

# EFICACIA DE LA OZONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

## EFFICACY OF OZONE THERAPY IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT. A LITERATURE REVIEW

Autora:  Noelia Castro-Sande.

(1) Enfermera y Podóloga. Máster Universitario en Deterioro de la Integridad Cutánea, Úlceras y Heridas. Área sanitaria de Ferrol. Servizo Galego de Saúde (Sergas)

Contacto (\*): [noelia.castro.sande@sergas.es](mailto:noelia.castro.sande@sergas.es)

Fecha de recepción: 08/09/2022  
Fecha de aceptación: 15/11/2022

Castro-Sande N. Eficacia de la ozonoterapia en el tratamiento del pie diabético. Revisión bibliográfica. *Enferm Dermatol.* 2022; 16(47): e01-e8. DOI: 10.5281/zenodo.7490091

### RESUMEN:

**Objetivo:** Analizar la literatura científica disponible para el tratamiento del pie diabético basado en la ozonoterapia.

**Metodología:** Revisión bibliográfica de la literatura en las bases de datos de las ciencias sociales y de la salud: MedLine (PubMed), Scopus y Web of Science (WoS). Se emplearon los siguientes descriptores en español e inglés: *ozonoterapia, heridas crónicas y pie diabético*.

**Resultados:** Se encontraron 11 artículos que cumplían con los criterios de inclusión establecidos. 9 artículos valoraron eficazmente el uso de la ozonoterapia como tratamiento de heridas crónicas de pie diabético, obteniendo efectos beneficiosos tras su aplicación como: la disminución del dolor, la aceleración en los tiempos de granulación de los tejidos, la disminución de la estancia hospitalaria, así como el control de los parámetros indicativos de procesos infecciosos. Uno de los artículos no encontró diferencias significativas entre el uso de la ozonoterapia y los tratamientos convencionales como antibióticos y otro, obtuvo efectos desfavorables tras su aplicación.

**Conclusión:** Tras analizar toda la información, se ha observado que el uso de la ozonoterapia se considera eficaz para el tratamiento de heridas crónicas de pie diabético; por ello, resulta importante continuar investigando y trabajando con protocolos estandarizados para evidenciar su grado de recomendación.

**Palabras clave:** Ozonoterapia, Pie diabético, Heridas crónicas.

### ABSTRACT:

**Objective:** To analyze the scientific literature available for the treatment of the diabetic foot based on ozone therapy.

**Methodology:** Bibliographic review of the literature in the health and social sciences databases: MedLine (PubMed), Scopus and Web of Science (WoS). The following descriptors were used in Spanish and English: ozone therapy, chronic wounds and diabetic foot.

**Results:** Eleven articles were found that met the established inclusion criteria. Nine articles effectively evaluated the use of ozone therapy as a treatment for chronic diabetic foot wounds, obtaining beneficial effects after its application, such as reduction of pain, acceleration of tissue granulation times, reduction of hospital stay, as well as control of parameters indicative of infectious processes. One of the articles did not find significant differences between the use of ozone therapy and conventional treatments such as antibiotics and another one obtained unfavorable effects after its application.

**Conclusion:** After analyzing all the information, it has been observed that the use of ozone therapy is considered effective for the treatment of chronic diabetic foot wounds; therefore, it is important to continue researching and working with standardized protocols to demonstrate its degree of recommendation.

**Keywords:** Ozone therapy, Diabetic foot, Chronic wounds.

### INTRODUCCIÓN:

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) define la Diabetes mellitus (DM) como una enfermedad crónica que se caracteriza por mantener unos niveles de glucosa elevados en sangre ( $\geq 126$  mg/dL en ayunas,  $\geq 200$  mg/dL en cualquier momento del día o  $HbA1c \geq 6,5\%$ ), resultado de la incapacidad del organismo para producir o utilizar la insulina<sup>(1)</sup>.

La DM origina importantes complicaciones en el organismo que a nivel microvascular se manifiestan afectando a los

## TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

pequeños vasos como ocurre en la retinopatía, nefropatía y neuropatía, mientras que a nivel macrovascular, puede manifestarse como ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares o insuficiencia circulatoria en los miembros inferiores<sup>(2)</sup>.

El síndrome de pie diabético (PD) es considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como: “la presencia de ulceración, infección y/o gangrena del pie asociada a la neuropatía diabética y diferentes grados de enfermedad vascular periférica, resultado de la interacción compleja de diferentes factores inducidos por la hiperglucemia mantenida<sup>(3)</sup>. Mientras que la Asociación Española de Enfermería Vascular y Heridas (AEEVH), define el PD como: “una alteración de origen neuropático debido a una hiperglucemia mantenida, en la que se produce una lesión/ulceración debido a un previo proceso traumático<sup>(4)</sup>.”

Es importante señalar que hay unanimidad para señalar que el PD es una complicación de la diabetes. Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo del PD se pueden agrupar en dos grandes grupos: factores modificables y no modificables. Los factores modificables son todos aquellos que se pueden corregir para detener el progreso de la enfermedad: descontrol metabólico, deformidades, calzado inadecuado y sobrepeso. En cambio, sobre los factores no modificables (sexo, edad, antecedentes previos de úlceras o amputación) no se puede actuar, constituyendo un riesgo añadido para el pie del paciente<sup>(5)</sup>.

Tras realizar una adecuada anamnesis y una minuciosa exploración (dermatológica, vascular, biomecánica, refleja y sensitiva), el PD se puede clasificar atendiendo a su gravedad en pie de riesgo bajo, moderado y elevado. El pie de bajo riesgo lo forman aquellos individuos portadores de la enfermedad, pero que no sufren las complicaciones de la misma. El pie de riesgo moderado aparece cuando coexistan al menos uno de los siguientes factores: nefropatía, retinopatía, alteraciones biomecánicas/estructurales del pie o malos hábitos de autocuidados. En cambio, el pie de elevado riesgo lo constituyen los pacientes diabéticos que presentan neuropatía, vasculopatía periférica y úlcera o amputación previa<sup>(6)</sup>.

