



**TESINA**

**presentada para acceder al título de grado de la carrera de  
LICENCIATURA EN PODOLOGÍA**

**Título: “Eficacia de la ozonoterapia en la cicatrización de  
úlceras en personas con pie diabético”**

**Autora:**

**Tijero Sánchez, Giovanna – N° DNI 94671553**

**Directora:**

**Lic. Vila, María Eugenia**

**Lugar:**

**Rosario**

**Fecha de Presentación:**

**22/08/2023**

## **RESUMEN**

Introducción: La úlcera de pie diabético (UPD), es una de las complicaciones de la diabetes mellitus que se presenta por causas multifactoriales. Existe un gran interés por esta terapéutica coadyuvante de la aplicación de la ozonoterapia y su aceptación para contribuir en la prevención y reducción de heridas en el pie, sobre todo en la población diabética.

Objetivos: Analizar, mediante la realización de una revisión bibliográfica, si la aplicación de la ozonoterapia es eficaz en el proceso de cicatrización de las úlceras de pie diabético en adultos.

Métodos: Fue una revisión de la literatura sobre la aplicación terapéutica del ozono medicinal para el tratamiento de las úlceras de pie diabético. Se consultaron los artículos publicados desde el 2014 a la actualidad, para cuyo efecto se emplearon las bases de datos de la biblioteca virtual de salud y PubMed.

Resultados: Se identificaron 370 artículos, de los cuales después de una revisión rigurosa, se seleccionaron ocho ensayos clínicos para este estudio sobre el tratamiento para UPD con ozono medicinal. Cuyos resultados se asociaron con una mejoría en el abordaje de esta situación clínica que, podría contribuir en el proceso de cicatrización, obteniendo efectos en la granulación tisular, y aprovechando sus efectos antioxidantes y bactericidas en aras de reducir las infecciones de las UPD.

Conclusión; El uso del ozono medicinal puede considerarse como coadyuvante de la terapia convencional o estándar para el abordaje de UPD, siendo contemplada una terapéutica complementaria eficaz. No obstante, se requiere más investigaciones para comprender plenamente sus efectos en diferentes tipos de úlceras.

## ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>II. OBJETIVOS .....</b>	<b>3</b>
<b>II.I. Objetivo General.....</b>	<b>3</b>
<b>II.II. Objetivos Específicos.....</b>	<b>3</b>
<b>III. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>4</b>
<b>III.I. Pie diabético.....</b>	<b>4</b>
III.I.I. Definición .....	4
III.I.II. Factores de riesgo .....	4
III.I.III. Fisiopatología del pie diabético (PD).....	4
III.I.IV. Úlceras de pie diabético .....	5
III.I.V. Infección.....	6
III.I.VI. Cicatrización .....	6
<b>III.II. Ozono Medicinal.....</b>	<b>8</b>
III.II.I. Definición .....	8
III.II.II. Ozonoterapia.....	8
III.II.III. Propiedades físico-químicas del ozono .....	8
III.II.IV. Propiedades Médicas del Ozono .....	9
III.II.V. Generador de ozono médico.....	9
<b>IV. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>10</b>
<b>V. MÉTODOS .....</b>	<b>11</b>
<b>V.I. Estrategia de búsqueda bibliográfica.....</b>	<b>11</b>
<b>V.II. Criterios de selección .....</b>	<b>12</b>
V.II.I. Criterios de inclusión.....	12
V.II.II. Criterios de exclusión .....	12
<b>VI. RESULTADOS.....</b>	<b>15</b>
<b>VII. DISCUSIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>VIII.CONCLUSIÓN .....</b>	<b>26</b>
<b>IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>27</b>

## I. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2014, 422 millones de personas en el mundo tenían diabetes, lo que equivale a una prevalencia del 8,5% en la población adulta. <sup>(1)</sup> Estimándose que, alrededor del 25% tienen riesgo de desarrollar úlcera de pie diabético (UPD). <sup>(2)</sup> La diabetes es una enfermedad crónica, metabólica, grave, que se caracteriza por niveles altos de glicemia, asociados con una deficiencia absoluta o relativa de la producción y/o de la acción de la insulina. El pie diabético es una infección, ulceración y/o destrucción de los tejidos profundos, relacionada con alteraciones neurológicas y distintos grados de artropatía en las extremidades inferiores. Esta condición clínica afecta a muchas partes del cuerpo y causa varias complicaciones. <sup>(1)</sup> La UPD es una de las principales complicaciones que presentan las personas con diabetes mellitus y que se incrementa en forma relevante la morbimortalidad y la amputación. El tratamiento de estas úlceras es complicado y costoso sobre todo causante de pérdidas económicas para los pacientes, sus familias y los servicios de salud. <sup>(3)(4)</sup> Se ha estimado que el costo de tratar a una persona diabética con una herida en el pie es 5,4 veces mayor que el costo de tratar a una persona diabética sin tal herida. <sup>(5)</sup>

Alrededor del 15% de las personas con diabetes presentan en el transcurso de la enfermedad úlceras en las extremidades inferiores, la mitad de estos pacientes que presentan una úlcera desarrollarán otra úlcera, y un tercio de éstas, ocasionarán amputación en la extremidad afectada y otras consecuencias permanentes que repercuten de manera importante en la calidad de vida. <sup>(6)</sup>

Las heridas diabéticas tienden a cicatrizar lentamente y suelen estar asociadas a infecciones de difícil resolución que, en la mayoría de los casos, requieren intervención quirúrgica. <sup>(7)</sup> Esta situación clínica se asocia con una morbilidad significativa. Las modalidades terapéuticas llamadas convencionales o estándar a menudo tienen un éxito limitado para promover el cierre completo de la herida. <sup>(5)</sup> Están basadas en desbridamiento completo y limpieza de la herida quirúrgica con aplicación de soluciones antisépticas, vendajes estériles e inclusive apósitos antimicrobianos <sup>(8,9)</sup> Entre lo mencionado surge la necesidad de buscar nuevas formas y métodos efectivos por la complejidad de abordar estas lesiones en el pie. <sup>(10)</sup>

El ozono está considerado como una variante alotrópica del oxígeno que, en el año 1785 fue registrado por el químico holandés Mak Van Marumom, sin embargo, fue en el año 1840, que el químico alemán C. F. Schünbein lo sintetiza e identifica por primera vez.<sup>(11)</sup>

Es un gas que contempla múltiples efectos terapéuticos en la cicatrización de heridas debido a la propiedad de liberar oxígeno.<sup>(12)</sup> Puede optimizar el metabolismo celular y por sus efectos antioxidantes y antimicrobianos, puede ayudar a acelerar el proceso a una mejor cicatrización de UPD. Puede aplicarse en el tratamiento de infecciones crónicas causadas particularmente por patógenos resistentes a los antibióticos.<sup>(13)(14)</sup>

Por lo tanto, la ozonoterapia podría ser una opción terapéutica de bajo coste con impacto social para diversas patologías, entre ellas el pie diabético, con buena respuesta tras su aplicación, pues el ozono (O<sub>3</sub>) es una variedad alotrópica del oxígeno, su propiedad germicida, modulador biológico, sería favorable en pacientes con diabetes mellitus que, por el estrés oxidativo crónico que presentan dificulta el tratamiento del pie diabético.<sup>(15,16)</sup> Por lo expuesto, se plantea el siguiente interrogante; **¿Es la ozonoterapia eficaz en el proceso de cicatrización de las úlceras en las personas con pie diabético?**

## **II. OBJETIVOS**

### **II.I. Objetivo General**

Analizar, mediante la realización de una revisión bibliográfica, si la aplicación de la ozonoterapia es eficaz en el proceso de cicatrización de las úlceras de pie diabético en adultos.

