsqueda seleccionados.	31
--	----

GLOSARIO

OZONOTERAPIA: es un tipo de medicina alternativa que pretende, entre otros objetivos, la saturación de oxígeno en el organismo a través de la insuflación de una mezcla de oxígeno y ozono al cuerpo por diversas vías.

ÚLCERAS EN PIEL: Las úlceras cutáneas pueden generarse por largos períodos de irrigación sanguínea deficiente en una zona del cuerpo. Puede suceder como resultado de una infección, inmovilidad o trastornos que afectan los vasos sanguíneos, como la diabetes.

DEBRIDAMIENTO: El desbridamiento o aseo quirúrgico es la eliminación del tejido muerto, dañado o infectado para mejorar la salubridad del tejido restante.

ALFA-BISABOLOL: Se trata de un componente químico de origen vegetal utilizado principalmente en cosmética. Podemos encontrarlo, por ejemplo, en el aceite esencial de manzanilla, ya que es uno de los principales activos de la flor de camomila. Es muy utilizado como antiinflamatorio, antiirritante y para la cicatrización.

CLASIFICACIÓN DE WAGNER: La escala de Wagner-Meritt, se utiliza para clasificar las úlceras del pie diabético, constituye la base para el plan de tratamiento. Según el grado en que se encuentre nos darán información sobre la gravedad, profundidad, infección y gangrena.

ÚLCERA DE BURULI: La úlcera de Buruli es una infección ocasionada por el organismo *Mycobacterium ulcerans*. Generalmente se encuentra en las áreas tropicales, como África occidental y Australia.

RESUMEN

Las úlceras y heridas en diabéticos es una de las complicaciones más frecuentes por las que puede pasar un paciente con diagnóstico de diabetes mellitus, esto impacta negativamente la calidad de vida, y además aumenta la morbimortalidad.

En la actualidad, y a pesar de los avances, sigue siendo aún un tratamiento complejo, largo y costoso tanto para el sistema de salud como para el paciente.

En los últimos años, vemos como cada vez el ozono médico es más utilizado en múltiples tratamientos.

Su efectividad, buena tolerabilidad y seguridad tanto intravenoso como en aplicación local, han llevado a que su uso se extienda cada vez más por el personal de salud.

Es entonces cuando nace la pregunta ¿Cuál es la evidencia actual referente la efectividad y seguridad del tratamiento con ozono para generar la cicatrización de heridas o úlceras en extremidades de pacientes diabéticos?

Con esta revisión pretendemos recopilar la evidencia actual que se tiene sobre el uso de la ozonoterapia en el tratamiento de úlceras en pacientes diabéticos.

La ozonoterapia actúa aumentando el suministro de oxígeno a los tejidos, por ende, mejora la microcirculación, activando a su vez mecanismos que proporcionan un estímulo al sistema inmunológico.

Palabras claves: Ozonoterapia, pie diabético, diabetes, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El ozono, un gas compuesto por 3 átomos de oxígeno con una estructura cíclica, fue descubierto inicialmente como oxidante y desinfectante en 1834, ejerciendo su eficacia médica en primer lugar para la gangrena durante la Primera Guerra Mundial (Bocci 2004). La evidencia respalda que el ozono se ha utilizado para el tratamiento de heridas cutáneas, incluidas las úlceras, con una mejora satisfactoria de los resultados de cicatrización (1).

En la actualidad, no se conoce un mecanismo preciso a través del cual el ozono promueve la cicatrización de heridas, pero se cree que la cicatrización se da por la inducción potencial de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento transformante- β y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (2). Se ha informado que el estrés oxidativo efímero y moderado ha sido generado por el ozono que actúa con la parte acuosa del plasma y los ácidos grasos poliinsaturados in vivo, formando especies reactivas de oxígeno que pueden actuar como mediadores fisiológicos significativos para inducir vasodilatación (3). Además, el ozono puede oxidar las lipoproteínas y los fosfolípidos de la membrana para destruir las bacterias.

En países como Europa y Estados Unidos, donde la obesidad es un problema importante, las úlceras cutáneas venosas o diabéticas, son persistentes y es difícil controlar sus infecciones bacterianas como la infección por *Pseudomonas aeruginosa*. En pacientes con úlceras en las piernas, debido a la dificultad para tratar y curar las enfermedades subyacentes como el trastorno varicoso venoso, las úlceras cutáneas también pueden persistir durante períodos más prolongados. De manera similar al tratamiento de infecciones secundarias en úlceras de decúbito, la limpieza y esterilización de la herida con agua con ozono ayudará a mantener y mejorar estas úlceras cutáneas intratables.

A pesar de desarrollar antibióticos, el control de la infección por bacterias de la piel sigue siendo un problema sin resolver. Además, la propagación de bacterias resistentes debido al uso generalizado de antibióticos también se ha convertido en una grave preocupación médica mundial, y el número de cepas resistentes está aumentando. Por lo tanto, debido a las características y seguridad del ozono, esperamos que sea utilizado como una nueva contramedida contra las infecciones bacterianas en la piel.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir la evidencia actual referente la efectividad y seguridad del tratamiento con ozono para generar la cicatrización de heridas o úlceras en extremidades de pacientes diabéticos

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir los posibles eventos adversos generados por la intervención con ozono en pacientes diabéticos
2. Compilar la evidencia actual que soporte o rechace la efectividad de la intervención con ozono

