

artículo original

Ozonoterapia en el manejo de úlceras vasculares de miembros inferiores. Experiencia y revisión de la literatura

Ozone therapy in the vascular ulcers management of the lower limb. Experience and review.

Dr. Mauricio Carreño-Peñaranda

Ozono terapeuta e Hipno terapeuta. Socio de la Asociación Colombiana de Ozono terapia (ACDO), de AEPROMO y consultante externo de ISCO3. Colombia

Palabras clave

Úlcera Cutánea;
Pie Diabético;
Ozono;
Autohemoterapia
Mayor;
Aceite Ozonizado;
Salino Ozonizado,
Ozono en bolsa.

Resumen

Las úlceras de miembros inferiores constituyen una condición frecuente y multifactorial con pobres tasas de remisión y altas tasas de recurrencia a pesar de la implementación de manejo multimodal. Es por esto que terapias complementarias al manejo quirúrgico y de clínica de heridas constituyen hoy en día una opción con resultados satisfactorios. El efecto vasodilatador, antioxidante, fibrinolítico, cicatrizante, oxigenante y antimicrobiano del ozono, lo convierten en un medicamento de alto impacto que debe ser administrado por personal especializado. En el presente artículo se ilustran desenlaces exitosos en el manejo de estas lesiones con ozono, una terapia descrita desde el siglo pasado y que aún sigue sin popularizarse en nuestro medio. De igual forma, se presentan algunos casos, se realiza la revisión de la literatura y se dan pautas de manejo que permitan y soporten su utilización de manera segura..

Keywords

Skin Ulcer;
Diabetic Foot;
Ozone;
Major Autohemotherapy;
Ozonated Oil;
Ozonated Saline Solution,
Bagging ozone.

Abstract

Ulcers of the lower limb are a frequent and multifactorial condition with poor remission and high recurrence rates despite the implementation of multimodal management. That is why complementary therapies to the surgical and wound clinic management constitutes nowadays an option with satisfactory outcomes. The vasodilator, antioxidant, fibrinolytic, healing, oxygenating and antimicrobial effects makes ozone a high impact medicine that must be administrated by specialized physicians. In this article, successful outcomes in the management of these lesions with ozone are illustrated, a therapy described since the last century and still not popularized in our environment. Similarly, some cases are presented, the literature is reviewed and the management guidelines that allow and support its use safely are given

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Careño Peñaranda, Mauricio.. (2018). Ozonoterapia en el manejo de úlceras vasculares de miembros inferiores. Experiencia y revisión de la literatura. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 8, nº 1, pp 87-98

Autor para correspondencia.: Prof. Dr. Mauricio Carreño Peñaranda, Dirección: Calle 7 # 39 - 197 Consultorio 1314, Torre Intermédica. Medellín, Antioquia-Colombia. Teléfono: +57(4) 444 79 66. E-mail: maucarrpe@gmail.com

Introducción

Con una prevalencia estimada de (1 – 2) % en Estados Unidos, las úlceras de los miembros inferiores constituyen una condición frecuente que acarrea una importante morbi-mortalidad, considerando además que hasta el 50 % de las úlceras de las piernas y más del 30 % de las úlceras del pie no están completamente curadas después de 6 meses de tratamiento (Alavi et al. 2016; Carpentier et al. 2004; Margolis et al. 2002).

Factores de riesgo como edad avanzada, sexo femenino, antecedentes familiares de úlcera venosa de la pierna, raza blanca, antecedente de trombosis venosa profunda o flebitis, lesión previa en la pierna, edema crónico de la pierna, sedentarismo, bipedestación prolongada, diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, obesidad y tabaquismo, constituyen condiciones frecuentes que favorecen la aparición de estas lesiones tisulares y condicionan el éxito terapéutico (Fife, Eckert, y Carter 2018; Raffetto 2016; Rice et al. 2014a, 2014b).

Estos pacientes son hospitalizados con mayor frecuencia, pierden mayor número de días laborales por incapacidad, solicitan mayor cantidad de visitas domiciliarias, y requieren además de la administración de medicamentos y servicios de apoyo especializados; estos aspectos argumentan los mayores costos en el sistema de salud que acarrea el manejo de las úlceras de miembros inferiores (Bergan 2007; Burgos-Alonso et al. 2017; Raffetto 2018).