El tratamiento del PD ha de ser individualizado y multidisciplinar, incluyendo un tratamiento profiláctico, centrado en la educación diabetológica y en el control glucémico, así como un tratamiento específico, orientado a la fase en la que se encuentre la lesión. La enfermería juega un papel fundamental en todas las fases del tratamiento. Entre las pautas convencionales de tratamiento para heridas se encuentra la limpieza de la úlcera, el desbridamiento, la protección del tejido perilesional, la gestión del exudado o la descarga de la zona lesionada<sup>(3)</sup>. Asimismo, el paciente con PD es susceptible a la invasión de microorganismos oportunistas, debido a que presenta un sistema inmunitario deprimido. Esta condición clínica se relaciona con un incremento de las tasas de infección que sufre el paciente con PD, pudiendo llegar a afectar tejidos profundos y, por consiguiente, comprometer la

viabilidad de la extremidad o la supervivencia del individuo.

La terapia de elección para combatir la infección del PD son los antibióticos sistémicos, aunque su eficacia se ve limitada por la existencia de isquemia, que dificulta la llegada de los antibióticos al foco séptico. Para lograr la eficacia de los antibióticos sistémicos, sería necesario administrarlos a dosis elevadas, resultando imposible en el paciente diabético por la nefropatía característica que sufre como consecuencia de su enfermedad de base. Es por ello que se requieren nuevas intervenciones para prevenir o mejorar la recuperación del paciente con PD<sup>(7,8)</sup>.

En la actualidad, emerge la ozonoterapia como una alternativa terapéutica de tratamiento de heridas crónicas, que presenta una serie de beneficios y ventajas con respecto a los tratamientos convencionales, entre ellos su poder bactericida y germicida, analgésico y antiinflamatorio o estimulador de la regeneración tisular<sup>(9)</sup>.

La ozonoterapia consiste en la aplicación de una mezcla de oxígeno (O<sub>2</sub>) al 95% y de ozono (O<sub>3</sub>) al 5% y, su finalidad en el organismo es activar el sistema antioxidante celular para mantener la homeostasis entre las reacciones de oxidación y con ello evitar desequilibrios que deriven en enfermedades<sup>(10,11)</sup>. Es importante resaltar que la ozonoterapia, tanto por vía tópica, infiltrativa y/o sistémica, es una práctica asentada en diferentes especialidades como vascular, traumatología, endocrinología, obstetricia, odontología, dermatología y oftalmología. Sin embargo, no hay protocolos definidos para el tratamiento del PD<sup>(12,13)</sup>.

Para la enfermería es fundamental tener conocimiento sobre los principales tratamientos del paciente con PD, ya que el enfermero desempeña un rol indispensable en la recuperación del paciente diabético, puesto que desarrolla y promueve continuamente actividades de educación, prevención y cuidado. El objetivo de enfermería se centra en reducir las secuelas de la enfermedad, disminuir las estancias hospitalarias y dotar al paciente de conocimientos y destrezas para que tome conciencia de su patología y colabore en su propia recuperación<sup>(14)</sup>.

Es responsabilidad de enfermería acomodar al paciente y prepararlo para la técnica, controlar los signos vitales junto con los parámetros de presión y temperatura del equipo durante la sesión, detectar y alertar de posibles complicaciones durante o tras la aplicación de la terapia, así como resolver muchas de sus dudas por tratarse de un profesional próximo al paciente<sup>(15)</sup>.

También, el profesional de enfermería, tras identificar de forma individualizada las necesidades de cada paciente diabético y elaborar un plan de cuidados adaptado intentará, a través de la aplicación de ozono en heridas, reducir las secuelas que origina la propia enfermedad (infección, dolor, mala perfusión periférica, tiempo de granulación, discapacidad), así como disminuir el número de ingresos hospitalarios

y la sobrecarga asistencial que producen este tipo de pacientes<sup>(16)</sup>. Para lograr estos objetivos es esencial conocer la técnica y la eficacia de la misma.

Por ello, este trabajo tuvo como objetivo conocer los beneficios de la ozonoterapia en heridas crónicas de PD, ya que, aunque se describen casos en los que la terapia con ozono resulta útil y beneficiosa en el PD, parece que no todos los autores están de acuerdo sobre su uso en heridas, encontrándose en la literatura controversias en cuanto a efectividad y seguridad<sup>(17)</sup>.

## METODOLOGÍA:

### Formulación de la pregunta de estudio:

Tal y como hemos observado, el paciente diabético requiere de la utilización reiterada de antibióticos para el control de las infecciones, aunque sus efectos secundarios sean devastadores principalmente para su sistema renal, dañado previamente por la diabetes. Es por ello que nos planteamos la siguiente pregunta: *¿La ozonoterapia resulta una terapia efectiva en el tratamiento de heridas crónicas de pie diabético?*

Para responder a la cuestión planteada, los objetivos del estudio son los siguientes:

- Conocer los efectos beneficiosos de la ozonoterapia en la cicatrización.
- Identificar las reacciones adversas de la ozonoterapia tras su aplicación en heridas de PD.

### Diseño de estudio y estrategia de búsqueda.

Este trabajo consiste en una revisión sistemática basada en la evidencia científica existente en la actualidad sobre en la aplicación de la ozonoterapia en heridas crónicas de PD.

Para llevarlo a cabo se consultaron 3 de las principales bases de datos electrónicas en ciencias de la salud: PubMed, Scopus y Web of Science. Para delimitar y definir la búsqueda se utilizaron los siguientes tesauros de Ciencias de la Salud, los cuales se asociaron entre sí a través de los operadores booleanos "AND" y "OR".

- Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS): "ozono", "úlceras pie diabético", "pie diabético", "neuropatías diabéticas", "polineuropatía diabética" y, "neuropatía diabética autónoma".
- Medical Subject Headings (MeSH): "Ozone therapy", "ozono", "diabetic foot", "diabetic neuropathies" y "diabetic foot ulcer".
- Lenguaje libre: "ozonoterapia en pie diabético", "tratamiento con ozono en heridas de pie diabético" y "ozono y úlceras de pie diabético".