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus (DM) (incluidos los tipos 1 y 2) está emergiendo rápidamente como una nueva epidemia mundial (Lau 2009). La prevalencia de DM para todos los grupos de edad en todo el mundo se estimó en 2,8% (171 millones), y el número de casos y sus complicaciones han incrementado considerablemente en los últimos años (4) y se espera que se duplique en las próximas tres décadas (4,4%, 366 millones). En los EE. UU., aproximadamente el 6% de la población ha sido diagnosticada con DM, que es la séptima causa principal de muerte (5). En nuestro contexto en Colombia las estadísticas indican que la prevalencia oscila entre el 4% y 8% (6,7), dependiendo principalmente del rango de edad estudiado y figurando entre las primeras causas de muerte en Colombia (8). Un control deficiente de la DM puede resultar en complicaciones como úlceras del pie, que se definen como heridas de espesor total que penetran a través de la dermis (la capa interna vascular profunda y colágena de la piel) y se localizan debajo del tobillo en un paciente con DM (9). Las úlceras del pie son una complicación importante de la DM de larga duración y representan casi el 35% de todos los ingresos hospitalarios en las clínicas para diabéticos y casi el 80% de todas las amputaciones no traumáticas del miembro inferior. La prevalencia de úlceras del pie es de 4000 a 10000 por 100000 personas diagnosticadas con DM (es decir, 4% a 10%).

Los tratamientos para las úlceras del pie en personas con DM incluyen desbridamiento de la herida, manejo de cualquier infección, procedimientos de revascularización si está indicado, descarga (remoción de peso) de la úlcera, oxigenoterapia hiperbárica (exposición a altas concentraciones de oxígeno), uso de productos para el cuidado de heridas y tratamiento de heridas con presión negativa.

El tratamiento convencional tiene éxito en la mayoría de las heridas gravemente infectadas, pero la duración del tratamiento a menudo se prolonga.

JUSTIFICACION

Las úlceras y heridas por pie diabético son lesiones que se presentan con gran frecuencia en el ámbito ambulatorio e intrahospitalario, condiciones de salud que generan una gran alteración de la calidad de vida del paciente que la padece, así como modificaciones en la esfera emocional llevando incluso a procesos de depresión que empeoran aún más la condición médica.

En cuanto al sistema de salud drenan una gran cantidad de recursos ya sea en el ámbito hospitalario por tiempos prolongados de hospitalización, insumos médicos, personal asistencial a disposición o en el ámbito ambulatorio como desgaste por parte del paciente en asistencias dos o tres veces por semana al centro de salud para la limpieza de heridas en el manejo convencional.

El manejo tradicional de este tipo de heridas funciona y ha sido el pilar para el tratamiento y curación del paciente, sin embargo, urge buscar alternativas de manejo que sean coadyuvantes e impacten positivamente en la pronta recuperación del paciente, disminuyan secuelas o complicaciones tipo amputaciones, minimicen tiempo y recursos, todo esto enmarcado en abordar a los pacientes desde un ámbito biopsicosocial y que mejor opción que la terapia con ozono, la cual desde sus inicios en la primera guerra mundial ha dado aportes al manejo de este tipo lesiones, es por esto, que nuestro estudio se enfoca en recopilar parte de la evidencia disponible hasta el momento que sirva de preámbulo para continuar avanzando en el conocimiento del ozono para su uso de forma segura en pacientes con heridas o úlceras por pie diabético.

MARCO TEÓRICO

El tratamiento convencional de las UPD incluye no solo el diagnóstico y la clasificación de la herida, la evaluación vascular y la optimización del tratamiento médico, sino también el tratamiento quirúrgico local que incluye descargar el pie afectado, desbridar la necrosis rápidamente y re-vascularizar la extremidad cuando esté indicado (16). Técnicas quirúrgicas emergentes se han descrito y aplicado en la rutina diaria médica como el desbridamiento biológico con gusanos, injerto de piel, trasplante de colgajo de piel, trasplante de grasa, plasma rico en plaquetas para heridas refractarias después del control de infecciones, injerto de derivación de la arteria de las extremidades inferiores, presión de derivación vascular de las extremidades inferiores, terapia de perfusión y técnicas de movimiento lateral de la tibia (17). Aunque los tratamientos convencionales son relativamente eficaces para las heridas gravemente infectadas, la hospitalización prolongada es problema mayor y los métodos emergentes antes mencionados no están fácilmente disponibles para comunidades en países subdesarrollados o lejanos de centros de atención especializados. Igual ocurre con la terapia con oxígeno hiperbárico reduce significativamente la ocurrencia de amputaciones para las úlceras isquémicas del pie diabético, pero con una disponibilidad limitada (11,13).

Evidencia de la terapia del ozono

Al hacer la búsqueda de acuerdo con los términos MESH y combinaciones descritas en la metodología, se obtuvo un total de 32 artículos, de los cuales se descartó inicialmente uno, por no corresponder a un artículo original sino a una revisión. Estos 32 artículos entraron a ser analizados por el equipo de trabajo. Sin embargo, se encontró que sólo 9 de ellos correspondían a ensayos clínicos con asignación aleatoria, 1 a un estudio observacional y 2 a reportes de caso. Por lo que solo estos 12 (Tabla 1) documentos entraron a ser parte central de la revisión después de haber sido revisados. Los documentos descartados corresponden a: 8 artículos que no tenían como eje central el paciente diabético o las heridas correspondientes a pie diabético sino que: i) 6 eran artículos que describen los resultados obtenidos por

intervención a nivel gingival, ii) 1 en pacientes con arteriopatía urémica y iii) 1 era un ensayo clínico ejecutado en pacientes con quemaduras de 2 grado. 8 Artículos también se descartaron por corresponder a experimentos realizados en diferentes modelos animales tales como ratón rata o tortuga, 1 por ser una carta al editor, 1 por que la intervención no estaba a la herida no fue realizado por el tratamiento con ozono y 1 por ser un reporte de caso no de paciente con Úlcera de pie diabético sino Úlceras de Buruli.