### **II.II. Objetivos Específicos**

Analizar, si con la aplicación de la ozonoterapia local, el tiempo del proceso de cicatrización se reduce.

Analizar, si mediante la aplicación de la ozonoterapia local, el tejido de granulación de las úlceras evidencia mejoría.

Analizar los resultados obtenidos respecto a la capacidad antioxidante y bactericida de la ozonoterapia sobre la terapia estándar en la reducción de infecciones del pie diabético.

### **III. MARCO TEÓRICO**

#### **III.I. Pie diabético**

##### **III.I.I. Definición**

El pie diabético es una infección, ulceración y/o destrucción de los tejidos profundos, relacionada con alteraciones neurológicas y distintos grados de artropatía en las extremidades inferiores. Esta condición clínica afecta a muchas partes del cuerpo y causa varias complicaciones. <sup>(17)</sup> La UPD es una de las principales complicaciones que presentan las personas con diabetes mellitus y que se incrementa en forma relevante la morbimortalidad y la amputación. El tratamiento de estas úlceras es complicado y costoso sobre todo causante de pérdidas económicas para los pacientes, sus familias y los servicios de salud. <sup>(3)(4)</sup> Las heridas diabéticas tienden a cicatrizar lentamente y suelen estar asociada a infecciones de difícil resolución que, en la mayoría de los casos, requieren intervención quirúrgica. <sup>(7)</sup>

##### **III.I.II. Factores de riesgo**

Las investigaciones científicas, muestran que, la enfermedad vascular periférica, neuropatía, deformidades osteoarticulares en el pie, hiperpresión plantar, hiperqueratosis plantares, tiempo de evolución de la diabetes, control glucémico inadecuado, úlcera previa en el pie, edad del paciente, tabaquismo, entre otros: son considerados factores de riesgo en el desarrollo de UPD que, conllevaría a una cicatrización deficiente de la herida y un tiempo de cierre prolongado. <sup>(6)</sup>

##### **III.I.III. Fisiopatología del pie diabético (PD)**

A pesar de que tanto la prevalencia como el espectro de la enfermedad de PD varía en las diferentes regiones del mundo, las vías de ulceración son similares en la mayoría de pacientes. <sup>(3)</sup> Estas úlceras, frecuentemente, son el resultado de dos o más factores de riesgo, donde la neuropatía diabética periférica y la enfermedad arterial periférica desempeñan un papel central. La neuropatía provoca insensibilidad y a veces deformidad del pie, causando con frecuencia una anormal distribución de la carga en el pie. <sup>(6)</sup>

En personas con traumatismos menores (p. ej., por zapatos que no ajustan bien o por una lesión aguda tanto mecánica como térmica), pueden precipitar la ulceración del pie.

La pérdida de sensibilidad protectora, deformidades del pie y la limitación de la movilidad articular, pueden resultar en una carga biomecánica anómala en el pie. Esto produce alto estrés mecánico en algunas zonas, respondiendo habitualmente con el engrosamiento de la piel (callosidad). Esta callosidad condiciona mayor aumento de la carga del pie, frecuentemente con hemorragia subcutánea y eventualmente ulceración de la piel. Cualquiera que sea la causa primaria de la ulceración, continuar caminando sobre el pie insensible perjudica la cicatrización de la úlcera. <sup>(18)</sup>

### III.I.IV.Úlceras de pie diabético

Es una complicación frecuente de la diabetes mellitus caracterizada por una determinada profundidad que afecta hasta la dermis localizada por debajo del tobillo en un paciente. <sup>(11)</sup> <sup>(19)</sup> Existe diferentes formas de evaluar la gravedad de una UPD<sup>(20)</sup> La escala de Wagner según la Tabla 1 aunque para algunos autores creen que carece de sustento general para describir la isquemia y las posibles complicaciones.<sup>(16,20)</sup> Asimismo, se tiene la clasificación de la Universidad de Texas que aplica criterios como se resume en la Tabla 2. <sup>(16)</sup>

**Tabla 1.- Escala de clasificación de úlceras de Wagner.** <sup>(20)</sup>

ESCALA DE WAGNER		
GRADO	LESIÓN	CARACTERÍSTICAS
<b>0</b>	Ninguna. Pie de riesgo	Callos gruesos, cabezas de MTT prominentes, dedos en garra, deformidades óseas.
<b>I</b>	Úlceras superficiales	Destrucción del espesor total de la piel.
<b>II</b>	Úlcera profunda	Penetra la piel, grasa ligamentos, sin afectar hueso.
<b>III</b>	Úlcera profunda más absceso	Extensa y profunda, secreción, mal olor.
<b>IV</b>	Gangrena limitada	Necrosis de una parte del pie o dedos del pie.
<b>V</b>	Gangrena extensa	Todo el pie afectado. Efectos sistémicos.

**Tabla 2.- Clasificación de la universidad de Texas. <sup>(16)</sup>**

<b>CLASIFICACIÓN DE TEXAS</b>				
<b>Estadios</b>	<b>Grados</b>			
	<b>0</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>A</b>	Lesiones pre y posulcerosas completamente especializada.	Herida superficial que no afecta el tendón, la cápsula o el hueso	Herida, o tendón o cápsula.	Herida penetrante a hueso o articulación.
<b>B</b>	Infectada	Infectada	Infectada	Infectada
<b>C</b>	Isquémica	Isquémica	Isquémica	Isquémica
<b>D</b>	Infectada e Isquémica	Infectada e Isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica

### **III.I.V. Infección**

Es una situación clínica provocada por microorganismos patógenos que invaden el organismo pudiendo ocasionar daños tisulares, condición que, generalmente hacen vulnerable a las personas diabéticas que padecen UPD. <sup>(18,21,22)</sup> La infección contribuye a la UPD. <sup>(23)</sup> Las bacterias pueden presentarse en colonias llamadas biopelículas, conformadas por varias capas de especies bacterianas que, mediante un proceso complejo, se van acumulando y adhiriendo en la superficie de instrumentos quirúrgicos o tejidos humanos. Estas son responsables de casi el 80% de las infecciones humanas y se caracterizan principalmente por la resistencia hacia los antimicrobianos, desinfectantes y a las defensas inmunitarias del huésped. <sup>(24)</sup>

### **III.I.VI. Cicatrización**

Es el proceso de restauración de una herida con tejido fibroso mediante un proceso biológico complejo resultado de movimiento, división y síntesis proteica celular, lo cual genera un producto final de tejido no funcional denominado cicatriz. Estos procesos no tienen límites precisos ya que ocurren de manera simultánea y continua, cuyo evento biológico se divide en tres fases: inflamatoria, proliferativa y remodelación. <sup>(25)</sup>

**Inflamatoria.** Esta fase se presenta como respuesta protectora, fagocitaria, de limpieza; intentando aislar aquellos agentes que representen perjudicial en el órgano tisular considerando que, sin dicha remoción de células afectadas no se daría inicio a la formación de nuevo tejido mediante la activación de queratinocitos y fibroblastos.