### Criterios de inclusión:

Con la finalidad de seleccionar los artículos para responder a la pregunta de estudio planteada, se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos y casos publicados entre los años 2010 y 2020.
- Idioma de publicación: inglés o castellano.
- Artículos que recojan estudios de investigación que aborden la ozonoterapia en heridas de pie diabético.
- Ensayos clínicos o casos en humanos.

BASE DATOS	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	RESULTADOS
PubMed	"ozone" AND "diabetic foot" AND "diabetic neuropathies" AND "diabetic foot ulcer"	10
	"ozone therapy" AND "diabetic foot" AND "diabetic neuropathies" AND "diabetic foot ulcer"	10
Scopus	"Ozone" AND "diabetic foot" AND "diabetic neuropathies" AND "diabetic foot ulcer"	20
	"Ozone therapy" AND "diabetic foot" AND "Diabetic neuropathies" AND "diabetic foot ulcer"	20
Web of Science	"ozone" AND "diabetic foot" OR "diabetic neuropathies" OR "diabetic foot ulcer"	21
	"ozone therapy" AND "diabetic foot" OR "diabetic neuropathies" OR "diabetic foot ulcer"	27

Tabla I: Estrategia de búsqueda.

### Evaluación de la calidad:

Para conocer la calidad científica de la revista donde fueron publicados los artículos seleccionados, se analizaron los índices de impacto utilizando para ello Journal Citation Report (JCR) y Scimago Journal Ranking (SJR). Asimismo, para valorar críticamente los ensayos clínicos seleccionados y calcular su nivel de evidencia se utilizó la escala Critical Appraisal Skills Programme España (CASPe)<sup>(18)</sup>.

## RESULTADOS:

La estrategia de búsqueda en las bases de datos obtuvo como resultado 108 artículos, de los que se descartaron 74 publicaciones por no tratar el tema en cuestión, 20 por incumplir los criterios de inclusión establecidos y 3 por resultar inaccesibles. Finalmente, se seleccionaron 11 publicaciones para llevar a cabo la revisión.

En la **Imagen 1** se muestra el diagrama de seguimiento y selección de los estudios incluidos en este trabajo de revisión bibliográfica, siguiendo para ello la metodología PRISMA (Preferred Reporting items for Systematic reviews and Meta-analyses)<sup>(19)</sup>.

El factor de impacto medio fue de 1,93 y un nivel de calidad medio de 7,36 en la escala Caspe. En función del tipo de artículo (**Anexo I**) podemos observar que tres <sup>(8,20,21)</sup> corresponden a casos clínicos y ocho <sup>(17,22-28)</sup> a ensayos clínicos. De los ensayos clínicos, siete son ensayos clínicos aleatorizados abiertos, mientras que tan sólo uno<sup>(23)</sup> se corresponde a un ensayo clínico aleatorizado doble ciego. El número de pacientes incluidos en los artículos estaba dentro del rango 1-323 pacientes.

Las herramientas de evaluación utilizadas para conocer la efectividad de la ozonoterapia en heridas crónicas de PD fueron la clasificación de Wagner<sup>(20-23,28)</sup>, la inspección diaria de las lesiones junto con su medición en centímetros<sup>(22,23,27)</sup>, fotografías seriadas de las úlceras <sup>(23,28)</sup> y valoración del dolor a través de la escala visual analógica (EVA)<sup>(28)</sup>.

## TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Existe una amplia variedad para el parámetro tiempo, realizando valoraciones de la lesión desde diariamente<sup>(20,24,25)</sup> hasta semanal<sup>(23,26,28)</sup>, quincenal<sup>(22)</sup> o, mensualmente<sup>(8,17)</sup>. Es importante destacar, que dos de los once artículos analizados no hacen referencia a la variable tiempo, resultando complicado comparar sus resultados con otros estudios<sup>(21,27)</sup>. En cuanto a dosis y frecuencia de administración del ozono, no existe unanimidad en los once artículos analizados, difiriendo las concentraciones en función de la vía de administración o la gravedad de la lesión.

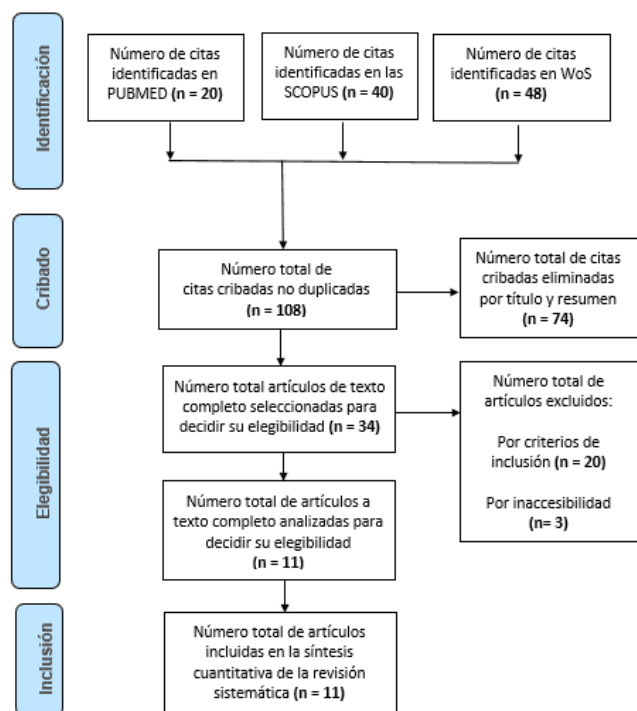


Imagen 1: Informe de resultados de la búsqueda sistemática.

Los resultados obtenidos tras la búsqueda demuestran que la ozonoterapia resulta una terapia efectiva para el tratamiento de heridas crónicas de PD, especialmente cuando se combina con antibioterapia oral (ciprofloxacina cefalexina y cotrimoxazol) y sistémica (ceftriaxona, meropenem y ciprofloxacino bulbo)<sup>(24)</sup> obteniendo tras su combinación porcentajes de curación del 86%.