Es por esto que se amerita un enfoque integral que habitualmente incluye curaciones por clínica de heridas periódicas, desbridamiento quirúrgico, control microbiano, tratamiento de las condiciones de base precipitantes, cambios en el estilo de vida, rehabilitación y fisioterapia, entre otros. Desafortunadamente las tasas de éxito son pobres y es indispensable la búsqueda de nuevas tecnologías médicas que proporcionen mejores resultados (Montminy, Jayaraj, and Raju 2018; Schwartz 2017c). Es por este motivo que en el presente artículo se ilustran resultados más que satisfactorios en el manejo de estas lesiones con ozono, una terapia impulsada el siglo pasado desde algunos países (Stoker, Quintero, and Schwartz 2017) como Estados Unidos, Alemania, Cuba, España y Rusia (Quintero and Schwartz 2017), y que aún sigue sin popularizarse en nuestro medio. De igual forma, se realiza la revisión de la literatura actual y se sugieren pautas de manejo que permitan su utilización de manera segura (Beyaz, Altaş, and Sayhan 2018; Schwartz 2017c; Tang et al. 2017; Yang and Zhang 2018).

Experiencia en el manejo de úlceras vasculares

Siguiendo los estándares propuestos por Schwartz en su Manual de Ozonoterapia Clínica publicado recientemente, en cuyo contenido ahonda acerca de la utilidad del ozono en el manejo de lesiones ulcerosas (Schwartz 2017b) y de enfermedad vascular periférica (Schwartz 2017a), el protocolo de dosis bajas utilizado en nuestro centro de atención para el manejo multimodal de estos pacientes consiste en 2-3 sesiones por semana de:

1. Administración de 250 mL de solución salina 0,9% ozonizada a 1 µg/mL en burbujeo continuo vía intravenosa (SSO3) (Schwartz 2016).
2. Ozono local a 10 µg/mL en bolsa hipobárica durante 10 min.
3. Curación posterior a la sesión con aceite ozonizado (600 IP Oxonid® Medizeus, España) tópico.

Los resultados son satisfactorios, observando respuesta tisular desde la primera sesión y alcanzando remisión completa en 20-40 sesiones.

Presentación del caso

Se trata de un paciente masculino de 60 años de edad con antecedente diabetes mellitus insulino-dependiente, hipertensión arterial, falla cardíaca e insuficiencia renal crónica, con múltiples complicaciones macro y microvasculares, a quien se le realizó amputación supra-condílea de miembro inferior derecho un mes previo al ingreso. Consulta por signos infecciosos del muñón, con fetidez, dolor, fiebre y tejido necrótico, con gran lesión de (20 x 15) cm y una profundidad aproximada de 10 cm. Fue manejado inicialmente por ortopedia y clínica de heridas sin mejoría sustancial del cuadro.

Se indicó la aplicación de sesiones en días alternos (3 por semana) con el protocolo previamente descrito. Tras la primera sesión, se evidenció cambio en la coloración del tejido y ausencia de fetidez. A las 6 sesiones se observó aumento en el tejido de granulación, zona necrótica más circunscrita y ausencia completa de signos infecciosos. El paciente requirió 42 sesiones y 4 meses de tratamiento para lograr el cierre completo del defecto sin presencia de efectos adversos (Figura 1). Adicionalmente, se documentó un adecuado control de las cifras tensionales, del perfil lipídico y de las metas glicémicas.

El manejo de las lesiones cutáneas constituye una de los primeros motivos de admisión a la consulta de ozono terapia. A continuación, se presentan fotografías representativas que ilustran la evolución de los pacientes sometidos a esta terapia (Figuras 2, 3 y 4).