Al realizar la búsqueda de los últimos 20 años, se ha encontrado que los diferentes 9 ensayos clínicos publicados han evaluado el tratamiento con el ozono en comparación diferentes intervenciones de comparación, que van desde la ausencia de intervención, tratamiento convencional de debridación, antibiótico, prostaciclina, hasta intervenciones con Láser. De igual manera, las maneras de administración del ozono son variables, encontrándose modalidades tales como aceites ozonizados, dispositivos tipo bolsa que envuelve la lesión en la extremidad, insuflación rectal, o baños ozonizados.

En 2005 (1) se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado con 101 pacientes divididos en dos grupos: uno (n = 52) tratado con ozono (insuflación local y rectal del gas) y el otro (n = 49) tratado con antibióticos tópicos y sistémicos. La eficacia de los tratamientos fue evaluada comparando el índice glucémico, el área y perímetro de las lesiones y los marcadores bioquímicos de estrés oxidativo y daño endotelial en ambos grupos después de 20 días de tratamiento. El tratamiento con ozono mejoró el control glucémico, previno el estrés oxidativo, normaliza los niveles de peróxidos orgánicos y superóxido dismutasa activada.

28 pacientes con Enfermedad Arterial Periférica fueron aleatorizados para recibir ozonización y oxigenación con sangre extracorpórea (OOEC) o prostaciclina intravenosa como grupo control en un ensayo clínico controlado. Los pacientes tratados con EBOO mostraron una regresión de las lesiones cutáneas muy significativa con respecto a los pacientes tratados con prostaciclina. Otros parámetros que fueron significativamente diferentes en los dos grupos de pacientes fueron dolor, prurito, piernas pesadas y bienestar. También un efecto positivo en el

estado general del paciente sin ningún cambio aparente en la circulación arterial (18).

Posteriormente no fue hasta el año 2011, cuando en un ensayo clínico doble ciego, con asignación aleatoria y controlado con placebo, a pacientes diabéticos con una úlcera en estadio 2 o 3 según clasificación de Wagner o una úlcera en estadio 4 después de un desbridamiento, recibieron tratamiento convencional en combinación con tratamiento con ozono-oxígeno o tratamientos simulados durante 12 semanas, momento en que se volvió a examinar el estado de la herida. Entre los 34 sujetos que completaron el estudio, se observó una tasa significativamente mayor de cierre completo de la herida en el grupo tratado con ozono (81% frente a 44%). Entre los pacientes con una herida menor a 5 cm², la tasa de cierre total de la herida fue del 100% frente al 50% en el grupo de tratamiento control (11).

Los efectos terapéuticos se clasificaron en 4 niveles desde el grado 0 (sin cambios) al grado 3 (cicatrización de heridas). Los tamaños de las heridas se midieron antes y al finalizar la intervención a los 11 días. La expresión de proteínas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) en las muestras patológicas se determinaron mediante inmunohistoquímica. La efectividad en el grupo tratado con ozono fue significativamente mayor que la del grupo de control (92% versus 64%), al igual que la reducción del tamaño de la herida (2).

Con una presentación del ozono en aceite ozonizado combinado con alfa-bisabolol durante 30 días, la proporción de pacientes con cicatrización completa de la úlcera fue mayor con la formulación de aceite ozonizado comparado con el grupo control (25% vs 0%). Además, los cambios en el área de superficie de la úlcera fueron significativos solo para la formulación de aceite ozonizado, en particular, observándose una reducción significativa y progresiva de la superficie de la herida en un 34%, 59% y 73%, después de 7, 14 y 30 días de tratamiento, respectivamente. Esta innovadora fórmula en aerosol de aceite ozonizado y la combinación de alfa-bisabolol se muestra prometedora como una nueva opción terapéutica importante

en el tratamiento adyuvante de las úlceras venosas (19).

Noventa y dos pacientes con úlceras venosas fueron asignados al azar para recibir un baño de gas ozono combinado con Terapia Láser Endovenosa o Terapia Láser Endovenosa sola. A los 12 meses de seguimiento la proporción de cicatrización de úlceras en el grupo con ozono fue significativamente mayor que en el grupo de tratamiento láser exclusivo, mostraron una mejor satisfacción y una tasa de recurrencia más baja que el grupo con láser exclusivo (20).

Ya más recientemente en Teherán, se estudiaron 200 pacientes de 18 a 85 años con úlceras de pie diabético de grado 1 a 4 según la clasificación de Wagner. El grupo 1 fue tratado con ozonoterapia completa además del tratamiento estándar regular de Úlceras de Pie Diabético, mientras que el grupo dos solo recibió atención de rutina. Todos los pacientes presentaron cierre completo de la herida en el grupo de ozono y con un área de superficie promedio inicial de las úlceras fue $13,41 \pm 14,092 \text{ cm}^2$ en el grupo de ozono y $12,72 \pm 0,911 \text{ cm}^2$ en el grupo de control. Igualmente, los autores reportan un tiempo medio de cicatrización más bajo que el reportado por la literatura (21).

