

## Reporte de casos

---

# Uso de ozonoterapia en infecciones de tracto urinario en el medio residencial: una serie de casos

**Dra. Cristina Jiménez Domínguez. MD. Médico de Familia**

Fundación San Diego y San Nicolás, Pozuelo de Alarcón, Madrid España

---

### Palabras clave

*Enterobacteriaceae productoras de beta-lactamasas, infección de tracto urinario recurrente, ozonoterapia, centro geriátrico, irrigación vesical, insuflación vesical*

---

### Resumen

---

La infección de tracto urinario en el medio residencial constituye la patología microbiana más prevalente. Las particularidades de su manifestación en el anciano y el uso inapropiado de antibióticos en las recurrencias han hecho que las bacterias multi-resistentes sean un reto en la búsqueda de nuevas estrategias germicidas.

Presentamos una serie de cuatro casos clínicos en los que está implicada una enterobacteria gram negativa (*Escherichia coli*) en algunos de ellos productora de beta-lactamasas. Al empleo de antibióticos convencionales según la lectura del antibiograma, con un bajo grado de evidencia de curación, se ha añadido el uso de la ozonoterapia a través de irrigaciones vesicales con agua bidestilada ozonizada y la insuflación de gas obteniendo en los 4 casos al menos la remisión de la sintomatología clínica, si es que existía y en 3 de ellos un urocultivo negativo posterior al tratamiento.

Esta terapéutica coadyuvante no ha presentado en ningún caso efectos adversos en el paciente habiendo evitado la complicación de la enfermedad o el traslado de los pacientes al medio hospitalario para el uso de antibióticos propios de aquel medio con la consiguiente posibilidad de generar nuevas resistencias en los patógenos causantes de la misma. Para avalar estos resultados serían necesarias más investigaciones sistemáticas de las propiedades germicidas mostradas por la aplicación local del ozono en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario en el medio residencial, así como de su administración sistémica por su efecto inmunomodulador frente a la infección.

---

## Keywords

Enterobacteriaceae ESBLs,  
recurrent urinary tract  
infection,  
ozone-therapy,  
nursing home,  
bladder irrigation,  
bladder insufflation.

---

## Abstract

*Urinary tract infection in nursing homes is the most prevalent microbial pathology. Particularities of its manifestation in elderly and the inappropriate use of antibiotics in recurrences is a challenge in the search for new germicidal strategies against multi-resistant bacteria.*

*We present a series of four clinical cases involving a gram-negative Enterobacterium (Escherichia coli) producing beta-lactamases in various cases. To the use of conventional antibiotics according to the reading of the antibiogram with a low degree of evidence of cure, the use of ozone therapy through bladder irrigations with ozonized bidistilled water and gas insufflation have been added, obtaining in all four cases the remission of clinical symptoms, and in three of them a negative urine culture after treatment. This adjuvant therapy has in no case presented adverse effects on any patient, having avoided the complication of the disease or the transfer of the patients to the hospital for the use of the typical antibiotics for this purposes with the consequent possibility of generating new resistance to the pathogens. To support these results, further systematic research is needed on the germicidal properties shown by the local application of ozone in the treatment of urinary tract infections in nursing homes, as well as on its systemic administration due to its immunomodulatory effect against infection.*

### **Sugerencia sobre cómo citar este artículo:**

Jiménez Domínguez, Cristina (2018). Uso de ozonoterapia en infecciones de tracto urinario en el medio residencial: una serie de casos. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 8, nº 1, pp 117-127

## Introducción y Objetivos

El incremento de las bacterias Gram-negativas, específicamente Enterobacteriaceae, multi-resistentes causantes de un gran número de infecciones de tracto urinario (ITU) tanto adquiridas en la comunidad como nosocomiales, muestra las limitadas opciones terapéuticas en su manejo<sup>(1)</sup>. La resistencia que poseen este tipo de bacterias a una primera línea<sup>(2)</sup> de agentes antibióticos<sup>(3)</sup> desde hace décadas<sup>(4,5)</sup> así como los planes nacionales<sup>(6,7)</sup> europeos,<sup>(8,9)</sup> o internacionales<sup>(10)</sup> para el uso de antibióticos, hace pensar en el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos<sup>(11)</sup> que puedan usarse como complemento para el tratamiento de estas infecciones<sup>(12)</sup>.