Discusión

Las úlceras de miembros inferiores son multicausales y a su vez multifactoriales, con mecanismos fisiopatológicos que incluyen insuficiencia vascular, neuropatía, trauma, alteración en la respuesta inmunológica, entre otros aspectos que confieren una predisposición a lesiones cutáneas y favorecen su perpetuación e infección secundaria. Cualquiera que sea la causa de la alteración de flujo sanguíneo sumado a microangiopatía, trae consigo la formación de tapones de leucocitos, plaquetas y productos de coagulación, lo que genera edema endotelial y perivascular, isquemia crónica agravada por estrés oxidativo crónico y por último, lesión tisular (de Monte, Van der Zee, and Bocci 2005).

La lesión del glucocáliz y de las células endoteliales permite el paso de leucocitos y moléculas proinflamatorias a la zona subendotelial. La inflamación alcanza el espacio subendotelial y la capa muscular, altera la matriz extracelular y el músculo liso, lo cual debilita la pared de los vasos y favorece su dilatación como en el caso de las várices de miembros inferiores. La inflamación causa distorsión e incluso desaparición de las válvulas venosas, aspecto que perpetúa la hipertensión venosa. De igual forma, el paso de leucocitos, moléculas inflamatorias y proteínas por fuera de la delgada pared vascular origina edema, dermatitis ocre, lipo-dermato-escleriosis y finalmente formación de úlceras crónicas (Fratì Munari 2014).

En los pacientes diabéticos por su parte, existen numerosos factores que intervienen y pueden favorecer el desarrollo de una úlcera plantar. Tanto la neuropatía (sensitiva, motora y autonómica) como la macroangiopatía son los dos factores causales principales, siendo el trauma el factor precipitante de una lesión aguda (Boada 2012).

El ozono fue descubierto a mediados del siglo XIX y a través de los años se han demostrado sus efectos terapéuticos (Schwartz 2017c). Estudios realizados durante más de un siglo han revelado su efectividad, consistencia y seguridad (Smith et al. 2017), desempeñando un papel importante en el manejo y prevención de diversos trastornos de la piel como enfermedades infecciosas, alérgicas, escamo-eritematosas, ulcerativas, entre otras (Lu et al. 2018; Qin et al. 2018; Song et al. 2018; Wang 2018; Zeng and Lu 2018).

En la tabla 1 se resumen los múltiples efectos biológicos de la ozono terapia (Schwartz 2017c), los cuales soportan la efectividad de su uso en los pacientes con úlceras cutáneas. A la fecha, continúan los estudios orientados al conocimiento de dichos mecanismos; en un artículo publicado en el 2011 por Sagai y Bocci, por ejemplo, se menciona el impacto del ozono en la estimulación del sistema neuroendocrino, implicado en la generación de sensación de bienestar general. De igual forma, ahonda en los mecanismos de activación del sistema neuroprotector, sin la producción de efectos adversos tempranos o tardíos (Sagai and Bocci 2011).

Cuando se revisa la literatura científica publicada acerca del uso de la ozono terapia en el manejo de heridas y úlceras crónicas, se obtienen los primeros reportes incluso desde la década de los 50 del siglo pasado, con un incremento exponencial en el número de publicaciones al respecto. A continuación se citan algunos de ellos: Hutsebaut en 1958 (Hutsebaut 1958), Thwaites en 1977 (Thwaites 1977), Church en 1980 (Church 1980) y Thwaites & Dean en 1985 (Thwaites and Dean 1985).

El artículo publicado en 1991 por Rovira y Galindo en la Revista Angiología, constituye uno de los primeros estudios con resultados ilustrativos en este campo. Incluyeron 34 pacientes con úlceras venosas crónicas con una mediana de edad de 69 años; tras la aplicación de ozono terapia local en bolsa de teflón a 75 µg/mL por 20 min (2 sesiones/semana), observaron la curación completa de 33 en una media de 14 sesiones (Rovira Dupláa and Galindo Planas 1991).

Di Paolo et al. (2005) por su parte evaluaron 28 pacientes con Enfermedad Arterial Oclusiva Crónica asignados al azar a uno de dos grupos: Autohemoterapia mayor (AHTM) vs. Prostaciclina. Los pacientes de AHM mostraron regresión altamente significativa de lesiones cutáneas, mejoría de dolor, prurito y fatiga de piernas, así como mayor índice de bienestar general, sin registrarse efectos secundarios o complicaciones (Di Paolo et al. 2005).