La ozonoterapia proporciona efectos beneficiosos para el paciente como la disminución del tiempo de granulación de la lesión<sup>(8,22,23,26,28)</sup>, la reducción del dolor<sup>(25,28)</sup>, la desaparición del exceso de exudado y de la colonización bacteriana<sup>(8)</sup> o, la reducción de los valores leucocitarios en sangre<sup>(25)</sup>. Además, se observó que la estancia hospitalaria de los grupos que recibieron tratamiento con ozono fue inferior, obteniendo promedios de 34 días para el grupo que recibe tratamiento convencional frente a los 19 días que obtiene el grupo que recibe terapia mixta<sup>(22)</sup> o, entre 9 y 12 días para el grupo que recibe ozono intravenoso frente a los 15 y 19 días que obtiene el grupo tratado con tratamiento convencional<sup>(26)</sup>.

Es importante destacar que la necesidad de amputación o reintervención quirúrgica en los pacientes que recibieron ozonoterapia también fue mínima, describiéndose porcentajes inferiores al 10-20% de la muestra de estudio<sup>(24,17)</sup>.

Los efectos de la ozonoterapia en la cicatrización de heridas de PD han sido positivos en la mayoría de los artículos, observándose un incremento de los factores de crecimiento de la lesión<sup>(23)</sup>, así como un aumento de la granulación<sup>(21,25,27)</sup>, y una disminución del promedio de curación<sup>(17,22,26)</sup>. También, a través de la desaparición de la hinchazón e hiperemia perilesional<sup>(25)</sup>, disminución del índice leucocitario<sup>(26)</sup>, de la secreción serosa<sup>(8)</sup> o de los biomarcadores inflamatorios<sup>(17)</sup>, podemos corroborar que la ozonoterapia es una terapia eficaz para el control de la infección.

Sin embargo, un pequeño porcentaje de los artículos analizados no obtiene diferencias entre la aplicación de ozono y otros tratamientos<sup>(24)</sup>, incluso un artículo describe una serie de efectos adversos tras su aplicación<sup>(20)</sup>.

En cuanto a los efectos adversos, la mayoría de los artículos incluidos en el estudio no describen efectos adversos tras la aplicación de la ozonoterapia, tan sólo un estudio identifica un empeoramiento del estado de la herida y del paciente, apareciendo tejido necrótico y edema perilesional, así como un incremento del dolor<sup>(20)</sup>.

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo, se ha realizado una revisión bibliográfica cuyo análisis se ha centrado en 11 artículos, seleccionados tras una minuciosa búsqueda bibliográfica y, con el objetivo de conocer si la ozonoterapia resulta realmente beneficiosa en el tratamiento de heridas crónicas de PD.

De los 11 estudios seleccionados, 9 demuestran<sup>(8,17,21-26,28)</sup> la eficacia de la ozonoterapia obteniendo resultados beneficiosos tras su aplicación como son la reducción de los tiempos de cicatrización, la disminución del exudado y de la carga bacteriana de la lesión o la desaparición del dolor.

Tras los resultados observados en esta revisión, podemos comprobar que en el 81,8% de los trabajos, la ozonoterapia constituye un complemento terapéutico eficaz en el tratamiento de heridas crónicas de PD, destacando por su poder germicida y bactericida<sup>(8,30)</sup>.

Las tasas de curación fueron del 86% en sujetos que recibieron terapia mixta con ozono y antibióticos<sup>(24)</sup>. Estos resultados son superiores a los descritos en trabajos anteriores a 2010 como el de Camp et al<sup>(10)</sup>, el cual refiere una tasa de curación del 64% a los siete días de recibir tratamiento combinado de ozonoterapia y antibióticos en 25 sujetos con úlceras de PD. Asimismo, este autor pone de relevancia la toma de muestras seriadas como método evaluador de la carga bacteriana tisular, a la vez que determina la eficacia del ozono como agente antiséptico. Este estudio guarda relación con el ensayo clínico de Hu et al<sup>(28)</sup>, incluido en esta revisión, puesto que es el único autor que utiliza el cultivo como método evaluador de la eficacia del ozono. También, dentro de los efectos beneficiosos de la ozonoterapia, Martínez et al<sup>(29)</sup> en su estudio de 2005, encontraba una disminución significativa de los valores



glucémicos en el grupo tratado con ozono, estando en consonancia sus resultados con los observados en el artículo de Rivera et al<sup>(8)</sup>, incluido en esta revisión.

Gao et al<sup>(21)</sup>, describe un caso clínico de un paciente diabético con herida gangrenosa y tejido necrótico en el hallux, al que aplica ozonoterapia, previa limpieza quirúrgica del tejido lesional y revascularización de la zona afectada, obteniendo la curación completa de la lesión al mes de recibir tratamiento. En la literatura existente, Schwartz et al<sup>(13)</sup>, presenta un caso clínico que guarda similitud con el descrito por Gao et al<sup>(21)</sup>, utilizando el ozono como herramienta complementaria en el tratamiento de un PD neuroinfeccioso. Ambos estudios demuestran la necesidad de combinar el ozono con otras técnicas para obtener los efectos deseados.

En contraposición a los excelentes resultados obtenidos en los estudios de Gao et al<sup>(21)</sup> y Schwartz et al<sup>(13)</sup> en el tratamiento de heridas gangrenosas con ozonoterapia, observamos el caso clínico descrito por Uzun et al<sup>(20)</sup>, donde el autor obtiene efectos adversos en el paciente como un rápido empeoramiento del dolor, un incremento gradual del edema perilesional, así como el desarrollo de una placa necrótica sobre la lesión. Este hallazgo presenta similitudes con el caso clínico descrito en la literatura por Bladenieres et al<sup>(14)</sup>, en el cual se utiliza la ozonoterapia para tratar una resección del 5º dedo de un paciente diabético con el objetivo de mejorar la perfusión de los tejidos y prevenir posibles colonizaciones bacterianas. En este caso, el autor describe una evolución tórpida del paciente desde el inicio de la terapia, apareciendo finalmente la sepsis como complicación.

