

Beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfeccioso

Advantages of the ozone therapy in neuro-infective diabetic foot patients

Dr. Héctor Álvarez Duarte,^I Lic. José Hernández Carretero,^I MSc. Yunier Arpajón Peña,^{II} MSc. Jesús Ramón Gálvez Valcárcel,^I Dr. Daniel Reynaldo Concepción^I, Lic. Vilma G. Jay Carbonell^{III}

^I Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana, Cuba.

^{II} Facultad de Estomatología "Raúl González Sánchez". La Habana, Cuba.

^{III} Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Salvador Allende". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el ozono es una variedad alotrópica del oxígeno con mayor poder antioxidante, lo que le confiere propiedades bactericidas y fungicidas, por tanto, lo hace útil en el tratamiento local de heridas o lesiones infectadas.

Objetivo: valorar los beneficios de la intervención con ozono en pacientes diabéticos tipo 2 que padecen pie diabético neuroinfeccioso.

Métodos: estudio experimental de intervención en pacientes diabéticos de tipo 2 ingresados en el Instituto de Angiología y Cirugía Vascular y diagnosticados con pie diabético neuroinfeccioso. La muestra estuvo conformada por 150 pacientes, divididos en tres grupos: grupo I: tratado solamente con ozono, grupo II: tratado solamente con antibióticos, y grupo III: tratado con la combinación de ambas terapéuticas. La aplicación del ozono se llevó a cabo localmente en la zona afectada y de forma sistémica por vía rectal.

Resultados: la frecuencias de mejoría de las lesiones superó el 75 %, mayor en los que recibieron el tratamiento combinado (86 %) los que no se diferenciaron de aquellos que recibieron ozono solamente (84 %). Las amputaciones mayores de miembros inferiores no superaron el 9 % y la estadía hospitalaria media de quienes recibieron solo antibióticos (35 días) no se diferenció de los que fueron tratados con ozono.

Conclusiones: la ozonoterapia resulta beneficiosa como una variante terapéutica o como adyuvante de la antibioticoterapia en pacientes diabéticos de tipo 2 con pie diabético neuroinfeccioso.

Palabras clave: ozonoterapia, diabetes mellitus, pie diabético, antibioticoterapia.

ABSTRACT

Introduction: ozone is an allotropic variety of the oxygen with the greatest antioxidant power, which provides it with bactericidal and fungicidal properties, and makes it useful in the local treatment of wounded or infected lesions.

Objective: to evaluate the advantages of the ozone therapy in type 2 diabetic patients with neuro-infectious diabetic foot.

Methods: an intervention-type experimental study of type 2 diabetic patients admitted to the Institute of Angiology and Vascular Surgery and diagnosed with neuro-infectious diabetic foot. The sample was made up of 150 patients, randomly divided into three treatment groups: Group I treated only with ozone, Group II treated only with antibiotics, and Group III treated with the combination of both therapies. Ozone was locally applied in the affected area and systematically through the rectum.

Results: the frequency of improvement of the lesions exceeded 75 %, higher in those who received the combined treatment (86 %) and not significantly different from that of those patients treated only with ozone (84 %). Major amputations of lower limbs did not exceed 9 % and the average stay at hospital of the patients under antibiotic treatment (35 days) did not significantly differ from that of those treated only with ozone.

Conclusions: ozone therapy is beneficial as a therapeutic variant or as adjuvant to the antibiotic therapy in type 2 diabetic patients with neuro-infectious diabetic foot.

Keywords: ozone therapy, diabetes mellitus, diabetic foot, antibiotic therapy.