Con frecuencia, los pacientes admitidos a la consulta para el manejo de estas úlceras crónicas, han recibido múltiples tratamientos médicos y quirúrgicos, han sido valorados por diferentes especialidades, y han asistido a numerosas clínicas para el manejo de heridas, sin obtener respuestas satisfactorias. De Monte et al. publicaron en el 2005 la respuesta satisfactoria de 2 pacientes con úlceras de miembros inferiores intratables (Vasculitis y pie diabético) tras la administración de AHTM 2 veces/semana. Observaron mejoría clínica en el edema y el dolor durante las primeras 2 semanas de tratamiento y reportaron que la terapia de mantenimiento durante 9 meses previno el desarrollo de nuevas úlceras (de Monte, Van der Zee, and Bocci 2005).

En 2003 se reportó el caso de una mujer de 25 años con Poliangeitis más granulomatosis en hemodiálisis, con úlceras crónicas en pantorrillas, muslos y abdomen (por Calcifilaxis) y fracaso de terapia con hemodiálisis libre de calcio, antibióticos y desbridamiento quirúrgico. Se inició tratamiento con AHTM (50 a 70 µg/mL) más el lavado local con agua ozonizada. Se observó la cicatrización de todas las lesiones pasadas 15 sesiones en 3 semanas de tratamiento (Biedunkiewicz et al. 2003).

Zhou et al. (2016) estudiaron 92 pacientes con úlceras venosas asignados al azar en dos grupos: Ozono local (60 µg/mL durante 1 h) más terapia laser (grupo OTL) vs. terapia laser sola (grupo TL), con tiempo mínimo de seguimiento de 12 meses. La proporción de curación de úlcera en el grupo OTL fue significativamente mayor (92 % vs. 76 %), el cual mostró mayor satisfacción y menor tasa de recurrencia (7 % vs. 25%) (Zhou et al. 2016).

El aumento de los factores de crecimiento inducido por la ozono terapia desempeña un papel crucial en la cicatrización de las heridas, tal y como lo demostró Zhang et al. (2014) al incluir 50 pacientes con Diabetes y úlceras Wagner II-IV asignados al azar en dos grupos de tratamiento: grupo control (terapia convencional) vs. grupo ozono (terapia convencional más ozono terapia local 52 µg/mL por 30 min/d por 20 días). Se realizó biopsia al día 0 y 11 de tratamientos, observando que la reducción del tamaño de la herida y las expresiones de Factor de crecimiento transformante β , Factor de crecimiento derivado de plaquetas, Factor de crecimiento endotelial vascular y las fibras de colágeno en especímenes de patología al día 11 fueron significativamente mayores en el grupo ozono (Zhang et al. 2014).

A igual que Zhang et al. (2014), muchos otros autores han revelado en sus estudios hallazgos que permiten determinar el principio del efecto terapéutico del ozono en el contexto del manejo de lesiones cutáneas tipo úlcera. Rosul y Patskan (2016) por su parte, realizaron el examen citológico de la descarga de heridas para la medición del estado de peroxidación lipídica y de protección antioxidante en 47 pacientes con estadios Wagner I y II de pie diabético. Los subgrupos fueron: Ozono terapia más tratamiento tradicional (subgrupo A) vs. tratamiento convencional solo (subgrupo B) durante 12-14 días con sesión diaria. El subgrupo A evidenció mejoría de hiperemia y edema, reducción de tejido necrótico, aparición de tejido de granulación y comienzo de epitelialización marginal de forma más rápida en términos de días con respecto al Subgrupo B, con diferencia estadísticamente significativa. De igual forma, tras realizar el examen citológico, hubo en ese mismo subgrupo una disminución significativa en la concentración de Malondialdehído, así como un aumento en las concentraciones de Ceruloplasmina y Catalasa al final del tratamiento con respecto al inicio del mismo (Rosul and Patskan 2016).