También, Mutluoglu et al<sup>(30)</sup>, describe un caso clínico de un paciente que recibe ozonoterapia como tratamiento alternativo para resolver las úlceras que presenta en ambas extremidades inferiores. Tras varias semanas de terapia y, valorado de nuevo por la evolución desfavorable de sus lesiones, se le sugiere amputación bilateral por presencia de úlceras con tejido necrótico y afectación de estructuras profundas.

Cabe mencionar que los efectos adversos que se describen de la ozonoterapia son escasos e inespecíficos, lo que hace complicado extrapolar la seguridad de la técnica. Entre ellos podemos destacar un incremento del dolor, infección, edema y eritema o necrosis<sup>(20)</sup>. En la literatura existente, Bladenieres et al<sup>(14)</sup> describe complicaciones como la aparición de escara necrótica en la lesión, exudado purulento o cianosis tras el uso de la ozonoterapia en una herida de PD.

También Revelant et al<sup>(31)</sup>, observó en su estudio, tras aplicar autohemoterapia con ozono a sus pacientes, reacciones adversas como enrojecimiento de la cara, euforia pasajera, dolor de cabeza, náuseas y vómitos, aunque en porcentajes inferiores al 3%. Asimismo, existen situaciones en las que su uso está restringido como pueden ser pacientes con déficits importantes de G-6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), embarazo, trastornos de la coagulación no controlados e inestabilidad cardiovascular<sup>(9)</sup>. Para evitar posibles complicaciones existe la necesidad de realizar una minuciosa

anamnesis del paciente y una correcta clasificación de la lesión.

La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión están de acuerdo en que la aplicación de la ozonoterapia en heridas crónicas de PD es eficaz, analizando su eficacia de manera aislada en nueve de los artículos incluidos en la revisión<sup>(8, 17, 20-24, 26, 27)</sup>. Sin embargo, cuando el ozono es combinado con antibióticos, ya sea orales (ciprofloxacina cefalexina y cotrimoxazol) o sistémicos (ceftriaxona, meropenem y ciprofloxacino)<sup>(24)</sup> y, con otras técnicas (herbeprot, VAC, desbridamiento quirúrgico y curas convencionales)<sup>(21, 23, 25, 27, 28)</sup>, se potencia la eficacia del mismo, obteniendo mejores resultados<sup>(21, 24, 25, 27, 28)</sup>. Es por este motivo por el que se necesitan nuevos estudios que comparen la ozonoterapia combinada con otras terapias.

Dentro de las limitaciones que nos hemos encontrado resaltamos el escaso número de artículos disponibles con las tres variables de estudio (ozono, úlceras y PD) y, dentro de los once artículos seleccionados, tres no cuentan con una muestra suficientemente representativa<sup>(28, 20, 21)</sup>, debiendo valorar sus resultados con cautela dado la poca evidencia científica que proporciona este tipo de estudios<sup>(32)</sup>.

Tras la revisión, se detectó la carencia de protocolos estandarizados en cuanto a tiempo, dosis, frecuencia y escalas de valoración de las lesiones, así como criterios de evaluación de la terapia, lo que dificulta la comparación de resultados por no provenir de pautas de aplicación homogéneas.

En conclusión, la ozonoterapia surge en la corriente de nuevas terapias para el abordaje de heridas de evolución tórpida y recidivante, suponiendo una herramienta con resultados prometedores para el restablecimiento de la integridad cutánea, la reducción de secuelas incapacitantes o para la reducción de gastos por estancias hospitalarias y consecuencias de abordajes fallidos como las amputaciones.

El enfermero, dentro del equipo multidisciplinar, desarrolla una función asistencial, encargándose del asesoramiento y la realización de cuidados, una función docente proporcionando información y conocimientos para fomentar el autocuidado y la prevención de úlceras y, una función gestora, velando por un uso racional y eficiente de los recursos materiales disponibles para el tratamiento de heridas crónicas.

La elevada demanda asistencial que generan los pacientes con PD, la complejidad de sus lesiones y el afán indagador de la enfermería para mejorar sus cuidados, lleva a sus profesionales a investigar nuevas alternativas terapéuticas. Para ello, resulta fundamental conocer en profundidad los tratamientos, así como su funcionamiento, limitaciones y reacciones adversas, de modo que se minimicen los efectos adversos o, en su caso, se prevengan, facilitando una técnica segura y eficaz<sup>(33, 34)</sup>. Resulta esencial para el mundo de la enfermería la implicación de sus profesionales en la generación de nuevos conocimientos sobre la ozonoterapia como alternativa terapéutica de heridas de PD, así como en la

## TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

elaboración de protocolos estandarizados y consensuados, puesto que a través de la práctica asistencial se logra obtener una mejor calidad de los cuidados, una mayor efectividad, eficiencia y seguridad de la técnica.

### CONCLUSIÓN:

En esta revisión bibliográfica sobre el análisis de la eficacia y seguridad de la ozonoterapia para el abordaje de heridas crónicas de PD permite concluir que:

1. La ozonoterapia es una técnica efectiva, tanto en tiempo como en curación de heridas crónicas de PD.
2. La ozonoterapia se define como una técnica segura, aunque requiere una evaluación y seguimiento constante.
3. Los efectos descritos de la ozonoterapia han sido escasos, encontrándose entre ellos un incremento del dolor, aumento del edema y eritema perilesional o necrosis.
4. La ozonoterapia es una herramienta alternativa o coadyuvante para el tratamiento de heridas crónicas de PD, ya que a través de su uso se reducen las secuelas de la enfermedad y los ingresos hospitalarios, a la vez que se disminuye la sobrecarga asistencial.
5. No existe consenso en cuanto a protocolos para la aplicación de la ozonoterapia en heridas crónicas de PD, siendo necesario más investigación al respecto.