INTRODUCCIÓN

El ozono (O₃) es una variedad alotrópica del oxígeno, cuya existencia fue registrada en 1785 por el químico holandés *Mak Van Marumom* sobre la base de su olor característico, pero no fue hasta 1840 en que el químico alemán *C. F. Schönbein* lo sintetiza e identifica por vez primera. Este gas se obtiene a partir del oxígeno puro mediante una descarga eléctrica silente y se alcanzan concentraciones entre 0,05-5 % por volumen con un tiempo de vida media de 45 min a 20 °C. Tiene un poder oxigenante mayor que el dióxígeno (O₂) y reacciona con los compuestos orgánicos de forma mucho mas selectiva.¹

La ozonoterapia sistémica se aplica empíricamente en humanos desde hace más de 40 años y una variedad de enfermedades, no relacionadas entre sí, se tratan con O₃ con buenos resultados pero con desconocimiento de los mecanismos de acción y sin la conducción de ensayos clínicos de forma controlada.²⁻⁵

En Cuba, en el Laboratorio de Ozono del Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC), desde 1974 se comenzaron a realizar investigaciones fundamentales para la utilización del O₃ en el campo de la química y fueron el basamento científico para la aplicación de la ozonoterapia en el país. Así, en

noviembre de 1986, se crea la primera sala experimental de ozonoterapia en el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascul ar (INACV), en colaboración con el Laboratorio de Ozono del CNIC, hoy Centro de Investigaciones del Ozono. Todo ello permitió el tratamiento de varias enfermedades de importancia social con un enfoque clínico-investigativo muy estrechamente ligado a los trabajos experimentales de laboratorio, con resultados muy satisfactorios.^{6,7}

El efecto bactericida y fungicida del O₃ se conoce desde principios de siglo xx, propiedad que lo hace útil en el tratamiento local de heridas o lesiones infectadas, en dermatosis, en eczemas purulentos, úlceras, entre otras.^{8,9} Además, se utiliza en el tratamiento de las hepatitis virales crónicas.¹⁰

Los resultados de estudios preclínicos, con dosis recomendadas en diversas investigaciones, demuestran que el O₃ no tiene efecto genotóxico, ni toxicológico en general. Además, no se han informado reacciones adversas, por lo que no ofrece riesgo para la seguridad del paciente. Actualmente se reconoce que un estrés oxidativo moderado induce una defensa antioxidante enzimática, lo que permite señalar al preconditionamiento oxidativo como mecanismo capaz de explicar las acciones farmacológicas del O₃ en aquellas enfermedades mediadas por especies reactivas del oxígeno.¹¹⁻¹⁴

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad que está asociada a factores genéticos e inmunológicos, pero además, se ha observado a nivel experimental la incidencia de las especies reactivas del oxígeno en la destrucción de las células β pancreáticas y en las complicaciones micro- y macrovasculares. En las etapas finales del proceso diabético puede producirse una afectación extensa de prácticamente todos los sistemas orgánicos, que se caracteriza por: 1) una microangiopatía con engrosamiento de la membrana basal de los capilares sanguíneos, 2) una microangiopatía con aterosclerosis acelerada, 3) una neuropatía que afecta los sistemas nerviosos periféricos y vegetativo, y 4) una alteración neuromuscular con atrofia muscular importante; por lo que la DM es una de las causas más frecuentes de enfermedad de los nervios periféricos y el O₃ por sus importantes propiedades, es útil particularmente en esta entidad nosológica.

Por otro lado, el O₃ es un modulador de la respuesta biológica, de ahí que en pacientes sometidos a tratamiento con este compuesto, se aprecia una tendencia hacia la normalización en las concentraciones de glucosa y otros metabolitos sanguíneos.¹⁵⁻¹⁷

Por todo lo antes expuesto y por la importancia del tema, es propósito de esta investigación, valorar los beneficios de la intervención con O₃ en pacientes diabéticos tipo 2 que padecen pie diabético neuroinfectioso.

MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental de intervención en una muestra de 150 pacientes diabéticos de tipo 2 con el criterio diagnóstico de pie diabético neuroinfectioso, sin distinción de sexos y mayores de 40 años, ingresados en el Servicio de Angiopatía Diabética del Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascul ar. A todos los pacientes se les pidió su consentimiento informado y se respetó la identidad de cada caso. Este estudio fue aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética del instituto.