De igual forma, Karatieieva et al. evaluaron recientemente la severidad del proceso purulento-inflamatorio en pacientes con Diabetes mellitus mediante la determinación de niveles de oxidación de peróxidos de lípidos, modificación oxidativa de proteínas, protección antioxidante y cambios dinámicos en marcadores de toxicidad, así como la respuesta a la aplicación de solución salina ozonizada vía intravenosa. Observaron entonces que la propagación del foco supurativo necrótico disminuyó significativamente en el tercer día de tratamiento en los pacientes manejados con ozono. De igual forma, reportaron que el tejido de granulación y la epitelialización marginal aparecieron en el día 6-8 de la hospitalización sumado a una normalización más rápida de las concentraciones de glucosa (3-5 días) en comparación con el grupo de control (Karatieieva et al. 2017, 2018).

En la búsqueda de generar altos niveles de evidencia científica, Cochrane publicó en el 2015 el primer meta-análisis sobre ozono terapia para el manejo de úlceras crónicas. Incluyeron 3 ensayos controlados aleatorizados (212 participantes) que compararan ozono terapia con cualquier otra intervención para las úlceras en pie diabético. Un ensayo (101 participantes) comparó el tratamiento con ozono vs. antibiótico terapia con un período de seguimiento de 20 días, observando que la ozono terapia se asoció con mayor reducción del área de la úlcera (MD -20,54 cm², IC del 95%: -20,61 a -20,47) y duración más corta de la hospitalización (MD -8 días, IC del 95 %: -14,17 a -1,83), sin embargo, no pareció afectar el número de úlceras cicatrizadas (RR 1,1, IC del 95 %: 0,87 a 1,4). De igual forma, dos ensayos (111 participantes) compararon el tratamiento con ozono más manejo convencional vs. manejo convencional solo. En este caso, los resultados del meta-análisis no mostraron evidencia de una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para los resultados de reducción del área de la úlcera (MD -2,11 cm², IC del 95%: -5,29 a 1,07), número de úlceras cicatrizadas (RR 1,69, IC del 95 %: 0,90 a 3,17) y tasa de amputación (RR 2,73, IC del 95 %: 0,12 a 64,42) (Liu et al. 2015).

De forma similar, Fitzpatrick et al. (2018) publicaron el presente año una revisión sistemática de la literatura cuyo objetivo era evaluar los beneficios y daños potenciales de la ozono terapia como intervención para el manejo de heridas crónicas. Incluyeron ensayos aleatorizados en humanos que informaran el uso del ozono en el tratamiento tópico de estas lesiones. Nueve estudios (453 pacientes) fueron incluidos, pudiéndose demostrar en el meta-análisis que, en general, hubo una mejora significativa en el cierre de la herida con la terapia de ozono. Dichos resultados favorecen consistentemente su aplicación como tratamiento para heridas crónicas con mayores tasas de curación a tiempos más cortos, sin embargo, a la fecha no hay pruebas estadísticamente concluyentes de que la ozono terapia sea superior en comparación con los tratamientos estándar (Fitzpatrick, Holland, and Vanderlelie 2018).