### CONFLICTOS DE INTERÉS:

La autora manifiesta no tener conflictos de interés.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(Suppl 1):S4-S6. doi: 10.2337/dc19-Srev01
2. Grupo de Estudio de la OMS sobre Prevención y Protección de la Diabetes Mellitus. Prevención de la Diabetes Mellitus. Informe técnico nº 844. [Internet]. Ginebra (Suiza): OMS; 1994. p. 81.
3. International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot & Practical and Specific Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot. [Internet]. WGDF; 2019.
4. Asociación Española de Enfermería Vasculare y Heridas (AEEVH). Guía de práctica clínica: Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético. [Internet]. Sevilla: AEEVH; 2017.
5. Beneit Montesinos JV, (editor). El síndrome de "Pie Diabético": El modelo de la Clínica Podológica de la Universidad Complutense de Madrid. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010.
6. Blanes JI, Clará A, Lozano F, Alcalá D, Doiz E, Merino R, et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento de las infecciones de pie diabético. *Angiología*. [Internet]. 2012;64(1):31-59. doi:10.1016/j.angio.2011.11.001
7. Rosendo-Fernández JM, Pérez-Zaragoza MC. Guía Práctica de Úlceras de Pie Diabético [Guía Práctica nº3] Santiago de Compostela (A Coruña): Xunta de Galicia. Consellería de Sanidad. Servicio Gallego de Salud; 2016.
8. Rivera Soto AM, Peredo Llaguno A, Weber Chuliá N. Pie diabético. Tratamiento médico multidisciplinar y Ozonoterapia. *Revista Española de Ozonoterapia*. [Internet]. 2018;8(1):186-96.
9. Schwartz A. Manual de Ozonoterapia Clínica. 1ª ed. Madrid: Medizeus Soluciones Médicas; 2017.
10. Camp A, Faulí A, Gallego R, Viel B; 2007. Nuevas tecnologías aplicadas en Pie Diabético. *Ozonoterapia*. [Comunicación póster]. Valencia: Unidad de Pie diabético, Hospital Virgen del Consuelo; 2007. [Internet]
11. Schwartz Tapia A, Martínez-Sánchez G. La ozonoterapia y su fundamentación científica. *Revista Española de Ozonoterapia*. [Internet]. 2012; 2(1):163-98.
12. Martínez-Sánchez G. La ozonoterapia gana evidencias científicas en el campo clínico. *Rev Cubana Farm [SciELO]*. 2013; 47(1):1-4.
13. Schwartz A, Rivera HG, Talbott B. Ozonoterapia en el tratamiento del pie diabético neuroinfeccioso. Reporte de caso. *Ozone Therapy Global Journal*. [Internet]. 2019; 9(1):125-33.
14. Bladinieres-Camara J Eduardo, Uhthoff-Brit Sergio, Alcalá-Duran Rodrigo, Anaya-Prado Roberto, Lara-Ramírez Edgar E. Pie diabético neuroisquémico tratado con ozonoterapia. Consecuencias del tratamiento. *Cir Gen [SciELO]*. 2015; 37(1-2): 44-8.
15. Blasco Gil S. Consulta de enfermería para la valoración de pie diabético. Una oportunidad de mejora. *Metas Enferm*. [Internet]. 2015; 18(2):6-12.
16. De Souza MA, Coelho MM, Bezerra AK, Fernandes AF, De Holanda VR. Grupo de Estudos em Enfermagem na Promoção da Saúde. Intervenções de enfermagem utilizadas para prevenção do pé diabético. *Evidentia [Internet]*. 2013; 10(42).
17. Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, Aliyoldashi MH, Moghadam SJ, Khorvash F, Jafari NJ, Shirvani S, Khalili N. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(1):822-825. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.060
18. Cabello J.B. Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.5-8.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
20. Uzun G, Mutluoğlu M, Karagöz H, Memiş A, Karabacak E, Ay H. Pitfalls of Intralesional Ozone Injection in Diabetic Foot Ulcers: A Case Study. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2014; 4(4):81-3. doi: 10.1016/j.jccw.2014.01.0013.
21. Gao L, Li T, Wang S, Wang J. Comprehensive treatment of diabetic hallux gangrene with lower extremity vascular disease: A case report. *J Int Med Res*. 2019; 47(12): 6374-84. doi: 10.1177/0300060519886993.

22. Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, Harman-Boehm I. Efficacy of ozone-oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13(12):1255-60. doi: 10.1089/dia.2011.0018
23. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 2014:273475. doi: 10.1155/2014/273475
24. Álvarez H, Hernández C, Arpajón J, Arpajón Y, Gálvez JR et al. Beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfeccioso. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc [SciELO].* 2014; 15(1):12-21.
25. Rosul MV, Patskan BM. Ozone therapy effectiveness in patients with ulcerous lesions due to diabetes mellitus. *Wiad Lek.* 2016; 69(1):7-9. [PubMed]
26. Karatieieva S, Makarova O, Yurkiv O, Semenenko S, Bezova M. Treatment of pyoinflammatory complications with individually selected ozone dose in patients with diabetes. *Georgian Med News.* 2018; (Issue):91-4. [PubMed]
27. Fabelo A, Figueroa A, Valdés C, Pérez D, Álvarez A. Evolución de las úlceras de pie diabético con el tratamiento mixto de Heberprot-P® y ozonoterapia. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc [SciELO].* 2019;20(1):e378.
28. Hu X, Ni Y, Lian W, Kang L, Jiang J, Li M. Combination of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure and ozone water flushing for treatment of diabetic foot ulcers. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2020; 40: 290–5. doi: 10.1007/s13410-019-00769-4.
29. Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jailil E, Alvarez H, Fernández-Montequín JI, León OS. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol.* 2005; 523(1-3):151-61. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.08.020.
30. Mutluoglu M, Karabacak E, Karagöz H, Uzun G, Ay H. Topical ozone and chronic wounds: improper use of therapeutic tools may delay wound healing. *N Am J Med Sci.* 2012;4(11):615-6. doi: 10.4103/1947-2714.103342.
31. Revclant V, Martínez A, García D, Lobo I. Indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos de la autohemoterapia con ozono. *Acta Bioclínica.* [Internet]. 2016; 6(11):60-74.
32. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chilena de Infectol. [SciELO].* 2012;31(6):705-18.
33. Jiménez L. Tratamiento de úlceras de pie diabético. Revisión. *Rev Int Cien Podol.* 2017;11(2):137-47. doi: 10.5209/RICP.56030
34. Kindelán L, Cordies B, Miranda MJ. Buenas prácticas clínicas de enfermería en la aplicación de ozonoterapia en pacientes con afecciones crónicas. *Rev Cub Enf. [SciELO].* 2016;32(4):1-11.