Los pacientes fueron distribuidos en uno de los tres grupos siguientes:

Grupo I (n= 50): pacientes que recibieron ozonoterapia por 21 días. El O₃ se aplicó localmente mediante bolsas plásticas (concentración de 40-50 mgL⁻¹ de un volumen de O₃ dependiendo del tamaño del pie) hasta su llenado y sistémicamente mediante la insuflación rectal (150 mL a una concentración de 30-40 mgL⁻¹).

Grupo II (n= 50): pacientes que recibieron antibioticoterapia oral (ciprofloxacina 250 mg, cefalexina 500 mg y cotrimoxazol 480 mg) y sistémica (ceftriazona 1g, metronidazol 0,5 %, cefotaxima 1g, meropenem 1g, ciprofloxacino bulbo 200 mg).

Grupo III (n= 50): pacientes que recibieron ozonoterapia por 21 días y antibioticoterapia en todas las variantes expuestas en los grupos I y II.

Para valorar los beneficios de la ozonoterapia se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

1. Criterios clínicos tomados como favorables o desfavorables. Los criterios favorables incluyeron los siguientes aspectos:

- Mejora del estado de la lesión diagnosticada;
- no hubo necesidad de realizar un injerto de piel;
- se apreció que al final del estudio las lesiones fueron más pequeñas que cuando se observaron en estado aséptico, con bordes de epitelización y buen tejido de granulación; o
- se apreció que al final de la investigación, las lesiones estaban completamente cicatrizadas, y
- no hubo realización de amputaciones mayores de miembros inferiores.

2. Tiempo de estadía hospitalaria: promedio de días de hospitalización de los pacientes.

3. Reacciones adversas presentadas: las manifestaciones clínicas propias de reacciones secundarias se valoraron por el médico y se anotaron en la planilla de recolección de datos.

Se establecieron como criterios de exclusión: pacientes que presentaran estado séptico severo, hepatopatía, nefropatía, hipersensibilidad al O₃ o a los antibióticos y mujeres en estado de gestación.

Para el análisis estadístico se conformó una base de datos con toda la información obtenida. Se confeccionaron tablas de contingencias con las variables cualitativas, expresadas como frecuencias y para los análisis del grado de relación existente entre estas se utilizó el estadígrafo *ji*-cuadrada (χ^2). Todos los datos fueron procesados a través de los programas Microsoft Excel sobre Windows 2003 y *Statistical Package of Social Sciences* en su versión 15 (SPSS-15). En todos los casos se calcularon los intervalos de confianzas (IC) para proporciones de muestras independientes con un nivel de significación de $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

La evaluación de los pacientes según el tipo de tratamiento fue favorable en más de 75 % (tabla 1). Se encontró un elevado porcentaje de pacientes curados en cada uno de los grupos estudiados, con mayor relevancia (84 %) en el grupo III, donde se combinaron las dos terapéuticas. En este grupo no hubo diferencias significativas ($\chi^2 = 21,36$; $p = 0,71$; IC: 0,65-0,82) respecto al grupo donde se utilizó el O₃ solo.

Tabla 1. Frecuencias de evolución de los pacientes según mejoría de las lesiones por grupos de estudio

Evolución	Grupos						Total	
	Antibiótico		Ozono		Antibiótico + ozono			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Favorable	30	60,0	42	84,0	43	86,0	115	76,7
Desfavorable	20	40,0	8	16,0	7	14,0	35	23,3
Total	50	100,0	50	100,0	50	100,0	150	100,0

El 23 % (n= 36) de los pacientes, no lograron culminar el estudio, ya fuera por extensión o progresión de la lesión o porque necesitaron otro tipos de tratamientos que no tenían relación con los empleados en este estudio. Las frecuencias de progresión o extensión de la lesión se observaron en cantidades similares en los tres grupos y superiores a las que caracterizaron a los que requirieron otro tipo de tratamiento (tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los pacientes con evolución desfavorable al término del estudio

Evaluación	Grupos						Total	
	Antibiótico		Ozono		Antibiótico + ozono			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Progresión o extensión de la lesión	11	22	5	10	5	10	21	14
Cambio de tratamiento	9	18	3	6	2	4	14	9
Total	20	40	8	16	7	14	36	23