De forma particular las ITU en el medio residencial con la particularidad que revisten sea por su incidencia,<sup>(13,14)</sup> como por su etiopatogenia,<sup>(15)</sup> como por las resistencias creadas por la prescripción inadecuada de antibióticos<sup>(16,17)</sup> que podrían pasar al medio hospitalario<sup>(18)</sup> causando posibles bacteriemias sistémicas que podrían no ser susceptibles de ser tratadas con los antibióticos actuales,<sup>(19)</sup> son objeto de la atención epidemiológica.<sup>(20)</sup>

Algunas cepas de bacterias, mediante mutación o por transferencia horizontal de plásmidos,<sup>(21)</sup> cuentan con mecanismos de generación de resistencia a través de la producción de enzimas que inactivan los fármacos, o alterando la permeabilidad de su membrana evitando su penetración o cambiando el receptor que lo reconocería impidiendo su entrada o aumentando el flujo de salida del mismo desde el citoplasma,<sup>(22,23)</sup> por lo que se hace necesario explorar nuevas investigaciones en este campo que no fueran susceptibles de este tipo de quimio-resistencia.

Está demostrado que el ozono es una molécula gaseosa con una potente acción desinfectante que reduce experimentalmente el número de colonias que crecen bajo su atmósfera o que son irrigadas con agua ozonizada.<sup>(24,25,26)</sup> Su poder germicida se basa en el transitorio estrés oxidativo al que es sometido un microorganismo<sup>(27,28)</sup> al carecer de enzimas antioxidantes como la SOD (superóxido dismutasa), CAT (catalasa) o GPx (glutación peroxidasa).<sup>(29)</sup>

Siendo el ozono una sustancia que fisiológicamente excretan los neutrófilos como mecanismo defensivo frente a los patógenos<sup>(30, 31)</sup> y dado que además el ozono es capaz de estimular células del sistema inmune que liberarían citoquinas que favorecerían la defensa endógena frente a la infección,<sup>(32)</sup> proponemos el uso de la ozonoterapia como tratamiento coadyuvante en las infecciones del tracto urinario en el medio residencial presentando una serie de casos.

## Método y materiales

Presentamos a continuación una serie de cuatro casos de pacientes que en el medio residencial han sido tratados con ozonoterapia como tratamiento coadyuvante en el caso de ITU producidas en su mayoría por E. coli BLEE. En todos los casos se ha podido aislar el microorganismo con más de  $10^5$  UFC/mL obteniéndose el antibiograma correspondiente antes de iniciar el tratamiento antibiótico o con ozonoterapia.

Para el tratamiento con ozonoterapia se utilizó un generador de ozono médico Ozonette® fabricado por Sedecal-España. Se siguieron las indicaciones de los protocolos establecidos en la Declaración de Madrid.<sup>(33)</sup> Se comenzó con la irrigación de agua bidestilada ozonizada entre 100 mL – 150 mL con concentración de entre 30 µg/mL - 40µg/mL dos veces por semana hasta un máximo de 10 sesiones o en el caso del único varón tratado con ITU y estenosis uretral, procedimos a la insuflación transuretral de 20 dosis de 8 µg/mL 2 veces por semana con jeringa de 20 mL en el meato uretral. Posteriormente se insufló entre 50 mL y 100 mL de ozono hasta vejiga o uretra con concentraciones de entre 10µg/mL - 25µg/mL. Sólo en uno de los casos se utilizó la insuflación rectal (hasta un máximo de 15 sesiones dos veces por semana a concentración de 10µg/mL - 20µg/mL insuflando 100mL de mezcla de gas oxígeno/ozono) con la intención de potenciar el efecto inmunomodulador del ozono a través de esta vía de administración sistémica.<sup>(34)</sup> Además en todos los casos se utilizaron las recomendaciones de la Asociación Europea de Urología<sup>(35)</sup> y del consenso de la Asociación Española de Urología<sup>(36)</sup> para el tratamiento de ITU no complicadas según antibiograma con antibioterapia vía oral con grado de recomendación A en uno solo de los casos o con Nitrofurantoína®, puesto que en tres de los casos el E. coli BLEE mostró ser sensible a ella en el antibiograma con grado de recomendación B, en un ciclo de pauta corta (100 mg cada 12 h durante 5 días) o en ciclos de pauta larga (50 mg cada 6 h durante 10-15 días) a pesar de que la tasa de eliminación de bacterias con este antibiótico es baja.<sup>(37)</sup>

Para la evaluación de los resultados se recurrió a la observación de la remisión de la sintomatología clínica en los casos en que existía así como a la realización de un nuevo urocultivo que esperábamos se hubiera negativizado.