Finalmente, para el año 2020, un artículo mostró que la efectividad de combinar el cuidado estándar de heridas con la ozonoterapia para reducir la colonización bacteriana y acelerar la curación de las úlceras en un entorno de atención domiciliaria, no llevó a una mejoría del estado de las úlceras, a pesar de la considerable reducción en la cantidad de bacterias colonizantes de la úlcera (22).

Aunque no es un ensayo clínico, en 2018 fue reportado un estudio observacional, en el que a un total de 86 pacientes con heridas crónicas que fueron sometidos a ozonoterapia se les evaluó calidad de vida física y mental, reportando valores de 39,12 y 44,37 respectivamente. Entre las variables incluidas, el número de sesiones de ozonoterapia fue el predictor más fuerte de la calidad de vida (23). Además de la mejora significativa observada en la cicatrización de las heridas crónicas, la terapia médica con ozono también parece mostrar una mejora significativa en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes y podría ser una opción terapéutica

valiosa en casos de heridas crónicas.

Los reportes de caso, resumen los resultados obtenidos con la intervención en total a 3 pacientes, en el primero, reportado en el año 2005, pacientes de 57 y 62 años, afligidos con úlceras en las piernas dolorosas e intratables (El primero con diagnóstico de vasculitis y el otro con diabetes mellitus tipo II), fueron intervenidos dos veces por semana a intervalos de 2 a 3 días con sangre oxigenada y ozonizada autóloga. Se observó una mejoría clínica en el edema y el dolor dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento. El progreso posterior fue lento pero constante y resultó en la curación completa de las ulceraciones (24). Más recientemente en el año 2021 se reporta por Faraji et al, el caso de un paciente de 57 años con un corte profundo de 14 × 5 cm en la tibia y con un diagnóstico durante los últimos 7 años de diabetes tipo 2. Durante la estadía en el hospital, no presentó mejoría después del cuidado rutinario, incluida la sutura, la terapia con antibióticos y el cambio de apósito. Previo a la intervención con ozono, se irrigaron los tejidos necróticos de la úlcera del pie y luego se desbridaron mecánicamente y se sometió a una dosis de 70 µg/dL de ozonoterapia durante 30 días en 10 sesiones (una sesión de 20 minutos cada 3 días). Después de 1 mes la úlcera había cicatrizado y fue dado de alta con un estado general estable (25).

Mecanismo de acción

Además de crear peróxido de hidrógeno (H₂O₂), una especie de oxígeno reactivo (ROS) y una mezcla de productos de ozonización lipídica, este estrés oxidativo transitorio y moderado causado por la ozonoterapia aumentado la activación del factor transcripcional que media el factor nuclear 2 relacionado con el factor eritroide 2 (Nrf2) simultáneamente (26), el cual es responsable de activar la transcripción de elementos de respuesta antioxidante que promueven la formación de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, eliminando los radicales libres relevantes para muchas enfermedades (27). El ozono se puede utilizar durante más tiempo para restablecer el equilibrio del sistema redox mediante el pre acondicionamiento oxidativo, estimulando y / o preservando los sistemas antioxidantes endógenos e interfiriendo con la vía de xantina / xantina oxidasa para

la producción de ROS (28,29). El ozono puede tener un papel hormonal en la regulación de los efectos antiinflamatorios y pro inflamatorios del monóxido de carbono, incluida la formación de prostaglandinas, similares a los del óxido nítrico, que ejercen algunas de sus acciones biológicas al modular la actividad de la prostaglandina endoperóxido sintasa (30). Un estudio prospectivo de 4 años planteó la hipótesis de que un desequilibrio entre las ROS y los antioxidantes es un factor patogénico importante que causa la resistencia a la insulina, lo que respalda plenamente un vínculo directo entre la presencia de H₂O₂ y la absorción deficiente de glucosa en los adipocitos (31). El tratamiento con ozono es superior al tratamiento de control para disminuir la hiperglucemia, aumentar la sensibilidad a la insulina y aumentar la capacidad de mantener el equilibrio redox celular para el pie diabético neuroinfeccioso asociado con hiperglucemia y daño vascular severo (1).

Los mecanismos antimicrobianos precisos in vivo mediante los cuales se utiliza el ozono en pacientes con UPD no se conocen con claridad, sin embargo, los efectos bactericidas del ozono in vitro han sido confirmados por una amplia variedad de estudios. Como potente oxidante, el ozono destruye las paredes de las células bacterianas al oxidar los fosfolípidos y las lipoproteínas de la membrana citosólica y, por lo tanto, destruye su integridad. A medida que esto ocurre, acompañado de cambios en la permeabilidad de la envoltura bacteriana, el ozono se infiltra en el microorganismo para oxidar las glicoproteínas y glicolípidos y dañar la función enzimática, causando muerte celular y lisis (26). Rosul et al (32), observaron una disminución de la colonización microbiana de las heridas en pacientes con altos niveles de colonización por microorganismos después de la terapia tradicional junto con el tratamiento con ozono sistémico y regional. El ozono se puede utilizar como desinfectante y estimulante de la curación. Es de considerar que esta conclusión no es soportada por el estudio mostrado por Kadir et al, en donde a pesar de la reducción en el número de colonias, en el grupo tratado con ozono, no hay evidencia de mejoría de las úlceras en comparación con el grupo control (22).