**Proliferativa.** Esta fase es derivada del proceso de inflamación y precursora de la fase de remodelación, cuyo objetivo es crear un muro protector, con el fin de mejorar los procesos regenerativos y no permitir el ingreso de agentes iniciosos; se caracteriza por la presencia del angiogénesis y migración de fibroblastos. Contribuyendo a la formación del tejido de granulación.

**Remodelación.** Esta fase se caracteriza por la formación, organización y resistencia que tiene el tejido al formar la cicatriz.<sup>(25)</sup>

No obstante, la alteración de una o más de estas fases o procesos celulares, generalmente, suelen estar asociadas a una condición clínica subyacente, como una enfermedad vascular, diabetes, entre otras patologías metabólicas o traumáticas.<sup>(26)</sup> Como consecuencia, se produce una falla en el proceso de la cicatrización, produciéndose lentamente, más aún, si presentan infecciones de difícil resolución que, en la mayoría de los casos, requieren intervención quirúrgica.<sup>(7,27)</sup>

Se sabe que las reacciones inflamatorias representan un mecanismo cuyo propósito es detener el progreso de las lesiones y conducir a reparar los tejidos dañados, es decir, si esta fase, se encontrara alterada, comprometería consecuentemente a la fase proliferativa y de remodelación, encargada de la formación de tejido de granulación y de la formación de cicatriz respectivamente.<sup>(25)</sup>

Es menester, mencionar que, las inflamaciones se clasifican en agudas y crónicas, se diferencian que, las agudas son de respuesta rápida y corta duración, estimuladas por algunas condiciones infecciosas, traumáticas, cuerpos extraños, reacciones inmunitarias, entre otras. Mientras que las crónicas perduran en un periodo de tiempo más largo y, se caracterizan porque conducen a la destrucción del tejido afectado, es decir no se regenera y, como resultado la cicatrización es la fibrosis.<sup>(15)</sup>

## **III.II. Ozono Medicinal**

### **III.II.I. Definición**

Es un compuesto inorgánico, sin efectos citotóxico, con propiedades antioxidantes y antibacterianos que puede optimizar el metabolismo celular y, promover la curación y cicatrización de UPD. <sup>(13)</sup> Varios estudios han demostrado su efecto contra las bacterias, virus, protozoos y hongos. <sup>(24,28)</sup> Es obtenido mediante un generador de gas de ozono médico para cuyo efecto se utiliza oxígeno puro que pasa a través de un gradiente de alto voltaje en el generador (5-13mV) que produce ozono de acuerdo a una reacción química. <sup>(29)</sup>

### **III.II.II. Ozonoterapia**

Es aquella terapéutica basada en la aplicación y/o administración de gas de ozono como complemento principal <sup>(30)</sup>. Con la particularidad que, se produce a partir de oxígeno medicinal y está formado por una mezcla de un 5 % como máximo de ozono y, un 95 % de oxígeno. <sup>(15)</sup> Administración que se hace, mediante la vía sistémica (vascular, intraarticular etc.), y local o tópica (mediante aceites ozonizados o embolsados) para el tratamiento de diversas patologías. <sup>(21)</sup>

### **III.II.III. Propiedades físico-químicas del ozono**

Es un gas incoloro de olor penetrante y muy inestable, por eso es preciso producirlo en el instante en que va a ser utilizado. Podría ser tóxico durante su administración terapéutica si es inhalado. Es considerado un agente fuertemente oxidante. Su fórmula pura es:

Fórmula molecular	O <sub>3</sub>
Peso molecular	O <sub>3</sub> = 48gr
Densidad absoluta	2,144gr
Densidad relativa	1,658
Potencial de oxidación	EC = 2,07v
Descomposición Ozono	O <sub>3</sub> = O <sub>2</sub> + O + 24,75K. Cal.

En la terapia médica no se utiliza en su forma pura, sino, con una mezcla de oxígeno y ozono en cantidades mínimas (microgramos/ml). <sup>(31)</sup>

### **III.II.IV. Propiedades Médicas del Ozono**

El ozono actúa como un biorregulador liberando factores de células endoteliales y normalizando el equilibrio redox cuando está en contacto con un fluido biológico.<sup>(15)</sup> Los factores de células endoteliales, tales como, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y el factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF) que a través de la aplicación del ozono medicinal parecen aumentar en pacientes con UPD pudiendo curar la gangrena localizada y la remodelación tisular, entre otras actividades bioquímicas.<sup>(31,32)</sup> Al igual que un agente modulador del estrés oxidativo biológico, interacciona con algunas moléculas orgánicas desencadenando múltiples actividades biológicas y terapéuticas; entre ellas, las especies reactivas del oxígeno, moléculas muy inestables y oxidantes en perjuicio del huésped celular.<sup>(10,29)</sup> El ozono óptimamente administrado promueve una adaptación al estrés oxidativo, estimulando el antioxidante endógeno y, protegiendo contra el daño tisular. <sup>(15)</sup>

### **III.II.V. Generador de ozono médico**

Es un equipo que para poder generar una mezcla de ozono – oxígeno médicamente utilizable, el aparato requerirá alimentarse con oxígeno altamente puro y no con aire, ya que éste contiene un 85% de nitrógeno que al ser expuesto a alta tensión favorecería la formación de óxidos nitrosos altamente tóxico. Por lo que estos generadores combinan una molécula de oxígeno con un átomo de Oxígeno que dará lugar a la formación de 5% como máximo, suficiente para la respuesta terapéutica de la ozonoterapia. <sup>(31)</sup> Para cuyo efecto deben poseer características muy específicas:

Elaborarlo a partir de oxígeno con el 99% de pureza, a fin de no formar nitritos. Ajustes de niveles de concentración en tiempo real entre 1 a 100 microgramos. Mantener la homogeneidad de la mezcla  $O_2/O_3$  constante. Destruir el ozono sobrante de las terapias que lo requieren.

La concentración de ozono está determinada de acuerdo al voltaje, el espacio entre los electrodos, y el flujo del oxígeno. <sup>(31)</sup>

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

El PD es una complicación de la diabetes mellitus, que origina limitación física, trastornos en la salud mental, en detrimento de la economía del paciente. De no ser tratado adecuadamente podría conllevar a serias complicaciones como las amputaciones del miembro inferior, en desmedro de las actividades básicas de la vida diaria de las personas con esta condición clínica. <sup>(1,3)</sup>

Además, saber lo complicado que es el abordaje de las UPD, para tratar de solucionar con menor coste y sobre todo con el menor tiempo posible hasta alcanzar la curación total de esta situación, podría estimarse la aplicación de terapéuticas adyuvantes no invasivas. <sup>(3,4,5)</sup>

Tal es el caso que, se han encontrado diversos estudios cuyos autores reconocen las bondades del ozono medicinal, por sus propiedades biorreguladoras, antioxidantes, antisépticas, entre otras; sería importante contemplar este recurso como la administración terapéutica de ozono, conocida como ozonoterapia, la misma que, aparecería como un posible tratamiento para la reparación tisular, acortaría largos periodos de tratamiento, es más, para prevenir y disminuir riesgos de complicaciones, y por qué no, ampliar la gama de recursos terapéuticos eficaces no invasivos para el abordaje de las úlceras en el pie de las personas con diabetes que, es el motivo relevante de este trabajo. <sup>(13,14,15,16)</sup>

## V. MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica y se analizaron los artículos científicos previamente seleccionados relacionados con la aplicación de la ozonoterapia respecto al proceso de cicatrización en el tratamiento de úlceras en personas con pie diabético.