Los casos seleccionados son cuatro pacientes del centro residencial.

EHA es un varón de 92 años hipertenso, con dislipemia pero no diabético, cardiopatía isquémica con fracción de eyección (FE) conservada, fibrilación auricular (FA) permanente anticoagulado, hipertrofia benigna de próstata (HBP), posible enfermedad de Alzheimer con un GSD (Fast-Reisberg) 4 con deterioro cognitivo leve moderado, un Índice de Barthel de 40/100 que mantiene deambulación con ayuda de bastón, e incontinencia urinaria y fecal. Presentaba antecedentes de sepsis de posible origen respiratorio e ITU de repetición. Comenzó con clínica de síndrome miccional con alteración conductual con impaciencia y agresividad verbal con ideas delirantes, afebril. Se realizó urocultivo donde se evidenció E coli BLEE resistente a amoxicilina/clavulánico, ampicilina, cefotaxiam, cefuroxima, ciprofloxacino, cotrimoxazol y norfloxacino; sensible a ertapenem, fosfomicina, gentamicina, imipenem y nitrofurantoína.

MCGJ es una mujer de 93 años con antecedentes personales de hipertensión, FA anticoagulada, poliartrosis, coledocolitiasis con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) sin prótesis pancreática, fractura de fémur derecho con enclavado medular, vejiga neurógena con ITU de repetición con un Índice de Barthel de 90/100 que mantiene la deambulación con bastón, independiente para todas las actividades básicas de la vida diaria excepto supervisión en el aseo, doble continente, sin deterioro cognitivo. Presentaba sintomatología de vejiga neurógena y síndrome miccional con urocultivo E coli no BLEE solo resistente a ampicilina, norfloxacino, nitrofurantoína y cotrimoxazol.

CGC es una mujer de 80 años hipertensa, dislipémica, diabética tipo II en tratamiento con antidiabéticos orales, trasplante hepático por cirrosis hepática (por virus de la hepatitis C (VHC)) en tratamiento con ácido micofenólico, meningoencefalitis por listeria con hemiparesia residual derecha, bacteriemia por ITU por E coli, con un índice de Barthel de 30/100 mantiene bipedestación para transferencias pero se mueve con silla de ruedas, doble continente, sin deterioro cognitivo aunque con ligera disartria. Presenta ITU de repetición con clínica de síndrome miccional y dolor abdominal sin fiebre. En el urocultivo crece un E coli BLEE solo sensible a ertapenem, gentamicina, imipenem y nitrofurantoína mostrando resistencia al resto de antibióticos.

ACY es una mujer de 99 años con enfermedad de Alzheimer avanzada GDS (Fast-Reisberg) 7f, dependiente para todas las actividades básicas de la vida diaria, doble incontinente, disfagia severa, con un índice de Barthel de 0/100 con vida cama-sillón, con ITU de repetición. Presentaba hipersomnias diurnas con bajo nivel de conciencia, está afebril, sin clínica disúrica con un urocultivo donde crece E coli BLEE solo sensible a amikacina, imipenem, ertapenem, meropenem, piperacilina-tazobactam y nitrofurantoína.

Se obtuvieron los consentimientos informados por escrito a todos los pacientes, o en el caso de incapacitación el de sus familiares, para llevar a cabo la intervención terapéutica.

## Resultados

Se consiguió una remisión clínica en todos los casos presentaran o no síndrome miccional evitándose tanto el uso de antibioterapia de uso hospitalario<sup>(38)</sup> como las posibles complicaciones de una potencial bacteriemia de origen urinario.<sup>(39)</sup> En los tres casos en que existió síndrome miccional se obtuvo la remisión del mismo a partir del segundo tratamiento con irrigación e insuflación vesical o a partir del quinto tratamiento en el caso del único varón con insuflación en el meato uretral. En uno de los casos no pudo observarse la remisión del posible síndrome miccional debido al deterioro cognitivo severo de la paciente.