Las UPD se caracteriza por una menor deposición de colágeno relacionada con expresiones reducidas de factores de crecimiento endógenos, que incluyen factores

quimio tácticos angiogénicos y leucocitarios como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento transformante b (TGF-b) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas. (PDGF), que son de vital importancia para la formación de tejido de granulación, epitelización de úlceras y cierre de heridas. Incrementando la expresión o el nivel de factores de crecimiento con el tratamiento por acción del ozono es útil en la cicatrización de heridas de las UPD, como lo sugieren Kim et al (33), quienes proponen que el mecanismo terapéutico del aceite de oliva ozonizado sobre la cicatrización de heridas cutáneas agudas es atribuible a una mayor expresión de PDGF, TGF-by VEGF. Similares resultados son encontrados por Zhang et al con la administración de ozono por un dispositivo de bolsa (2).

MATERIALES Y MÉTODOS

MATERIALES

Literatura científica extraída de bases de datos como pubmed, Medline, Embase.

METODOLOGÍA

Para la búsqueda en las bases de datos descritas, se usaron los siguientes términos de búsqueda con descriptores MeSH: a) Wound Healing, b) Skin ulcer, c) Diabetic foot, d) Diabetes patients, e) Ozone. Posteriormente se hará la combinación $f = (a \text{ OR } b \text{ OR } c \text{ OR } d)$ y la combinación $g = (f \text{ AND } e)$.

Fue incluido para la revisión los reportes de ensayos clínicos y reportes de caso, y fueron excluidos publicaciones con más de 20 años de publicación.

En cuanto al idioma se excluyeron todas aquellas publicaciones dadas en idiomas diferentes al inglés o español o aquellas que no sea posible conseguir el pdf de texto completo.

Se tuvo contemplado que, en caso de encontrar publicaciones de texto completo, pero con cobros a suscripción a la revista, se hará contacto directo con el autor vía correo electrónico para pedirle envié de pdf, sin embargo, todos los pdf fueron disponibles por descarga directa y no fue necesario recurrir a comunicación directa con el autor.

DESARROLLO DEL PROYECTO

Los estudios demuestran que los factores de riesgo independientes como el tabaquismo activo, la obesidad y la hiperlipidemia predisponen a los pacientes con diabetes tipo 2 a desarrollar UPD (10). Las UPD asociadas con neuropatía y angiopatía se caracterizan por una cicatrización deficiente de la herida y un tiempo de cierre prolongado (11). La neuropatía diabética da como resultado una reducción o pérdida de la sensibilidad y dismorfia del pie, lo que somete al pie a una mayor presión localizada, lo que lleva a lesiones en callos y tejidos y, finalmente, a la formación de úlceras (11). Además de las infecciones oportunistas persistentes y la destrucción mitocondrial en las células por apoptosis, los radicales libres aumentan y el estrés oxidativo alto y la reducción de antioxidantes en presencia de niveles altos de glucosa contribuyen a una perfusión tisular inadecuada después de daño macrovascular y microvascular (11-14). Dado que el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) se sobre expresa en personas con UPD, se ha informado que los genotipos TNF- α -308AA y GA aumentan la susceptibilidad a las UPD (15).

ANÁLISIS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO

En los 12 documentos obtenidos con la búsqueda sistemática de esta revisión, ninguno reporta efectos perjudiciales o eventos adversos producto de la intervención con ozono, a través de cualquiera de las vías o modos de administración. Sin embargo, una búsqueda no sistemática de los posibles efectos perjudiciales del ozono independiente de la patología, muestran otro panorama, el cual debe ser manejado con cuidado, y estudios adicionales que demuestren la completa seguridad para este tipo de intervenciones son necesarios. Se ha descrito, por ejemplo, un caso de un paciente diabético que desarrolló una necrosis e infección severa del pie después de recibir inyecciones intralesionales de ozono para una herida que no cicatrizaba (34). Otras complicaciones importantes que se han descrito, relacionado con las inyecciones de ozono para la hernia de disco lumbar incluyen: i) hemorragias vítreo retinales (35), daño de raíz ventral y dorsal

(36), discitis piógena y absceso epidural ventral (37), y septicemia fulminante y mortal (38). La aplicación tópica de ozono puede producir irritación de la piel, mientras que puede producir irritación respiratoria debido al gas emitido por el generador (39), y en una intervención con autohemotransfusión para la psoriasis, Marchetti et al. (40) describió una embolia gaseosa fatal.

CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

No.	ACTIVIDADES	MAYO	JUNIO			JULIO				AGOST				SEPT 2021				OCT 2021			NOV									
		2020	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021	2021										
		26	29	4	11	18	25	1	8	15	22	29	5	12	19	26	2	9	16	23	30	6	13	20	27	4	11	18	25	
1	INICIO PLANTEAMIENTO PROYECTO DE INVESTIGACION	■	■																											
2	ESTABLECIMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACION		■																											
3	ESTABLECIMIENTO DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACION			■																										
4	ELABORACIÓN DE LA METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN			■	■	■																								
5	RECOLECCION DE DATOS Y ESTUDIOS PARA SU VERIFICACION Y DETERMINAR CUALES SON SUCEPTIBLES DE INCLUIR				■	■	■																							
6	REVISIÓN LITERARIAS DE TODO EL PROYECTO					■	■	■	■	■																				
7	ANALISIS DE LA INFORMACION							■	■	■	■	■	■																	
8	RESULTADOS													■	■	■														
9	ESTRUCTURAR CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES																■	■	■											
10	INGERESO APIC: Aplicativo Proyectos Investigación Corpas																													■
11	REVISION DE LAS DIAPOSITIVAS DEL PROYECTO																													■
12	ELABORACION DE POSTER																													■
13	SUSTENTACION FINAL																													

CONCLUSIONES

A pesar de varios sesgos probables, los resultados de nuestro estudio apoyan la eficacia de la ozonoterapia, especialmente en un uso integral en la curación de UPD y la reducción de infecciones y amputaciones. Según los resultados, sugerimos el uso de la ozonoterapia como medicina complementaria en el tratamiento de las UPD.