Conclusión

La ozono terapia hace parte de las nuevas tecnologías médicas, la cual tiene un efecto clínico evidente en el manejo de las úlceras vasculares de miembros inferiores, impacta significativamente el curso de la recuperación de las heridas, promueve la cicatrización, reduce la duración de la estancia hospitalaria y el tiempo de tratamiento. Si bien se requieren la realización de más estudios con rigor metodológico que aporten evidencia científica para argumentar su amplio uso, es una terapia segura y eficaz que no debe ser utilizada por médicos inexpertos (Schwartz 2015) y en definitiva debe ser considerada una herramienta importante en el arsenal terapéutico para el manejo de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alavi, Afsaneh et al. 2016. "What ' S New: Management of Venous Leg Ulcers Approach to Venous Leg Ulcers." *Journal of American Dermatology* 74(4): 627–40.
2. Bergan, John. 2007. "Molecular Mechanisms in Chronic Venous Insufficiency." *Annals of Vascular Surgery* 21(3): 260–66.
3. Beyaz, Serbülent Gökhan, Cafer Altaş, and Havva Sayhan. 2018. "Cardiopulmonary Arrest and Pneumoencephaly Developing after Epidural Oxygen-Ozone Mixture Therapy." *Anesthesia, Essays and Researches* 12(1): 285–87.
4. Biazzo, Alessio, Andrea Saverio Corriero, and Norberto Confalonieri. 2018. "Intramuscular Oxygen-Ozone Therapy in the Treatment of Low Back Pain." *Acta BioMedica* 89(1): 41–46.
5. Biedunkiewicz, Bogdan et al. 2003. "Ozonotherapy in a Dialyzed Patient with Calcific Uremic Arteriopathy." *Kidney International* 64(1): 367–68.
6. Boada, A. 2012. "Skin Lesions in the Diabetic Foot." *Actas Dermo-Sifiliográficas* 103(5): 348–56.
7. Burgos-Alonso, Natalia, Igone Lobato, Igone Hern, and Kepa San Sebastian. 2017. "Adjuvant Biological Therapies in Chronic Leg Ulcers." *Adjuvant Biological Therapies in Chronic Leg Ulcers* 18(12): pii: E2561.
8. Carpentier, Patrick H, Hildegard R Maricq, Christine Biro, and O Claire. 2004. "Prevalence , Risk Factors , and Clinical Patterns of Chronic Venous Disorders of Lower Limbs : A Population-Based Study in France." *Journal of Vascular Surgery* 40(4): 650–59.
9. Church, L. 1980. "Ionozone Therapy for Skin Lesions in Elderly Patients." *Physiotherapy* 66(2): 50–51.
10. Fife, Caroline E, Kristen A Eckert, and Marissa J Carter. 2018. "Publicly Reported Wound Healing Rates : The Fantasy and the Reality." *Advances in Wound Care* 7(3): 77–94.
11. Fitzpatrick, Erin, Olivia J Holland, and Jessica J Vanderlelie. 2018. "Ozone Therapy for the Treatment of Chronic Wounds : A Systematic Review." *International Wound Journal*: [Epub ahead of print].
12. Frati Munari, Alberto C. 2014. "Importancia Médica Del Glucocáliz Endotelial . Parte 2 : Su Papel En Enfermedades Vasculares Y Complicaciones de La Diabetes Mellitus." *Archivos de Cardiología de Mexico* 84(2): 110–16.
13. Huang, Jian et al. 2018. "Topical Ozone Therapy : An Innovative Solution to Patients with Herpes Zoster." *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 43(2): 168–72.
14. Hutsebaut, A. 1958. "Ionozone Therapy; Early Clinical Results in Therapy of Wounds." *Archives Belges de Dermatologie et de Syphiligraphie* 14(3): 317–22.
15. Karatieieva, S et al. 2017. "New Method of Treatment of Pyoinflammatory Soft Tissue Complications in Patients with Diabetes Mellitus." *Georgian Medical News* (264): 58–50.
16. ———. 2018. "Treatment of Pyoinflammatory Complications with Individually Selected Ozone Dose in Patients with Diabetes." *Georgian Medical News* 2(275): 91–94.
17. Liu, Jian et al. 2015. "Ozone Therapy for Treating Foot Ulcers in People with Diabetes (Review)." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (10): CD008474.
18. Lu, Jianyun et al. 2018. "Effect of Ozone on Staphylococcus Aureus Colonization in Patients with Atopic Dermatitis." *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 43(2): 157–62.
19. Margolis, David J, Warren Bilker, Jill Santanna, and Mona Baumgarten. 2002. "Venous Leg Ulcer: Incidence and Prevalence in the Elderly." *Journal of the American Academy of Dermatology* 46: 381–86.
20. de Monte, Amato, Hoyte Van der Zee, and Velio Bocci. 2005. "Major Ozonated Autohemotherapy in Chronic Limb." *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 11(2): 363–67.
21. Montminy, Myriam L, Arjun Jayaraj, and Seshadri Raju. 2018. "A Systematic Review of the Efficacy and Limitations of Venous Intervention in Stasis Ulceration." *Journal of Vascular Surgery* 6(3): 376–398.e1.