La negativización del urocultivo se obtuvo en tres de los cuatro casos clínicos, siendo el único caso en que el que sólo se logró una bacteriemia asintomática, quizá por la influencia del tratamiento inmunosupresor de la paciente a pesar de conseguir la remisión clínica de la ITU. La negativización del urocultivo se obtuvo 2 semanas después del último tratamiento administrado, es decir hasta en un máximo de 7 semanas después de la obtención del primer urocultivo realizado antes de iniciar el tratamiento en el caso de las mujeres y de 12 semanas en el caso del varón. En todos los urocultivos antes de iniciar el tratamiento se aisló un E coli que fue BLEE en tres de ellos.

Durante los ciclos con la ozonoterapia no se evidenció ningún efecto adverso y el tratamiento fue bien tolerado por todos los pacientes.

## Discusión

Las infecciones del tracto urinario representan el 30% de las infecciones en el medio residencial habiendo variado poco esa cifra en las últimas décadas.<sup>(40)</sup> Entre otros factores, el uso inapropiado de la antibioterapia<sup>(41)</sup> ha influido en la prevalencia en España de Enterobacteriaceae tipo Escherichia coli productoras de beta-lactamasas (BLEE) aunque aún se sitúan por debajo del 10%<sup>(42)</sup> de todas las producidas por este tipo de gram negativos.

Se entiende que la ITU es la situación clínica derivada de la invasión microbiana del aparato urinario que ha sobrepasado la capacidad de los mecanismos de defensa del huésped, que en el caso de los ancianos institucionalizados, suele ser mucho más prevalente que en la población adulta o en el domicilio dadas las condiciones de inmunosenectud de los pacientes<sup>(43)</sup> así como el posible contagio persona a persona a través de los cuidados proporcionados sin una adecuada higiene de manos. Por lo que se hace necesaria la buena práctica en este tipo de pacientes altamente vulnerables.

Además la existencia de bacteriuria asintomática<sup>(15)</sup> y de su diagnóstico no suficientemente específico a través de la tira reactiva de análisis<sup>(44)</sup> y la necesidad de instaurar tratamiento antibiótico antes de disponer de resultados microbiológicos, aparte de la variabilidad de criterios terapéuticos, aumenta el riesgo de crear resistencias antibióticas en el medio residencial. Es por ello que, no solo en el caso de Enterobacteriaceae productoras de beta-lactamasas, como en los que mayoritariamente analizamos, sino en el de ITU recurrentes, la ozonoterapia por su mecanismo al menos bacteriostático cuanto no bactericida frente al que no se han generado resistencias se puede constituir como terapéutica coadyuvante en todos los casos.

La necesidad de implementar nuevas alternativas terapéuticas, nuevos productos inmunoterápicos, instilaciones con ácido hialurónico y condroitin-sulfato o la inmunoprevención con probióticos<sup>(36)</sup> hacen que la irrigación con agua ozonizada o la insuflación con ozono se constituya en una alternativa terapéutica como se ha probado en algunos otros casos clínicos similares.<sup>(45)</sup>

Dada la facilidad para obtener el gas ozono así como la disolución en agua hacen que este procedimiento pueda ser fácilmente utilizado en el medio residencial con bajos costes. Parece que a las dosis recomendadas<sup>(33)</sup> al tiempo que preservan la potencialidad antiséptica del gas no tiene efectos colaterales adversos para el paciente. No obstante, existen estudios que demuestran su toxicidad en algunas situaciones clínicas,<sup>(46)</sup> en otros estudios in vivo se muestra el efecto protector frente al estrés oxidativo que puede ocasionar la cistitis.<sup>(47)</sup>

En otras situaciones clínicas existen evidencias científicas del beneficio de la ozonoterapia en infecciones por patógenos multiresistentes al tratamiento antibiótico<sup>(48,49)</sup> como ampliamente describe la bibliografía documentada de las variadas patologías en que se ha utilizado en las últimas décadas.<sup>(25, 29)</sup>