Los mecanismos de acción del ozono no se han dilucidado por completo y la ventana terapéutica para la dosificación de ozono no se ha estandarizado para minimizar el riesgo de toxicidad. Las terapias complementarias deben aplicarse con precaución después de que fracasen las estrategias de tratamiento convencionales. Se requieren ensayos clínicos más controlados para demostrar los efectos integrales sobre las UPD.

Los estudios revisados aquí incluyen una amplia gama de edades y datos demográficos de los participantes, heridas crónicas y métodos de aplicación de ozono. Esta heterogeneidad y el reducido número de investigaciones en curso limitan las conclusiones que se pueden extraer.

Además, es vital que las investigaciones futuras continúen evaluando los efectos biológicos de la ozonoterapia y emprendan más ensayos clínicos doble ciego con un seguimiento a largo plazo para evaluar cualquier toxicidad a largo plazo. Los resultados sugieren que existe buena evidencia para apoyar la ozonoterapia como un procedimiento médico potencialmente efectivo para el tratamiento de heridas crónicas, que requiere más investigación.

RECOMENDACIONES

A pesar de que los beneficios observados, la alta seguridad y el posible impacto económico favorable permitirían recomendar, la ozonoterapia como una de las alternativas terapéuticas para el tratamiento de heridas y úlceras en pacientes diabéticos; sería necesario disponer de resultados sobre su coste-efectividad, antes de recomendar su uso rutinario. Es necesario contar con más estudios de carácter comparativos, con mayor tamaño muestra, correcta aleatorización y con seguimiento a largo plazo.

Introducir la terapia de ozono en casos específicos como coadyuvante en el tratamiento de heridas y úlceras en pacientes diabéticos bajo los estándares de seguridad conocidos hasta el momento, podría ser una terapia a considerar con cobertura dentro del sistema de salud.

Capacitar al personal sanitario en el uso de terapias con ozono, dado que en el manejo de heridas y úlceras en paciente diabético, puede constituirse en el punto de partida para generalizar la terapia en beneficio del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol.* 2005 Oct;523(1-3):151-61.
2. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:273475.
3. Fitzpatrick E, Holland OJ, Vanderlelie JJ. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J.* 2018;15(4):633-44.
4. Diabetes: OMS nuevos datos mundiales sobre la enfermedad [Internet]. [cited 2021 Oct 30]. Available from: <https://consultorsalud.com/datos-mundiales-sobre-la-diabetes/>
5. Malhotra S, Bello E, Kominsky S. Diabetic foot ulcerations: Biomechanics, charcot foot, and total contact cast. *Semin Vasc Surg.* 2012 Jun;25(2):66-9.
6. Aschner P, Aguilar-Salinas C, Aguirre L, Franco L, Gagliardino JJ, deLapertosa SG, et al. Diabetes in South and Central America: an update. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Feb 2;103(2):238-43.
7. Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av en Diabetol.* 2010 Apr 1;26(2):95-100.
8. Defunciones no Fetales 2021 [Internet]. [cited 2021 Oct 30]. Available from: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/defunciones-no-fetales/defunciones-no-fetales-2021>
9. Jeffcoate WJ, Price P, Harding KG. Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcer. Vol. 20, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* *Diabetes Metab Res Rev;* 2004.
10. Mrozikiewicz-Rakowska B, Sobczyk-Kopciół A, Szymański K, Nehring P, Szatkowski P, Bartkowiak-Wieczorek J, et al. Role of the rs2274907 allelic variant of the ITLN1 gene in patients with diabetic foot. *Polish Arch Intern Med.* 2017;127(5):319-27.

11. Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, Harman-Boehm I, J W, Z F, et al. Efficacy of ozone-oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Technol Ther.* 2011 Dec 1;13(12):1255-60.
12. Vairamon SJ, Babu M, Viswanathan V. Oxidative stress markers regulating the healing of foot ulcers in patients with type 2 diabetes. *Wounds.* 2009 Oct;21(10):273-9.
13. Bolajoko EB, Mossanda KS, Adeniyi F, Akinosun O, Fasanmade A, Moropane M. Antioxidant and oxidative stress status in type 2 diabetes and diabetic foot ulcer. *South African Med J.* 2008 Aug;98(8):614-7.
14. Berlanga-Acosta J, Schultz GS, López-Mola E, Guillen-Nieto G, García-Siverio M, Herrera-Martínez L. Glucose toxic effects on granulation tissue productive cells: The diabetics' impaired healing. Vol. 2013, *BioMed Research International. Biomed Res Int*; 2013.
15. Dhamodharan U, Viswanathan V, Krishnamoorthy E, Rajaram R, Aravindhan V. Genetic association of IL-6, TNF- α and SDF-1 polymorphisms with serum cytokine levels in diabetic foot ulcer. *Gene.* 2015 Jul 1;565(1):62-7.
16. Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, Aliyoldashi MH, Moghadam SJ, Khorvash F, et al. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2019;13(1):822-5.
17. Wang J, Gao L. New progress in the treatment of chronic wound of diabetic foot. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2018 Jul 1;32(7):832-7.
18. Di Paolo N, Bocci V, Salvo DP, Palasciano G, Biagioli M, Meini S, et al. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO): a controlled trial in patients with peripheral artery disease. *Int J Artif Organs.* 2005 Oct;28(10):1039-50.
19. Solovăstru LG, Stîncanu A, De Ascentii A, Capparé G, Mattana P, Vâță D. Randomized, controlled study of innovative spray formulation containing ozonated oil and α -bisabolol in the topical treatment of chronic venous leg ulcers. *Adv Skin Wound Care.* 2015 Sep;28(9):406-9.
20. Zhou Y-T, Zhao X-D, Jiang J-W, Li X-S, Wu Z-H. Ozone Gas Bath Combined with Endovenous Laser Therapy for Lower Limb Venous Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *J Investig Surg Off J Acad Surg Res.* 2016 Oct;29(5):254-9.

21. Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, Aliyoldashi MH, Moghadam SJ, Khorvash F, et al. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):822-5.
22. Kadir K, Syam Y, Yusuf S, Zainuddin M. Ozone Therapy on Reduction of Bacterial Colonies and Acceleration of Diabetic Foot Ulcer Healing. *Home Healthc now*. 2020;38(4):215-20.
23. Izadi M, Bozorgi M, Hosseine MS, Khalili N, Jonaidi-Jafari N. Health-related quality of life in patients with chronic wounds before and after treatment with medical ozone. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(48):e12505.
24. de Monte A, van der Zee H, Bocci V. Major ozonated autohemotherapy in chronic limb ischemia with ulcerations. *J Altern Complement Med*. 2005 Apr;11(2):363-7.
25. Faraji N, Goli R, Choobianzali B, Bahrami S, Sadeghian A, Sepehrnia N, et al. Ozone therapy as an alternative method for the treatment of diabetic foot ulcer: a case report. *J Med Case Rep*. 2021 May 1;15(1):234.
26. Smith N, Wilson A, Gandhi J, Vatsia S, Khan S. Ozone therapy: An overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. Vol. 7, *Medical Gas Research*. Med Gas Res; 2017. p. 212-9.
27. İnal M, Dokumacıoğlu A, Özcelik E, Ucar O. The effects of ozone therapy and coenzyme Q 10 combination on oxidative stress markers in healthy subjects. *Ir J Med Sci*. 2011;180(3):703-7.
28. León OS, Menéndez S, Merino N, Castillo R, Sam S, Pérez L, et al. Ozone oxidative preconditioning: A protection against cellular damage by free radicals. *Mediators Inflamm*. 1998;7(4):289-94.
29. Peralta C, León OS, Xaus C, Prats N, Jalil EC, Planell ES, et al. Protective effect of ozone treatment on the injury associated with hepatic ischemia-reperfusion: Antioxidant-prooxidant balance. *Free Radic Res*. 1999;31(3):191-6.
30. Mancuso C, Pistritto G, Tringali G, Grossman A, Preziosi P, Navarra P. Evidence that carbon monoxide stimulates prostaglandin endoperoxidase synthase activity in rat hypothalamic explants and in primary cultures of rat hypothalamic astrocytes. *Brain Res Mol Brain Res*. 1997 May;45(2):294-300.
31. Salonen JT, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Maenpää PH, Korpela H, Kaplan

- GA, et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus at low plasma vitamin E concentrations: A four year follow up study in men. *BMJ*. 1995 Oct 28;311(7013):1124.
32. Rosul MB, Patskan' BM, Nemesh II. [Microbial community in wound defects of patients with diabetic foot syndrome in practice of family doctor]. *Wiad Lek*. 2014;67(2 Pt 2):378-80.
 33. Kim HS, Noh SU, Han YW, Kim KM, Kang H, Kim HO, et al. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *J Korean Med Sci*. 2009 Jun;24(3):368-74.
 34. Uzun G, Mutluoğlu M, Karagöz H, Memiş A, Karabacak E, Ay H, et al. Pitfalls of Intralesional Ozone Injection in Diabetic Foot Ulcers: A Case Study. 4(4).
 35. Giudice G Lo, 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 Jul;138(1):175-7.
 36. Ginanneschi F, Cervelli C, Milani P, Rossi A. Ventral and dorsal root injury after oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Surg Neurol*. 2006 Dec;66(6):619-20.
 37. Bo W, Longyi C, Jian T, Guangfu H, Hailong F, Weidong L, et al. A pyogenic discitis at C3-C4 with associated ventral epidural abscess involving C1-C4 after intradiscal oxygen-ozone chemonucleolysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Apr 15;34(8).
 38. Gazzeri R, Galarza M, Neroni M, Esposito S, Alfieri A. Fulminating septicemia secondary to oxygen-ozone therapy for lumbar disc herniation: Case report. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007 Feb;32(3).
 39. Fathi AM, Mawsouf MN, Viebahn-Hänsler R. Ozone Therapy in Diabetic Foot and Chronic, Nonhealing Wounds. <https://doi.org/10.1080/019195122012718700>. 2012 Nov;34(6):438-50.
 40. Marchetti D, La Monaca G. An unexpected death during oxygen-ozone therapy. *Am J Forensic Med Pathol*. 2000;21(2):144-7.