### V.I. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para la localización de las fuentes relacionadas al tema, se empleó la Biblioteca virtual de Salud y PubMed; la búsqueda se realizó entre los meses setiembre 2022 y enero 2023, consultando los artículos publicados desde el 2014 a la actualidad, empleándose la combinación de palabras claves, términos DeCS, términos MeSH y términos libres en castellano e inglés, tal como se muestra en la siguiente tabla:

**Tabla 3.- Descriptores empleados en la estrategia de búsqueda.**

PALABRAS CLAVES	TERMINOS DeCS	TERMINOS MeSH	TERMINOS LIBRES Castellano	TERMINOS LIBRES Inglés
ozono	ozono	ozone	ozonoterapia	ozone therapy
úlceras	úlceras	ulcers	Heridas, ulcera	Infection
Pie diabético	Pie diabético	Foot diabetic	pie	Foot diabetic
ozonoterapia	ozonoterapia	Ozone therapy		ozone
Cicatrización de heridas	Cicatrización de heridas	Wound Healing	Tejido granulación de	Wound healing
terapia	terapéutica	Therapeutics	tratamiento	Therapy
adultos	Adultos	adult	adultos	

## V.II. Criterios de selección

Se eliminaron los artículos duplicados y se descartaron todos los que no cumplieron con los siguientes criterios de selección:

### V.II.I. Criterios de inclusión

Fechas de publicación que estén comprendidas desde el 2014 hasta la actualidad.

Artículos referidos con la aplicación de la ozonoterapia local en la atención de personas con pie diabético.

Artículos cuyo contexto contemple la cicatrización de UPD

Artículos relacionados con la capacidad antioxidante y bactericida de la ozonoterapia.

Artículos completos en el idioma castellano e inglés.

### V.II.II. Criterios de exclusión

Publicaciones (editoriales, comentarios, reflexiones o experiencia narrativas) y revisiones bibliográficas y/o sistemáticas.

## Combinación de palabras claves en castellano con el uso del conector AND

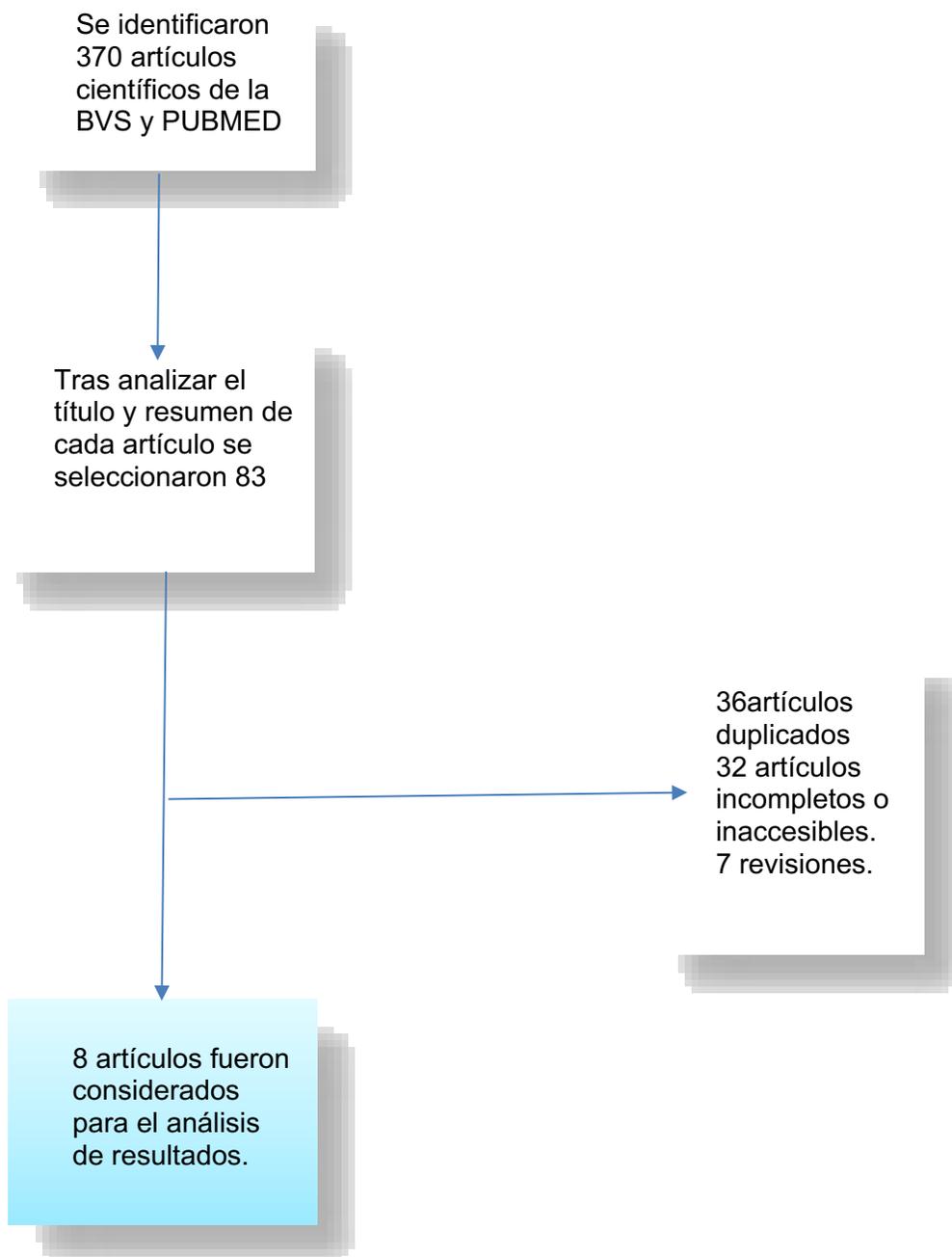
### Identificación y selección de artículos. Biblioteca Virtual de Salud.

Palabras claves / AND	Artículos identificados	Artículos seleccionados
Ozonoterapia AND úlceras	20 artículos	04 artículos
Ozono AND pie diabético	34 artículos	20 artículos
Ozono AND úlceras AND pie diabético	07 artículos	07 artículos
Ozonoterapia AND "pie diabético"	10 artículos	05 artículos
Ozono AND heridas	106 artículos	09 artículos
Ozono AND "cicatrización de heridas"	79 artículos	08 artículos
<b>Sub total</b>	<b>256</b>	<b>53</b>

**Combinación de palabras claves en inglés con el uso del conector AND  
Identificación y selección de artículos. PUBMED**

<b>Palabras claves / AND</b>	<b>Artículos identificados</b>	<b>Artículos seleccionados</b>
"Wound healing" AND ozone	57 artículos	11 artículos
"Wound healing" AND ozone AND therapy	40 artículos	12 artículos
Foot diabetic AND ozone	17 artículos	07 artículos
<b>Sub total</b>	<b>114</b>	<b>30</b>

<b>BVS</b>	<b>256 artículos identificados</b>	<b>53 seleccionados</b>
<b>PUBMED</b>	<b>114</b>	<b>30</b>
<b>TOTALES</b>	<b>370 artículos identificados</b>	<b>83 artículos seleccionados</b>



**Flujograma de la estrategia de recuperación y selección de estudios científicos en la base de datos PubMed y el Portal Virtual de Salud.**

## VI. RESULTADOS

Tabla 4.- Caracterización de los estudios incluidos en la revisión.