La fragilidad del paciente anciano institucionalizado con la elevada tasa de recurrencias en la ITU hace de la potencialidad de la ozonoterapia y de los resultados obtenidos en la pequeña serie de casos clínicos una prometedora arma terapéutica coadyuvante en el tratamiento específico de esta patología. Con su implementación estaríamos evitando la transmisión al medio hospitalario de pacientes con bacterias multiresistentes más propias del medio residencial.<sup>(18,20,40,41)</sup> Además en muchos casos el antibiograma sugiere el uso de antibioterapia propia del medio hospitalario lo cual exigiría su traslado<sup>(5)</sup> que podría generar nuevas resistencias por el uso de otros antibióticos<sup>(12,14,16,17)</sup> que exigirían en algunos casos el aislamiento del paciente.

Otra cuestión está relacionada con el modo de administración del ozono (sonda urológica o rectal) que consideramos es proporcionado para la situación clínica del paciente anciano, muchas veces en fase muy avanzada de enfermedad que, en ocasiones, genera conflictos éticos acerca de la desproporción de la terapéutica empleada.

A la vista de los resultados en las ITU en el paciente institucionalizado se hacen necesarios más estudios futuros que puedan investigar y determinar la eficacia de este tipo de terapia coadyuvante económica y fácilmente reproducible, puesto que el uso inapropiado de antibióticos en el manejo de este tipo de infección contribuye claramente a la resistencia antimicrobiana de la cual tampoco existen claros datos al respecto en este medio.

## **Conclusiones**

Dada la alta prevalencia de la ITU en el paciente anciano institucionalizado y la elevada tasa de resistencias antibióticas, se hace necesaria la búsqueda de nuevas terapéuticas para el tratamiento de esta situación clínica que eviten tanto el traslado del paciente y del patógeno que la ocasiona al hospital manejándolo en el medio residencial, como la génesis de nuevas resistencias por el uso de antibióticos del medio hospitalario.<sup>(50)</sup>

Las evidencias clínicas de la serie de casos presentadas son alentadoras en este sentido dada la elevada tasa de efectividad conseguida habiendo empleado una ozonoterapia localizada en la mayoría de los casos que podría beneficiarse del empleo de administraciones sistémicas que podrían mejorar la resolución de la etiopatogenia.

## **Agradecimientos**

La autora agradece al doctor D. Ambrosio Espinosa su apoyo en el desarrollo de este proyecto de investigación así como a las Hijas de la Caridad bajo cuya titularidad se encuentra el centro residencial donde se ha llevado a cabo. También agradece la buena disposición y eficiencia del personal de enfermería por su colaboración en la administración de la ozonoterapia..

## Referencias

1. Bader Ms, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med* 2017 129 (2): 242-258. <https://doi.org/10.1080/14728214.2017.1293650>
2. Zucconi A, Courjon J, Maruéjols C, Saintpère F, Degand N, Pandiani L, et al, Managing ESBL-producing *Enterobacteriaceae*-related urinary tract infection in primary care: a tool kit for general practitioners. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018 28 <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3229-3>
3. Chong Y, Shimoda S, Shimono N. Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of extended-spectrum B-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Genet Evol* 2018 5 (61): 185-188. <https://doi.org/10.1093/jac/dky10110>
4. Cantón R, Valverde A, Novais A, Baquero F, Coque T. Evolución y panorama actual de las BLEE. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007 25 (2) 2-10.
5. Bader MS, Hawboldt J, Brooks A. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med* 2010 122 (6): 7-15. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1246055>
6. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos 2015. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/.../plan-estrategico-antibioticos/home.htm>
7. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug resistant *Enterobacteriaceae*. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33 (5): 337.e1-337.e21.
8. EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiologic importances, version 1.0; 2013. Available from : <http://www.eucast.org/>
9. ECDC (European Center for Disease Prevention and Control). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European long-term care facilities. 2014. Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/>
10. FDA (Food and Drug Association). Complicated urinary tract infections: developing drugs for treatment. Draft guidance. February 2015. Available in <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070981.pdf>
11. Majeed A, Alarfaj S, Darouiche R, Mohajer M. An update on emerging therapies for urinary tract infections 2017; 22 (1): 53-62 <https://doi.org/10.1080/14728214.2017.1293650>
12. Padmini N, Ajilda AAK, Sivakumar N, Selvakumar G. Extended spectrum B-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: critical tools for antibiotic resistance pattern 2017; 57 (6): 460-470. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1018-9>
13. Abizanda P, Rodríguez L. Tratado de medicina geriátrica. Infecciones más prevalentes en el anciano. Elsevier 2014: 588-591.
14. González Guerrero JL. Infección urinaria en el anciano institucionalizado. En: González Guerrero JL, Pigrau Serrallach C, editores. Guía de buena práctica clínica en Geriatria. Infecciones urinarias. Lab. Zambón 2005: 75-85.