22. Di Paolo, N et al. 2005. "Extracorporeal Blood Oxygenation and Ozonation (EBOO): A Controlled Trial in Patients with Peripheral Artery Disease." *The International Journal of Artificial Organs* 28(10): 1039–50.
23. Qin, Guizhi et al. 2018. "Topical Ozone Application : An Innovative Therapy for Infantile Atopic Dermatitis." *J. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 43(2): 163–67.
24. Quintero, Roberto, and Adriana Schwartz. 2017. "La Llave Maestra de La Ozonoterapia En Rusia." *Revista Española de Ozonoterapia* 7(1): 83–90.
25. Raffetto, Joseph D. 2016. "Pathophysiology of Wound Healing and Alterations in Venous Leg Ulcers-Review." *Phlebology* 31(Suppl): 56–62.
26. ———. 2018. "Pathophysiology of Chronic Venous Disease and Venous Ulcers." *Surgical Clinics of North America* 98(2): 337–47.
27. Rice, J. Bradford et al. 2014a. "Burden of Venous Leg Ulcers in the United States." *Journal of Medical Economics* 17(5): 347–56.
28. Rice, J Bradford et al. 2014b. "Burden of Diabetic Foot Ulcers for Medicare and Private Insurers." *Diabetes Care* 37: 651–58.
29. Rosul, Myroslav V, and Bohdan M Patskan. 2016. "Ozone Therapy Effectiveness in Patients with Ulcerous Lesions due to Diabetes Mellitus." *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)* 69(1): 7–9.
30. Rovira Dupláa, Gloria, and Norberto Galindo Planas. 1991. "La Ozonoterapia En El Tratamiento de Las Úlceras Crónicas de Las Extremidades Inferiores." *Angiologia* 43(2): 47–50.
31. Sagai, Masaru, and Velio Bocci. 2011. "Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy : Is Healing Induced via a Mild Oxidative Stress?" *Medical Gas Research* 1: 29.
32. Schwartz, Adriana. 2015. "Hacia Un Enfoque Unificado Para La Práctica de La Ozonoterapia En El Mundo." *Revista Española de Ozonoterapia* 5(1): 1.
33. ———. 2016. "Solución Salina Ozonizada (SSO₃) : Fundamentos Científicos." *Revista Española de Ozonoterapia* 6(1): 111–20.
34. ———. 2017a. "Enfermedad Arterial Periférica." In *Manual de Ozonoterapia Clínica*, Madrid: Medizeus, 164.
35. ———. 2017b. "Formas Ulcerosas de La Vasculitis Cutánea." In *Manual de Ozonoterapia Clínica*, Madrid: Medizeus, 507.
36. ———. 2017c. *Manual de Ozonoterapia Clínica*. 1st ed. Madrid: Medizeus.
37. Smith, Noel L et al. 2017. "Ozone Therapy: An Overview of Pharmacodynamics, Current Research, and Clinical Utility." *Medical Gas Research* 7(3): 212–19.
38. Song, Mingsheng, Qinghai Zeng, Yaping Xiang, and Lihua Gao. 2018. "The Antibacterial Effect of Topical Ozone on the Treatment of MRSA Skin Infection." *Molecular Medicine Reports* 17(2): 2449–55.
39. Stoker, George, Roberto Quintero, and Adriana Schwartz. 2017. "Pioneros En La Alborada de La Ozonoterapia El Aporte Africano a La Ozonoterapia." *Revista Española de Ozonoterapia* 7(1): 99–104.
40. Tang, Wen-juan, Long Jiang, Ying Wang, and Ze-min Kuang. 2017. "Ozone Therapy Induced Sinus Arrest in a Hypertensive Patient with Chronic Kidney Disease." *Medicine (Baltimore)* 96(50): e9265.
41. Thwaites, M. 1977. "Ozone Healing." *The Medical Journal of Australia* 1(20): 757–58.
42. Thwaites, M, and S Dean. 1985. "Chronic Leg Ulcers. Ozone and Other Factors Affecting Healing." *Australian Family Physician* 14(4): 292, 294, 296–98.
43. Wang, Xiaoqi. 2018. "Emerging Roles of Ozone in Skin Diseases." *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 43(2): 114–23.
44. Yang, Chun-sheng, and Lin-jie Zhang. 2018. "Acute Prevertebral Abscess Secondary to Intradiscal Oxygen - Ozone Chemonucleolysis for Treatment of a Cervical Disc Herniation." *Journal of International Medical Research*: [Epub ahead of print].
45. Yu, Mingdong, Yong Zhao, and Xiaoxia Zhang. 2018. "Gardenoside Combined with Ozone Inhibits the Expression of P2X3 and P2X7 Purine Receptors in Rats with Sciatic Nerve Injury." *Molecular Medicine Reports*: [Epub ahead of print].
46. Zeng, Jinrong, and Jianyun Lu. 2018. "Mechanisms of Action Involved in Ozone-Therapy in Skin Diseases." *International Immunopharmacology* 56(138): 235–41.