Autor. Título y año.	Diseño	Población	Intervención	Variables	Resultado/conclusión
<p>Álvarez Duarte, et al <sup>(11)</sup> Beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfeccioso 2014.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p>	<p>N = 150 pacientes.</p> <p>Grupo I (n=50) O3</p> <p>Grupo II (n=50) Antibioticoterapia.</p> <p>Grupo III (n=50) Combinada respecto al Grupo I y II.</p> <p>Mayores de 40 años. Sin distinción de sexo.</p> <p>Pie diabético infeccioso.</p>	<p>Grupo de O3 por 21 días. Vía de administración Local (Tca. de embolsado. Concentración 40 – 50 mgL y volumen según tamaño del pie) y Sistémica (Insuflación rectal. Concentración 30 – 40 mgL volumen 150ml).</p> <p>Grupo de antibioticoterapia Oral y sistémica.</p> <p>Grupo que recibió terapia combinada. (O3 y antibioticoterapia).</p>	<p>Mejoría de las lesiones. (criterios clínicos)</p> <p>Progresión o extensión de la lesión o cambio de tratamiento.</p> <p>Frecuencia de amputaciones.</p> <p>Tiempo de estadía hospitalaria.</p>	<p>Se obtuvo un 75% en la mejoría de lesiones, con mayor relevancia (86%) en el grupo III con la terapia combinada. No hubo diferencias significativas (p= 0,71)</p> <p>El 23% (n=26) no lograron concluir el tratamiento, ya sea por extensión de la lesión o necesitaron otro tipo de tratamiento.</p> <p>Las amputaciones fueron menores al 9% (n=12) de la muestra de investigación (n=150) resaltando la terapia combinada.</p> <p>El tiempo de estadía hospitalaria fue menor en la terapia combinada (19,06) días con relación a ozonoterapia (32,32) días y antibioticoterapia (34,56) días.</p> <p>Se valora la ozonoterapia como una variante terapéutica coadyuvante de la ATB en diabéticos tipo 2 con pie diabético neuroinfeccioso.</p>

Autor. Título y año.	Diseño	Población	Intervención	Variables	Resultado/conclusión
<p>Zhang, J et. Al <sup>(8)</sup></p> <p>Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers 2014.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p>	<p>n = 50 pacientes hospitalizados diabéticos tipo 2,</p> <p>Grupo Ozono (n=25) terapia estándar (desbridamiento) más ozono.</p> <p>Grupo control (n=25) terapia estándar (desbridamiento)</p> <p>Todos mayores de 18 años o más. UPD escala Wagner II, III, y IV.</p>	<p>Grupo Ozono. Recibió una concentración de 52 g/ml y de 20 a 50ml de volumen durante 30 min al día por 20 días técnica. de embolsado. (Generador de Ozono Humazon Promedic alemán). Además del tratamiento estándar.</p> <p>Grupo Control: solo tratamiento estándar Vendajes cada dos días. Evaluaciones al inicio y los días 11 y 20. Se fotografió las úlceras. Su longitud, ancho y profundidad, Progresión de la cicatrización. Infección.</p>	<p>Las heridas se clasificaron en Grados 0, 1, 2 y 3 respectivamente. (Papel cuadrícula).</p> <p>Las concentraciones de factores de crecimiento y detección de depósitos de colágeno. (Kit de Elisa R&amp;D EEUU y Hematoxilina, eosina y Masson respectivamente)</p>	<p>La reducción de heridas es significativamente mayor en el grupo ozono (p=0,001) Igualmente las concentraciones de factores de crecimiento. (p=0,001) Después del tratamiento hubo más fibras de colágeno en ambos grupos, pero destacó más en el grupo ozono. (p=0,012) La ozonoterapia promueve la cicatrización mediante la inducción de los factores de crecimiento.</p>

Autor. Título y Año.	Diseño	Población	Intervención	Variable	Resultado/conclusión
<p>Solovastru et al <sup>(33)</sup></p> <p>Randomized, controlled study of innovative spray formulation containing ozonized oil and <math>\alpha</math>-bisabolol in the topical treatment of chronic venous leg ulcers</p> <p>2015.</p>	<p>Ensayo controlado aleatorio.</p>	<p>N=29 pacientes total.</p> <p>Grupo de Estudio (n=15) recibió cuidado estándar más aceite de girasol ozonizado en aerosol y formulación de bisabolol.</p> <p>Grupo control (n=14) recibió cuidado estándar más crema de epitelización.</p> <p>&gt;18 años con heridas venosas crónicas &lt; de 2años.</p>	<p>Ambos grupos recibieron aplicación diaria de sus respectivos tratamientos durante 30 días.</p> <p>Fueron evaluados en 4 visitas diferentes.</p> <p>Desbridamiento mecánico de las heridas y medición de las superficies de las heridas.</p>	<p>El área de las superficies de las heridas. (regla cm<sup>2</sup>)</p> <p>Velocidad de cicatrización de las heridas.(Cm<sup>2</sup>/día)</p>	<p>Los resultados obtenidos por el grupo de estudio, fueron significativamente superiores a los del grupo de control (p &lt; .05) La velocidad de cicatrización que no mostró una mejora significativa de las condiciones de las heridas durante el periodo de observación.</p> <p>Se demuestra que es una opción terapéutica adyuvante en el tratamiento de las úlceras venosas</p>

Autor. Título y año.	Diseño	Población	Intervención	Variables	Conclusión/Resultado.
<p>Rosul et al <sup>(10)</sup></p> <p>Ozone therapy effectiveness in patients with ulcerous lesions due to diabetes mellitus.</p> <p>2016.</p>	<p>Ensayo clínico.</p>	<p>N = 47</p> <p>Sub grupo A que recibió Tto Tradicional más ozonoterapia sistémico y local</p> <p>Sub grupo B que recibió Tto Tradicional</p> <p>Edad media de 60,06 +/- 1,28 Con pie diabético estadio I y II (Wagner)</p>	<p><u>Sub grupo A.</u> Tto., tradicional más Ozonoterapia Sistémica, 200 ml de solución salina endovenosa, concentración 1000 a 1,300mcg/L. y local (NaCl al 0,9% y aceites ozonizados) en una concentración de 4000 mcg/l. aplicado en zona de la herida. Se empleó el aparato de ozonoterapia "Ozono UM-80"</p> <p><u>Subgrupo B.</u> Tto Tradicional., Sistémico.; corrección de glucemia. Tto antibacteriano, antiagregante, anticoagulante, etc. Tto., Local.; vendaje, antisépticos. Insulina.</p>	<p>Estado de las heridas (Frotis Tca. De Pokrovska-Makarov).</p> <p>Peroxidación lipídica (Malondialdehido)</p> <p>Evaluación de catalasa y contenido de ceruplasmina-Sistema Antioxidante (Método Koroliuk y Bestushev Kolb en Revin´s) respectivamente.</p>	<p>Con la terapia Tradicional más la ozonoterapia sistémica y local se promovió la reducción de la herida. (en menor días) (p&lt;0.05)</p> <p>Asimismo, cambios apreciables en los índices de peroxidación lipídica y catalasa(p&lt;0,02) y, actividad positiva en cuanto a la protección antioxidante, (p&lt;0,002), respecto a la terapia tradicional. Como consecuencia menor estancia hospitalaria. La inclusión de la ozonoterapia tiene efectos positivos en la curación de las heridas.</p>