Autor	Año de publicación	Tipo de estudio	Localización	n	edad participantes	tipo de herida	Intervención vs comparación	desenlaces evaluado	duración del seguimiento	perdidas de seguimiento y razón	Eventos adversos
Martine-Sanchez, Gregorio	2005	RCT	La Habana, Cuba	100. 49 en grupo control, 51 en grupo intervención	20 años hasta >60 de años. No especifica la edad máxima	Pacientes con pie diabético neuroinfecciosos, con úlceras de pie y extremidades inferiores	Ozono insuflación rectal (dosis de ozono 10 mg, concentración de ozono 50 mg/l) y aplicación local (60 mg/l) vs Antibióticos (Principalmente cefalosporinas (83%), aminoglucósidos, penicilina, sulfaprima, metronidazol	Reducción del área de la lesión en un 20% del diámetro, Concentración de glucosa	20 días		sin eventos
Di Paolo, N	2005	RCT	Siena, Italia	28. 15 en grupo intervención, 13 grupo control	<65 años 4 66-75 años 7 >75 años 14	Pacientes con PAD Enfermedad periférica arterial. No todos con Diabetes	Oxigenación y ozonización sanguínea extracorpórea vs prostaciclina intravenosa	Reversión de la lesión en piel y reducción de dolor	7 semanas	Sin pérdidas en grupo EBOO Prostaciclina: 3 pérdidas. 2 por dolor de cabeza y 2 por diarrea. Solo analizan los que terminaron estudio	sin eventos en grupo intervención
Wainstein, Julio	2011	RCT multicéntrico controlado con placebo	Israel	61. 31 en grupo intervención, y 30 en grupo control	>18 años	Úlceras con clasificación de Wagner en estado 2 o 3.	oxigeno 96% y 4% (80 lg/mL) ozono.	Proporción de sujetos con cierre completo de la herida, Como desenlaces secundarios evaluaron el tamaño de la herida y la proporción de individuos que tuvieron reducción del tamaño de la herida	24 semanas	15 pérdidas en grupo intervención, 12 pérdidas en grupo placebo	El estudio no describe si se presentaron posibles eventos adversos
Zhang, Jing	2014	RCT	China	50. 25 en grupo de intervención, y 25 en grupo control)	61,12+- 10,90 en grupo control, 59,72+- 12,20 en grupo ozono	Úlcera de Pie diabético con clasificación de Wagner 2, 3, 0 4	Mezcla de oxígeno-ozono con 52 µg/mL de ozono. El grupo control recibió tratamiento estándar que incluye, desbridamiento y drenaje de exudado	Cambio en el tamaño de la herida	20 días	sin pérdidas de seguimiento	No reportan eventos adversos
Solovastru, Laura	2015	RCT	Iasi, Rumania	29. 15 en grupo intervención. 20 úlceras en total) y 14 en grupo control (17 úlceras en total)	media de 58 años en grupo ozono y media de 59 en grupo control	Úlceras venosas crónicas en piernas con menos de 2 años de duración	Aceite ozonizado en combinación con alfa-bisabolol. El grupo control fue tratado con manejo estándar y aplicación diaria de crema que contiene vitamina A, vitamina E, talco, y óxido de zinc	Cerramiento completo de la herida	30 días	sin pérdidas de seguimiento	ningún paciente reporta eventos adverso, daño, dolor o irritación
Zhou, Yi-Ting	2016	RCT	China	92 (50 en intervención y 42 en grupo control)	60,2 +- 9,7 años	lower limb venous ulcers in 92 limbs	Terapia Laser endovenosa, combinada con baño de ozono Control es solo la Terapia Laser Endovenosa	Completa epitelización de la úlcera venosa	12 meses	sin pérdidas de seguimiento	Complicaciones moderadas que se presentaron en igual proporción en ambos grupos tales como hematoma, quemadura por el láser (en grupo control)
Izadi, Morteza	2018	Observacional de corte transversal	Teherán, Irán	86 pacientes con heridas crónicas, tratados con terapia de ozono	Media de 58,9 años	Heridas crónicas	NA	Calidad de vida	NA	NA	NA
Izadi, Morteza	2019	RCT	Teherán, Irán	200	18-85 años	Úlcera de Pie diabético con clasificación de Wagner 1 a 4	Ozono vs El grupo control recibió tratamiento estándar que incluye, desbridamiento y drenaje de exudado	Grado y tamaño de la herida		sin pérdidas de seguimiento	ningún paciente reporta eventos adverso, daño, dolor o irritación
Kadir, Kasmawati	2020	Ensayo clínico sin asignación aleatoria	Makassar, Indonesia	27 pacientes (30 úlceras), 15 asignados a tratamiento con ozono, 12 a grupo control	media de 56,1 años	Úlcera de Pie diabético con clasificación de Wagner 2 y 3	El grupo control recibió tratamiento estándar que incluye, desbridamiento y drenaje de exudado cada 3 días durante 21 días. El grupo de intervención recibió el mismo tratamiento, además de terapia con oxígeno-ozono a 70 µg/mL	Conteo de colonias bacterianas y cicatrización de la herida	21 días	Sin pérdidas de seguimiento	Sin eventos adversos descritos
de Monte, Amato	2005	Reporte de caso		2	62 y 52 años	Úlceras intratable en pierna.	Sangre autóloga oxigenada y ozonizada	Cicatrización de la herida	NA	NA	NA
Faraji, Navid	2021	Reporte de caso	Azerbaijan, Irán	1	52 años	Paciente diabético con herida por corte	70 µg / dL de ozonoterapia durante un período de 30 días en 10 sesiones (una sesión de 20 minutos cada 3 días)	Cicatrización de la herida, cultivo de bacterias	NA	NA	NA

Tabla 1. Estudios que han evaluado el uso del ozono en el tratamiento de úlceras de pié diabético, de acuerdo a los criterios de búsqueda seleccionados.