15. Gómez Busto F. Infecciones urinarias en residencias de ancianos Rev Esp Geriatr Gerontol 2007 42 (1): 39-50.
16. Loeb M, Bentley D, Bradley S, Crossley K, Garibaldi R, Grantz N, et al. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long term-care facilities: results of a consensus conference. Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22(2) 120-124.
17. Loeb M, et al. Effect of a multicenter intervention on number of antimicrobial prescriptions for suspected urinary tract infections in residents of nursing homes: cluster randomized controlled trial. Brit Med Journ 2005; 331: 669-672.
18. Rodríguez-Baño J. Importancia del tránsito de bacterias multirresistentes desde la comunidad y el ámbito sociosanitario extrahospitalario al hospital. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006 5 (5): 17-23.
19. Cabinet Office. National risk register of civil emergencies – 2015 edition. London. Cabinet Office 2015. Available from: [https://www.gov.uk/government/uploads/attachment\\_data/file/419549/20150331\\_2015-NRR-WA\\_Final.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/attachment_data/file/419549/20150331_2015-NRR-WA_Final.pdf)
20. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis 2008; 8: 156-166.
21. Webber MA, Whitehead RN, Mount M. Parallel evolutionary pathway to antibiotic resistance selected by biocide exposure. J Antimicrob Chemother 2015 70 (8): 2241-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv109>
22. Lin J, Nishino K, Roberts MC. Mechanisms of antibiotic resistance. Front Microbiol 2015; 6: 1-3.
23. Cantón R, Morosini MI, Loza E, Baquero F. Mecanismos de multirresistencia e importancia actual en microorganismos grampositivos y gramnegativos. Enferm Infecc Microbiol Clin Monogr 2006 5 (5) 3-16.
24. Martinelli M, Giovannangeli F, Rotunno S, Trombetta, Montomoli E. Water and air ozone treatment as an alternative sanitizing technology. J Prev Med Hyg 2017; 58: e48-e52.
25. Nogales CG, Lage-Marques JL, Antoniazzi JH. Comparison of the antimicrobial activity of three different concentrations of aqueous ozone on Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus and Enterococcus faecalis –in vitro study. Revista Española de Ozonoterapia 2014 4 (1): 9-15.
26. Sadatullah S, Mohamed NH, Razak FA. The antimicrobial effect of 0.1ppm ozonated water on 24hour plaque microorganisms in situ. Braz Oral Res 2012 26 (2): 126-131.
27. Bocci V. Ozone: A new medical drug. Springer, Netherland 2010.
28. Schwartz A, Martínez-Sánchez G. Ozone therapy and its Scientific Foundations. Revista Española de Ozonoterapia 212 2 (1): 121-139.
29. Schwartz Adriana et al. Manual de Ozonoterapia Clínica, Medizeus S.L., ISBN: 2017: 978-84-617-9394-5., 336.
30. Babior BM, Takeuchi C, Ruedi J, Guitierrez A, Wentworth P Jr. Investigating Antibody-catalyzed ozone generation by human neutrophils. Proc Natl Acad Sci USA 2003 100 (6) 3031-3034.
31. Białoszewski D, Bocian E, Bukowska B et al. Antimicrobial activity of ozonated water. Medial science monitor. Intern Med Journ of Exp Clin Research 2010 16 (9) 71-75.