Autor. Título y año.	Diseño	Población	Intervención	Variables	Resultado/conclusión
<p>Teuvov. et al <sup>(34)</sup></p> <p>Ozone Therapy in the Comprehensive Treatment of Diabetic Foot Syndrome.</p> <p>2017.</p>	<p>Ensayo clínico.</p>	<p>N=37 pacientes. Grupo control (n=20) recibieron tratamiento tradicional.</p> <p>Grupo de principal (n=17) tratamiento tradicional más sesiones de ozonoterapia local y sistémica.</p> <p>Mayores de 21 años. Con pie diabético. Estadíos III- V (Wagner)</p>	<p>Grupo Control recibió, insulino terapia, terapia antibacteriana y control quirúrgico.</p> <p>Grupo principal Tratamiento tradicional más Ozonoterapia general y local al grupo principal. Ozono V.I. concentración., 800-1000 mcg/L diario. Vendajes con solución salina ozonizada concentración., de 3.3-4 mgL. Drenajes respectivamente</p>	<p>Análisis clínicos: hematológicos, bacteriológicos, citológicos. (días 1-3-5-7-10 %) postoperatorio.</p> <p>Dinámicas de los índices de endotoxemia (AMW, LII).</p>	<p>Se demostró la regeneración y eliminación de flora bacteriana día 5 y 7, cambios citológicos favorables en el grupo ozono, contrario al grupo control El estudio demuestra que la ozonoterapia posee efecto curativo en UDP</p>

Autor. Título y año.	Diseño	Población	Intervención	Variable	Resultados/conclusión
<p>Izadi et. Al <sup>(35)</sup></p> <p>Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing.</p> <p>2018.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.</p>	<p>N = 200 pacientes</p> <p>Grupo 1 n=100 50 mujeres y 50 hombres</p> <p>Grupo2 (n=100) 50 mujeres y 50 hombres.</p> <p>Mayores de 18 años.</p> <p>Ambos diabéticos Tipo 1 y Tipo 2 con úlceras.</p>	<p>Grupo 1 Tratados con ozono: Local y sistémico más tratamiento conservador. Embolsado c/ 30min. Gel ozonizado. Insuflación vía rectal y/ EV. 2 veces por semana (intervalo de al menos 24hrs) hasta el cierre de herida.</p> <p>Grupo 2 Sólo recibieron tratamiento conservador (rutina).</p>	<p>Grado y tamaño de la herida. (regla)</p> <p>Tiempo de curación. (registro)</p> <p>Pruebas de laboratorio. FBS, ESR y CRP. (Antes y después del Tto.)</p> <p>Amputaciones. (registro %)</p>	<p>Respecto al tamaño no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. (p: 0,609).</p> <p>El tiempo medio de cicatrización en el grupo de ozono fue menor que en el grupo control. (p: 0,012).</p> <p>Asimismo, los valores de laboratorio después del Tto., disminuyeron (p&lt;0,001) excepto el FBS del grupo control (p=0,001).</p> <p>Reducción de infecciones y &lt; amputaciones en grupo ozono.</p> <p>El estudio respalda la eficacia de la terapia de ozono.</p>

Autor. Título y año	Diseño	Población	Intervención	Variables	Resultado/conclusión
<p>Kadir et al <sup>(23)</sup></p> <p>Ozone Therapy on Reduction of Bacterial Colonies and Acceleration of Diabetic Foot Ulcer Healing.</p> <p>2020</p>	<p>Estudio controlado no aleatorizado retrospectivo</p>	<p>Total, n = 27</p> <p>Grupo control (n=12) Tratamiento estándar.</p> <p>Grupo de intervención. (n=15) Estándar más Ozono</p> <p>Edad media (56,1 +7- 7,2) Varones (n=14) Mujeres (n=13)</p> <p>Con UPD grados II y III (Wagner).</p>	<p><u>Grupo Control.</u> Tratamiento estándar: Apósitos antimicrobianos. Una vez c/3 días durante 21 días</p> <p><u>Grupo Intervención</u></p> <p>El mismo tratamiento más terapia de ozono/oxígeno a 70ug/ml embolsado por 10 min. Una vez c/3 días por 21 días.</p> <p>(Generador de ozono. MOG003, China; Rahayu et al., 2018).</p>	<p>Colonias bacterias (Método de Levine)</p> <p>Aceleración de la cicatrización de heridas. (DFUAS).</p>	<p>Las colonias disminuyeron significativamente (p=0,001) en el grupo de intervención, contrario al grupo control. (p=0,06). La media de bacterias entre los dos grupos, antes de la intervención no fue significativa (p=0,334) pero sí, después de la intervención (p=0,037).</p> <p>Para la cicatrización de heridas los grupos mostraron diferencia significativa diaria (p=0,05) pero no, entre grupos El uso de ozono redujo las colonias bacterianas. Sin ningún efecto significativo en la cicatrización de UPD.</p>

Autor, Título y año	Diseño	Población	Intervención	Variables	Resultado/conclusión
<p>Dhamnaskar et al <sup>(36)</sup></p> <p>Prospective Comparative Observational Study of Safety and Efficacy of Topical Ozone Gas Therapy in Healing of Diabetic Foot Ulcers versus Only Conventional Wound Management.</p> <p>2021.</p>	<p>Estudio observacional comparativo de cohortes</p>	<p>Total, pacientes. (n = 162)</p> <p>Grupo Control (n=81) Terapia convencional.</p> <p>Grupo Ozono (n=81) Terapia convencional más ozonoterapia.</p> <p>Mayores de 18 años</p> <p>Con diabetes tipo 1 y 2 con UPD grado II, III y IV (Wagner)</p>	<p><u>Grupo Control</u> Con tratamiento convencional: desbridamiento, limpieza diaria uso de antisépticos y vendajes sobre la herida.</p> <p><u>El grupo de Estudio</u> además recibió ozono local con la técnica de embolsado. concentración de 35 - 45 ug/mL 5 min. mantener por 1 hora Cinco sesiones días alternos por 20 días.</p> <p>Ambos grupos se observaron por 30 días.</p>	<p>Herida: superficie y diámetro. (papel cuadrícula y regla)</p> <p>Exudado (visual)</p> <p>Tejido de granulación (puntuación. %)</p> <p>Bordes de cicatrización. (puntuación, %)</p> <p>Negatividad microbiana (cultivos. %)</p> <p>Estancia hospitalaria.</p>	<p>La reducción en los valores medios de la superficie y área mayor de la herida: estadísticamente significativa. (p=0,01) El exudado (&lt;p=0.05) cambia significativamente con el tiempo. La granulación en el grupo de ozono fue 20% mayor, siendo estadísticamente significativa, caso contrario entre grupos que, con el tiempo no lo fue (&gt;p=0.05). 27% mayor en el grupo de ozono. Estadísticamente significativo. Cambian con el tiempo (&lt; 0.05) Tasa de negatividad microbiana 0% día 4. (más rápida) en el grupo de O3. significativo. Estancia Hosp. (p=0.01) Se respalda la eficacia de la terapia de ozono en la curación de UPD</p>

En la búsqueda inicial se identificaron 370 **artículos**, mediante la utilización de las bases de datos de la Biblioteca virtual de salud y Pubmed. Tras analizar el título y resumen de cada artículo que cumplen los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 83. Hubo 36 duplicados, 32 artículos **incompletos/inaccesibles, casos clínicos** y 7 revisiones sistemáticas. Después de una rigurosa búsqueda, selección y análisis se determinaron 8 **ensayos clínicos** para la revisión.