47. Zhang, Jing et al. 2014. "Increased Growth Factors Play a Role in Wound Healing Promoted by Noninvasive Oxygen-Ozone Therapy in Diabetic Patients with Foot Ulcers." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014: 273475.
48. Zhou, Yi-ting et al. 2016. "Ozone Gas Bath Combined with Endovenous Laser Therapy for Lower Limb Venous Ulcers : A Randomized Clinical Trial Ozone Gas Bath Combined with Endovenous Laser Therapy for Lower Limb Venous Ulcers : A Randomized Clinical Trial." *Journal of Investigative Surgery* 29(5): 254–59.

Pies de figuras

Figura 1. Izquierda: Infección y necrosis de muñón tras amputación de miembro inferior derecho. Derecha: Cierre completo de lesión tras 42 sesiones de ozono terapia.

Figura 2: Paciente con úlcera vasculítica en miembro inferior derecho con remisión completa tras 25 sesiones de tratamiento (Izquierda: Antes. Derecha: Después).

Figura 3: Paciente con úlcera venosa en miembro inferior derecho con remisión completa tras 25 sesiones de tratamiento (Izquierda: Antes. Derecha: Después).

Figura 4: Paciente con úlcera y necrosis por pie diabético con remisión casi completa tras 30 sesiones de tratamiento (Izquierda: Antes. Derecha: Después).

Tabla 1. Efectos biológicos de la ozono terapia (Biazzo, Corriero, and Confalonieri 2018; Biedunkiewicz et al. 2003; Huang et al. 2018; de Monte, Van der Zee, and Bocci 2005; Yu, Zhao, and Zhang 2018)

Efectos biológicos	Mecanismos
Vasodilata	Generación de óxido nítrico y monóxido de carbono
Induce estado hipocoagulante	Prolongación de tiempos de coagulación
	Estimulación del factor de Von -Willebrand
	Aumento del activador del plasminógeno tisular
Mejora fibrinólisis	Iniciada por la plasmina y las metaloproteinasas
	Aceleración de la cicatrización
Mejora suministro de oxígeno a tejidos isquémicos	Aumento de la glucólisis y la concentración de 2,3-difosfoglicerato en los eritrocitos
	Desplazamiento de curva de disociación de la hemoglobina oxigenada hacia la derecha
Mejora la cicatrización	Activación de las plaquetas
	Favorecimiento de la formación de proteínas matricelulares intersticiales y hormonas de crecimiento
	Potenciación de granulación e incremento de la fibroplasia
	Favorecimiento de neovascularización y del proceso de reepitelización
Disminuye isquemia tisular	Mejoramiento de producción de ATP y conservación de la adenosina
	Reducción de los niveles de lactato, hipoxantina y glutatión oxidado durante la isquemia
Regula el sistema antioxidante	Incremento de actividad de superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y reductasa.
	Inducción de proteínas de estrés oxidativo como hemo oxigenasa 1
	Mejoramiento de la liberación de antioxidante lipofílico (bilirrubina) y trazas de monóxido de carbono a partir del grupo hemo
Tiene efecto antimicrobiano	Estimulación de la síntesis del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento transformante $\beta 1$ e interleucina 8

Figuras



Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4