32. Pecorelli A, Bocci V, Acquaviva A, Belmonte G, GArCi C, Virgili F, Ciccoli L, Valacchi G. NRF2 activation is involved in ozonated human serum upregulation of HO-1 in endothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013 267 (1): 30-40. <http://doi.org/10.1016/j.taap.2012.12.001>
33. ISCO3. Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia 2ª edición 2015 50 p. Disponible en <http://aepromo.org/declaracion-de-madrid-sobre-ozonoterapia-2a-edición/>.
34. Re L, Mawsouf MN, Menendez S, Leon OS, Sanchez GM, Hernandez F. Ozone therapy: clinical and basic evidence of its therapeutic potential. *Arch Med Res* 2008 39 (1): 17-26.
35. EAU (European Association of Urology). Guía clínica sobre las infecciones urológicas 2010. Disponible en [http://www.aeu.es/UserFiles/17-GUIA\\_CLINICA\\_SOBRE\\_LAS\\_INFECCIONES\\_UROLOGICAS.pdf](http://www.aeu.es/UserFiles/17-GUIA_CLINICA_SOBRE_LAS_INFECCIONES_UROLOGICAS.pdf)
36. Prieto L, Esteban M, Salinas J, Adot JM, Arlandis S, Peri L. Documento de consenso de la Asociación Española de Urología en el manejo de las infecciones del tracto urinario recurrentes no complicadas. *Actas Urol Esp* 2015 39 (6) 339-348. <http://doi.org/10.1016/j.acuro.2014.10.003>
37. Spencer RC, Moseley DJ, Greensmith MJ. Nitrofurantoin modified release versus trimethoprim or co-trimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in general practice. *J Antimicrob Chemoter* 1994 33 (A): 121-129.
38. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev* 2005 18(4): 638-656.
39. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J. Med* 2002 113(1): 55-135.
40. Beck-Sague C, Villarino E, Giulian D, Welbel S, Lalts L, Manangan LM et al. Infectious diseases and death among nursing home residents: results of surveillance in 13 nursing homes. *Infect Control Hops Epidemiol.* 1994 15 (7): 494-496.
41. Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F. et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008 14 (1) 144-153. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01850.x>
42. De Rosa FG, Pagani N, Fossati L, RAViolo S, Cometto, Cavallerio P et al. The effect of inappropriate therapy on bacteremia by ESBL-producing bacteria. *Infection* 39 (6): 555-561 <https://doi.org/10.1007/s15010-011-0201-x>
43. Eriksson I, Gustafson Y, Fagerström L, Olofsson B. Prevalence and factors associated with urinary tract infections (UTIs) in very old women. *Arch Gerontol Geriatr* 2010 50 (2): 132-135.
44. Sundvall PD, Gunnasson RK. Evaluation of dipstick analysis among elderly residents to detect bacteriuria: a cross-sectional study in 32 nursing homes. *BMC Geriatr* 2009; 9:32. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-9-32>
45. Bonforte G, Bellasi A, Riva H, Ferradini M, Arrighi E, Groppi G et al. Ozone therapy: a potential adjunct approach to lower urinary tract infection? A case series report. *G Ital Nefrol* 2013 30 (4).
46. Torossian A, Ruehlmann S, EberhartL. Pre-treatment with ozonized oxygen (O3) aggravates inflammation in septic rats. *Inflamm Res* 2004 53 (2) 122-125.

47. Tasdemir C, Tasdemir S, Vardi N, Ates B, Onal Y, Erdogan S et al. Evaluation of the effects of ozone therapy on Escherichia coli-induced cystitis in rat. *Ir J Med Sci* 2013 182 (4): 557-563. <http://doi.org/10.1007/s11845-013-0926-x>
48. Valdenassi I, Franzini M, Garbelli P, Camolese M. Oxygen-ozone activity in making factory farms antibiotic-free for prevention of antibiotic resistance. *Ozone Therapy* 2016; 1 :6274. <http://doi.org/10.4081/ozone.2016.6274>
49. Franzini M, Valdenassi L, Ionita G. First evaluations of oxygen-ozone therapy in antibiotic-resistant infections. *Ozone Therapy* 2016; 1 :5838. <http://doi.org/10.4081/ozone.2016.5838>
50. Thaden JT, Pogue JM, Kaye KS. Role of newer and re-emerging older agents in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Virulence* 2017 8 (4): 403-416.