Los resultados de los 8 estudios sobre ensayos clínicos demuestran que la ozonoterapia es una opción terapéutica coadyuvante efectiva en el tratamiento de úlceras. Se observa una alta frecuencia de mejoría de las lesiones, siendo mayor en aquellos que recibieron el tratamiento combinado con ozono. La reducción de heridas, concentraciones de factores de crecimiento y la inducción de fibras de colágeno son significativamente mayores en el grupo tratado con ozono. Además, se evidencia una mejoría significativa en la velocidad de cicatrización, reducción de infecciones y amputaciones, así como una disminución de la colonización bacteriana en el grupo que recibió ozonoterapia. Estos resultados respaldan la eficacia de la terapia de ozono en la curación de úlceras, promoviendo una mayor cicatrización y una menor estancia hospitalaria.

## VII. DISCUSIÓN

El propósito de este trabajo fue analizar, mediante una revisión bibliográfica, la eficacia de la ozonoterapia en la cicatrización de úlceras de pie diabético.

El análisis de los resultados de los estudios incluidos en esta revisión permitió conocer el uso de la ozonoterapia como coadyuvante para el abordaje de úlceras del pie en personas con diabetes mellitus.

La ozonoterapia demostró ser una terapia beneficiosa y eficaz con buenos resultados en la cicatrización de úlceras, efectos en la granulación de tejidos y, propiedades antioxidantes y bactericidas.

Se incluyeron 8 ensayos identificándose 702 pacientes con diabetes tipo1 y tipo2 que padecían úlceras en el pie. Los ensayos demostraron una mejora significativa en la cicatrización en comparación con el control, lo que hace determinar que el ozono muestra potencial como una terapia eficaz en el abordaje de UPD.

A continuación, se presentan los estudios sobre la aplicación de la ozonoterapia, cuyos resultados presentan un conjunto de hallazgos consistentes que, respaldan la eficacia de la ozonoterapia en el tratamiento de las UPD. En primer lugar, se observa que tanto el tratamiento combinado con ozono como el tratamiento con ozono solamente muestran una frecuencia de mejoría de las lesiones, superior al 75%, siendo más destacada en el grupo de tratamiento combinado (86%), según Álvarez Duarte, et al. <sup>(11)</sup> Además, se evidencia una reducción significativa de las heridas en el grupo tratado con ozono, así como un aumento en las concentraciones de factores de crecimiento y una mayor presencia de fibras de colágeno, lo cual indica la capacidad de la ozonoterapia para promover la cicatrización, según Zhang, et al. <sup>(8)</sup> Por otro lado, se observa una disminución de la colonización bacteriana, que demuestra la reducción de infecciones y, como consecuencia, la disminución en las amputaciones de miembros inferiores, así como la estancia hospitalaria en el grupo tratado con ozono, demostrado en los estudios realizados por Rosul et <sup>(10)</sup> al que a su vez, coinciden con el aporte de Álvarez Duarte, et al. <sup>(11)</sup>

Estos resultados son respaldados por estudios que también muestran una mejora significativa en la velocidad de cicatrización, como el de Izadi, et al. <sup>(35)</sup> y, la actividad positiva de los procesos regenerativos de las heridas purulentas debido a las propiedades antioxidantes y bactericidas, con la intervención del ozono, demostrado por Teuvov. et al.<sup>(34)</sup>

Cabe resaltar también que, la ozonoterapia mostró significativamente signos clínicos que comprueban la mejoría de tejido de granulación y reducción de la infección por el control microbiano, según Dhamnaskar, et al. <sup>(36)</sup>

Sin embargo, también se encuentran algunas diferencias en los resultados de los estudios revisados. Por ejemplo, algunos estudios no encuentran una mejora significativa en la velocidad de cicatrización de las heridas venosas, durante el periodo de observación de Solovastru, et al. <sup>(33)</sup> Resáltese que, este autor realizó su estudio en pacientes con úlceras venosas, sin mencionar que padecían diabetes, además que, no hubo una terapia combinada sistémica, solo local, contrario a como indican otros autores en sus estudios mencionados anteriormente.

Estas diferencias sugieren que los efectos de la ozonoterapia pueden variar dependiendo del tipo de herida o condición específica. Por lo tanto, es importante considerar estas variaciones al aplicar la ozonoterapia en la práctica clínica y se requiere una mayor investigación para comprender mejor los factores que influyen en los resultados de la ozonoterapia en diferentes tipos de úlceras.

Asimismo, el estudio de Kadir et al <sup>(23)</sup> muestra una diferencia significativa en la disminución de colonias bacterianas entre el grupo de intervención y el grupo control, cuyos resultados concuerdan con la eficacia de la ozonoterapia en la reducción de la carga bacteriana, igualmente respaldado en los estudios realizados por Dhamnaskar, et al. <sup>(36)</sup>

Tras el análisis se entiende que, los estudios revisados no encontraron un efecto significativo de la ozonoterapia en la cicatrización de las UPD. No obstante, se logra interpretar que, si bien la ozonoterapia puede ser efectiva en la reducción de bacterias, puede no tener un impacto directo en la cicatrización de este tipo específico de UPD. Por lo tanto, aunque la ozonoterapia puede ser beneficiosa en algunos aspectos relacionados con la curación de heridas, su efectividad puede variar dependiendo de la condición específica, por lo que se requiere más investigaciones para comprender plenamente sus efectos en diferentes tipos de úlceras.

## **VIII. CONCLUSIÓN**

Queda establecido que, con la aplicación del ozono medicinal se reduce el tiempo en el proceso de cicatrización en el abordaje de UPD.

Su aplicación induce al incremento de los factores de crecimiento y fibras de colágeno el cual favorece la modificación del tejido de granulación.

Asimismo, es complejo poder decir, con la poca cantidad de información disponible que, queda demostrado la reducción de las infecciones, debido a sus propiedades antioxidantes y bactericidas.

No obstante, por lo antedicho, puede resaltarse, la importancia de esta terapéutica como adyuvante para la prevención y/o disminución de amputaciones en la población materia de estudio.

De todo ello, es menester, profundizar sobre el tema y continuar realizando más ensayos clínicos que permitan obtener resultados más consistentes en cuanto a la eficacia de la ozonoterapia en la práctica clínica, especialmente para el abordaje de las UPD en el ejercicio profesional de la Podología, como disciplina de la Ciencias de la Salud.

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2022 [citado 28 de mayo de 2022]. 86 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254649>
2. 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 Reports [Internet]. 2022 [citado 3 de mayo de 2022];15(1):234. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02829-y>
3. International Diabetes Federation. ATLAS DE LA DIABETES Novena edición 2019. 20200302\_133352\_2406-IDF- ATLAS- SPAN-BOOK.pdf [Internet]. [citado 28 de mayo de 2022]. Disponible en:  
  
[https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133352\\_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf](https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf)
4. 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 [Internet]. 2022 [citado 9 de junio de 2022];38(4):215-20. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1097/NHH.0000000000000889>
5. Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, Harman-Boehm I. Efficacy of ozone-oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. Diabetes Technol Ther [Internet]. 2022 [citado 3 de mayo de 2022];1255-60. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1089/dia.2011.0018>
6. Aspectos clínicos y fisiopatológicos del pie diabético [Internet]. [citado 22 de enero de 2023]. Disponible en:  
  
<https://www.mediagraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2021/mim214i.pdf>
7. Cardoso CC, Dias Filho E, Pichara NL, Campos EGC, Pereira MA, Fiorini JE. Ozonoterapia como tratamiento adjuvante na ferida de pé diabético. Rev Méd Minas Gerais [Internet]. 2022 [citado 3 de mayo de 2022]; Disponible en: <http://rmmg.medicina.ufmg.br/index.php/rmmg/article/viewFile/294/279>
8. 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 [Internet]. 2023; 2014:273475. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25089169/>
9. 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) [Internet]. 2023;97(48):e12505. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30508881/>
10. Rosul MV, Patskan BM. Ozone therapy effectiveness in patients with ulcerous lesions due to diabetes mellitus. Wiad Lek [Internet]. 2023 [citado 6 de febrero de 2023];7-9.

Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-27162287>

11. Álvarez Duarte H, Hernández Carretero J, Arpajón Peña Y, Gálvez Valcárcel JR, Reynaldo Concepción D, Jay Carbonell VG. Beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfeccioso. *Rev Cuba Angiol Cir Vasc* [Internet]. 2023 [citado 6 de febrero de 2023]; Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol15\\_1\\_14/ang03114.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol15_1_14/ang03114.htm)
12. 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* [Internet]. 2022 [citado 29 de mayo de 2022];1-8. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2014/273475/>
13. 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* [Internet]. 2022 [citado 3 de mayo de 2022];13(1):822-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402118305496>
14. Wen Q, Chen Q. An Overview of Ozone Therapy for Treating Foot Ulcers in Patients With Diabetes. *Am J Med Sci* [Internet]. 2022 [citado 3 de mayo de 2022];112-9. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2020.05.012>
15. Anzolin AP, da Silveira-Kaross NL, Bertol CD. Ozonated oil in wound healing: what has already been proven? *Med Gas Res* [Internet]. 2023;10(1):54-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32189671/>
16. Kushmakov R, Gandhi J, Seyam O, Jiang W, Joshi G, Smith NL, et al. Ozone therapy for diabetic foot. *Med Gas Res* [Internet]. 2023;8(3):111-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30319766/>
17. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 [citado 28 de mayo de 2022]. 86 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254649>
18. Guidelines IDF Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot – 2017 [Internet]. International diabetes Federation. 2022 [citado 16 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/119-idf-clinical-practice-recommendations-on-diabetic-foot-2017.html>
19. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis †. *Ann Med* [Internet]. 2022;49(2):106-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27585063/>
20. Fitzpatrick E, Holland OJ, Vanderlelie JJ. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J* [Internet]. 2023;15(4):633-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29536625/>
21. Silva V, Peirone C, Amaral JS, Capita R, Alonso-Calleja C, Marques-Magallanes JA, et al. High Efficacy of Ozonated Oils on the Removal of Biofilms Produced by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from Infected Diabetic Foot Ulcers. *Mol Basel Switz* [Internet]. 2023;25(16):3601. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32784722/>

22. Jiménez Blanco L. Tratamiento de úlceras en el pie diabético. Revisión. Rev Int Cienc Podol Internet [Internet]. 2023 [citado 6 de febrero de 2023];137-47. Disponible en: <https://revistas.ucm.es/index.php/RICP/article/view/56030>
23. Kadir K, Syam Y, Yusuf S, Zainuddin M. Ozone Therapy on Reduction of Bacterial Colonies and Acceleration of Diabetic Foot Ulcer Healing. Home Heal Now [Internet]. 2023 [citado 6 de febrero de 2023];215-20. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1097/NHH.0000000000000889>
24. Silva V, Peirone C, Amaral JS, Capita R, Alonso-Calleja C, Marques-Magallanes JA, et al. High Efficacy of Ozonated Oils on the Removal of Biofilms Produced by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from Infected Diabetic Foot Ulcers. Mol Basel [Internet]. 2023 [citado 11 de enero de 2023]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464232>
25. Senet P. Fisiología de la cicatrización cutánea. EMC - Dermatol [Internet]. enero de 2008 [citado 22 de enero de 2023];42(1):1-10. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S176128960870356X>
26. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. Sci Transl Med [Internet]. 2023 [citado 8 de abril de 2023];6(265):265sr6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4973620/>
27. Guarín-Corredor C, Quiroga-Santamaría P, Landínez-Parra NS. Proceso de Cicatrización de heridas de piel, campos endógenos y su relación con las heridas crónicas. Rev Fac Med Bogotá [Internet]. 2023 [citado 12 de enero de 2023];441-8. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-00112013000400014](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112013000400014)
28. 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 [Internet]. 2022;13(1):822-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30641815/>
29. Dhamnaskar S, Gobbur N, Koranne M, Vasa D. Prospective Comparative Observational Study of Safety and Efficacy of Topical Ozone Gas Therapy in Healing of Diabetic Foot Ulcers versus Only Conventional Wound Management. Surg J N Y N [Internet]. 2022;7(3):e226-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34541314/>
30. Batista FW da S, de Araújo TM, Brandão MGSA, Ponte VA. Benefícios da ozonioterapia no tratamento de úlceras nos pés em pessoas com diabetes mellitus. Estima Online [Internet]. 2023 [citado 6 de febrero de 2023];e1821-e1821. Disponible en: <https://www.revistaestima.com.br/estima/article/view/1090/466>
31. TRATADO DE OZONOTERAPIA 6ª EDICIÓN. INCLUYE LOS ÚLTIMOS AVANCES EN TERAPIAS DE OZONO CONTRA EL COVID-19 | JOSE LUIS CIDON MADRIGAL | Casa del Libro [Internet]. casadellibro. 2023 [citado 25 de febrero de 2023].

Disponible en: <https://www.casadellibro.com/libro-tratado-de-ozonoterapia-6-edicion-incluye-los-ultimos-avances-en-terapias-de-ozono-contra-el-covid-19/9788409209293/11736449>

32. Kushmakov R, Gandhi J, Seyam O, Jiang W, Joshi G, Smith NL, Khan SA. Ozonoterapia para pie diabético - PubMed [Internet]. 2023 [citado 6 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30319766/>
33. Solovăstru LG, Stîncanu A, De Ascentii A, Capparé G, Mattana P, Vâță D. Randomized, controlled study of innovative spray formulation containing ozonated oil and  $\alpha$ -bisabolol in the topical treatment of chronic venous leg ulcers. *Adv Skin Wound Care* [Internet]. 2023;28(9):406-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26280699/>
34. Teuvov AA, Baziev AM, Lovpache ZN, Teunikova IS, Chudopal SM. Ozone Therapy in the Comprehensive Treatment of Diabetic Foot Syndrome. *Biomed Pharmacol J* [Internet]. 2023 [citado 11 de mayo de 2023];10(4):1871-8. Disponible en: <https://biomedpharmajournal.org/vol10no4/ozone-therapy-in-the-comprehensive-treatment-of-diabetic-foot-syndrome/>
35. 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* [Internet]. 2023 [citado 15 de febrero de 2023];13(1):822-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402118305496>
36. Dhamnaskar S, Gobbur N, Koranne M, Vasa D. Prospective Comparative Observational Study of Safety and Efficacy of Topical Ozone Gas Therapy in Healing of Diabetic Foot Ulcers versus Only Conventional Wound Management. *Surg J N Y N* [Internet]. 2023;7(3):e226-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34541314/>

MEV/gts.