ANEXO I: Estudios seleccionados.

Autores / Año / Nivel evidencia / Facto impacto	Población de estudio / tamaño muestra	Finalidad y variables de estudio	Herramientas de evaluación	Resultados significativos y conclusiones
Wainstein J et al (2011) Nivel de evidencia: 11 Factor de impacto: 4,488	Ensayo clínico. aleatorizado, doble ciego. n=61 pacientes. G° 1: (n=32). Tratamiento con ozono. Sesiones 4 veces/semana durante 4 semanas y después 2 veces/semana hasta la semana 12. G° 2: (n=29). Placebo. Tratamiento convencional	ozonoterapia no invasiva en úlceras de pie diabético. Tamaño de la herida, proporción de cierre de la herida.	Revisión de las heridas en las semanas 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24. Clasificación de Wagner.	34 sujetos terminaron el estudio (G°1 n=16, G°2 n=18). Wagner 2,3,4. La curación de las heridas fue en el grupo con ozono, 81%, frente al 44% del grupo placebo. El cierre total de la herida fue del 100% en el grupo tratado con ozono, frente al grupo de tratamiento placebo (50%).
Zhang J et al. (2014) Nivel de evidencia: 8 Factor de impacto: 4,868	Ensayo clínico aleatorizado n=50 pacientes. G°1: (n=25) Tratamiento diario con ozonoterapia durante 20 días. G°2: (n=25). Tratamiento convencional con desbridamiento + cura con apósitos cada dos días.	Conocer la efectividad de la ozonoterapia aplicada tópicamente sobre lesiones de pies diabéticos. Factores de crecimiento y tamaño de la herida.	Evaluación al inicio, a los 11 días y a los 20 días. Wagner. Fotografía a 20-30 cm de la lesión con la misma luz. Luego trazado sobre papel cuadrículado para conocer longitud, anchura, profundidad. También fueron evaluados parámetros como presencia de infección, necesidad de desbridamiento y progresión de la herida.	Clasificación Wagner entre 2- 4. Al cabo de 20 días la tasa de reducción/curación de la lesión fue significativamente más alta en el grupo control (92%), frente al grupo con tratamiento convencional (64%). Se observaron mayor número de factores de crecimiento en las lesiones de los pacientes tratados con ozono.
Álvarez H et al. (2014) Nivel de evidencia: 7 Factor de impacto: 0,090	Ensayo clínico aleatorizado n=150 pacientes. G°1: (n=50). Tratado sólo con ozono durante 21 días (vía tópica y sistémica). G°2: (n=50). Tratado sólo con antibióticos (oral y sistémicos). G°3 (n=50). Tratados con ozono y antibiótico.	Valorar la eficacia del ozono como tratamiento del pie diabético neuroinfeccioso. Mejora del estado de la lesión, tiempo de estancia hospitalaria y reacciones adversas.	Inspección diaria de las lesiones.	Se redujo significativamente la estancia hospitalaria en pacientes con tratamiento mixto. También disminuyó el porcentaje de amputación (9%). La mejoría de las lesiones en el grupo que recibió tratamiento combinado fue del 86%, no existiendo apenas diferencia frente al grupo tratado sólo ozono (84%), frente al 60% del grupo tratado con antibiótico.
Uzun G et al. (2014) Nivel de evidencia: 5 Factor de impacto: 0,207	Caso clínico. Aplicación de ozono (autohemoterapia mayor durante 7 días consecutivos), luego se realizó una inyección intralesional con ozono.	Conocer la eficacia de la ozonoterapia en el tratamiento de un pie con gangrena. Dolor, analfítica.	Medición diaria en centímetros durante siete días de tratamiento.	Al segundo día de la inyección intralesional, el paciente refirió empeoramiento del dolor y se observó enrojecimiento alrededor de la lesión. Al cabo de dos días el pie desarrolló una herida necrótica y edematosa. Resulta fundamental tener formación en ozonoterapia antes de tratar con ozono.

# TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Autores / Año / Nivel evidencia / Facto impacto	Población de estudio / tamaño muestra	Finalidad y variables de estudio	Herramientas de evaluación	Resultados significativos y conclusiones
Rosul M et al. (2016) Nivel de evidencia: 8 Factor de impacto: 0	Ensayo clínico aleatorizado n= 47 pacientes G°1: (n=24). Tratamiento convencional. G°2: (n=23). Tratamiento con ozono+ terapia convencional. Sesiones diarias durante 12-14 días.	Conocer la efectividad de la ozonoterapia en pacientes con pie diabético. Hipermia, regeneración, granulación, epitelización, ceruloplasmina, catalasa y mono aldehído.	Clasificación de Wagner. Diaria.	El G° tratado con ozono padeció menor dolor y tumefacción. Se redujo la estancia hospitalaria. Los pacientes tratados con ozono manifestaron la desaparición de la sensación de sed y poliuria. El grupo tratado con ozono y terapia convencional obtuvo mejores resultados (reducción de la hinchazón e hiperemia, rechazo de tejidos necróticos, granulación de tejidos y comienzo de la epitelización) en menos días.
Karatieieva S et al. (2018) Nivel de evidencia: 7 Factor de impacto: 0,22	Ensayo clínico aleatorizado n=124 pacientes. G°1: (n=53). Ozono intravenoso. G°2: (n=71). Tratamiento convencional.	Mejorar el manejo del proceso inflamatorio del paciente diabético con dosis de ozono adaptada individualmente. Dolor, regresión del edema, hiperemia, índice leucocitario, promedio de estancia hospitalaria.	Cese del foco purulento-necrótico, desarrollo del tejido de granulación y el inicio de la epitelización. Evaluación al tercer día, sexto día y catorceavo día.	El tiempo medio de curación fue inferior en el G° tratado con ozono. El grupo tratado con ozono tuvo un promedio de granulación de sus heridas de 3-9 días, frente a los 10-17 días del grupo tratado con terapia convencional. También se observó menor estancia hospitalaria en el grupo ozono (9-12 días), en relación a los 15-19 días del grupo control. El valor del índice leucocitario de intoxicación en el grupo principal disminuyó considerablemente (desde 3,6 hasta 1,8), sin embargo, en el grupo control descendió más lentamente (3,6 y 2,6).
Fabelo A et al. (2018) Nivel de evidencia: 7 Factor de impacto: 0,090	Ensayo clínico aleatorizado n=323 pacientes. G°1. Tratamiento tópico diario (de lunes a viernes) con ozono durante dos semanas. G°2. Tratamiento con herbeptrot. Administración intralesional 3 veces/semana. G°3. Tratamiento mixto (ozono y herbeptrot) 3 veces/semana.	Determinar la evolución de las úlceras de pie diabético con tratamiento mixto Herbeptrot y ozonoterapia. Tiempo medio de granulación.	Se utilizó el porcentaje de granulación considerando una respuesta buena (>75% del área total lesionada), regular (entre 50-75%) y mala <50%).	El tiempo de granulación de los diferentes tratamientos fue de 2 a 4 en los pacientes que recibieron terapia mixta (55,6%) y terapia con herbeptrot (46,2%). Sin embargo, los pacientes tratados sólo con ozono tuvieron granulación a partir de las 4 semanas y sólo el 60,4% de ellos. La estancia hospitalaria de los pacientes que recibieron terapia mixta es de 11 a 21 días (69,2%) de ellos, el 51% de los pacientes tratados con ozono y herbeptrot tienen un promedio de más de 21 días de ingreso (el 51% y 55,9% respectivamente). El tiempo de duración de los tratamientos fue variable. El G°1 aplicó ozono diariamente durante 2 semanas, el G° 2 administró herbeptrot 3 veces/semana durante 8 semanas y, el G° 3 combinó ozono y herbeptrot simultáneamente durante 3 veces/ semana, pero, no determinó el tiempo.
Rivera AM et al. (2018) Nivel de evidencia: 6 Factor de impacto: 0	Caso clínico n=4. Tratamiento con ozono 1 vez/semana durante 8 semanas.	Valorar la eficacia del ozono como tratamiento coadyuvante en úlceras de pie diabético. Índice glucosa, diámetro de la herida, secreción serosa, dolor.	Registro al inicio, a la semana 4 y 8. Signos vitales, observación de la herida, presencia de edema (Godet +), pulsos periféricos, determinación fuerza muscular (Escala de Daniels), arcos de movilidad de tobillo, clasificación de Wagner y exploración neurológica con monofilamento de Semmes Weinstein.	Se redujo significativamente los niveles de glucemia en todos los casos. Se observó disminución del diámetro de la herida, así como de la secreción serosa
Izadi M et al. (2019) Nivel de evidencia: 9 Factor de impacto: 1,94	Ensayo clínico aleatorizado n=200 pacientes. G°1: (n=100). Ozono. Edad media 59,03. G°2: (n=100). Cuidados rutinarios. Edad media 53,5 Sesiones de 2 veces a la semana (local o sistémico) durante un tiempo medio de 69,44 días y cada 12 horas tópico sobre herida.	Identificar la eficacia y seguridad de ozono en las úlceras de pie diabético. Tamaño de la herida, grado de la herida, tiempo de curación, azúcar en sangre en ayunas y biomarcador inflamatorio (al inicio y al final).	Dos mediciones: al inicio y dos meses después del tratamiento. Escala de Wagner (G° de la herida) y medición de la superficie con regla milimetrada (largo y ancho).	El tiempo medio de curación fue significativamente inferior en el G° de ozono (69,4 días), mientras en el grupo con cuidados rutinarios fue superior a 180 días. La tasa de amputación fue mayor en el grupo tratado con cuidados rutinarios (57% frente al 19%). Al finalizar el tratamiento en el G° control el biomarcador inflamatorio está aumentando mientras en el G° ozono descienden todas las variables.
Hu X et al. (2019) Nivel de evidencia: 7 Factor de impacto: 0,557	Ensayo clínico aleatorizado. n=136 pacientes. G°1. (n=68). G° VAC. G°2: (n=68). G° combinado (agua ozonizada).	Investigar la eficacia de la terapia de presión negativa, previa limpieza de la herida con agua ozonizada. Dolor, cantidad bacteriana, tamaño de la herida, recurrencia o amputación tras tratamiento.	Clasificación de Wagner. Evaluación de la herida en 1, 2, 3 semanas y al mes de tratamiento por fotografía. Escala EVA para valorar el dolor. Cultivo para evaluar la cantidad bacteriana en el I echo de la lesión (antes del tratamiento, a las 2 semanas de tratamiento y tras la finalización de la terapia). Seguimiento durante 1 año para evaluar tasa de recurrencia o amputación.	La superficie de la lesión fue significativamente menor en el G° combinado al cabo de 2 y 3 semanas. Se observó una reducción del dolor en el G° combinado. La tasa de eliminación de bacterias al cabo de 2 semanas es del 89% en el grupo combinado frente al 77,3 % en el grupo con VAC. No se observaron diferencias después del tratamiento en ambos grupos.
Gao L et al. (2019) Nivel de evidencia: 5 Factor de impacto: 0,498	Caso clínico. Aplicación de ozonoterapia tras retirada de tejido necrótico con desbridamiento quirúrgico. 30 µg/mL durante 20 minutos los dos primeros días. Luego incremento de 5 µg/mL gradualmente hasta resolución.	Conocer la eficacia del ozono en una herida de pie diabético con infección aguda, gangrena e Isquemia Analítica, técnicas de imagen y prueba ósea.	Revisión de la herida tras aplicar ozonoterapia.	Se observó aceleración en la granulación de la herida gangrenosa situada en el hallux tras la cirugía y revascularización, así como limpieza y crecimiento del lecho de la úlcera tras la aplicación de ozono. La lesión cicatrizó totalmente al mes.

EVA: Escala Visual Analógica; G°: grupo; n= número de personas incluidas en el estudio; VAC: Vacuum Assisted Closure.