La frecuencia de amputación fue baja pues no superó el 9 % en la muestra en investigación. Al analizar dicha variable por separado en los tres grupos de tratamiento utilizados, se comprobó que entre los pacientes que recibieron O₃, solo el 6 % requirió de amputación, valor que no tuvo diferencias significativas respecto al obtenido de los que recibieron la terapia combinada, quienes experimentaron la menor frecuencia de amputaciones ($\chi^2 = 20,41$; $p = 0,77$; IC: 0,52-0,84) (tabla 3).

El comportamiento del tiempo promedio de hospitalización en los distintos grupos fue el siguiente: los pacientes que recibieron solamente antibióticos permanecieron hospitalizados como promedio 34,56 días, seguido de aquellos a los que se les suministró solamente O₃ (32,32 días) y del grupo donde se combinaron las dos terapéuticas (19,06 días), resultados que indicaron la eficiencia que se logró al aplicar el tratamiento combinado en pacientes con diabéticos tipo 2 que padecen pie diabético neuroinfeccioso.

Tabla 3. Distribución de los pacientes según amputaciones mayores de miembros inferiores por grupos de tratamiento

Amputación mayor	Grupos						Total	
	Antibiótico		Ozono		Antibiótico + ozono			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sí	7	14	3	6	2	4	12	8
No	43	86	47	94	48	96	138	92
Total	50	100	50	100	50	100	150	100

No hubo diferencias significativas en la estadía hospitalaria entre los grupos que recibieron las terapias sol as por separado ($\chi^2 = 15,36$; $p = 0,73$; IC: 0,78-0,89), más marcada la diferencia respecto a los que se les suministraron ambos esquemas de tratamiento ($\chi^2 = 33,15$; $p = 0,72$; IC: 0,60-0,87).

DISCUSIÓN

La base de la ozonoterapia está a nivel celular, ha sido popularizada y existen artículos publicados en diversas revistas de impacto que confirman su eficacia en el tratamiento del dolor relacionado con hernias discales, en las isquemias vasculares, la retinosis pigmentaria y en enfermedades infecciosas y cutáneas. Constituye un complemento terapéutico muy eficaz, que puede favorecer sin riesgo alguno la evolución de una enfermedad con pronóstico reservado o grave.¹⁸

Estos planteamientos explican los beneficios observados en el estado de salud de los pacientes que recibieron ozono solo o combinado con antibióticos, pues la extensión de las lesiones se redujeron, no se realizaron injertos de piel, no se apreció sepsis al final de cada tratamiento y en la mayoría de los casos las lesiones estaban completamente cicatrizada cuando concluyó el presente estudio.

Desde el punto de vista de la distribución de pacientes según tipo de tratamiento y el número de amputaciones, existe poca bibliografía, pero los resultados obtenidos en esta investigación coincidieron con los encontrados,¹⁸⁻²² donde es menor el número de amputaciones en los grupos tratados con antibióticos y ozonoterapia de forma combinada, que en el grupo donde se administra ozono solo.

El hecho de haber obtenido un alto índice de curación en el grupo de pacientes que recibieron ambas terapéuticas (ozono mas antibiótico) habla a favor de los beneficios que brindan ambos componentes combinados en cuanto a la alta probabilidad en la curación de las lesiones y en la disminución considerable del número de amputaciones menores. Otros investigadores han demostrado los beneficios con este tipo de terapéutica, así como su utilidad.^{23,24} Los resultados obtenidos en esta investigación revelan que existe un efecto sinérgico muy significativo del O₃ cuando se combina con la antibioticoterapia. Es válido aclarar que los pacientes amputados, lo fueron una vez que ya habían salido del estudio y por haberse agotado otras modalidades de tratamiento.

El O₃, al aumentar de manera importante las concentraciones de oxígeno en la sangre, no solo durante su administración sino durante largos períodos, pudiera facilitar las condiciones para que la actividad defensiva leucocitaria cumpla su

función; tan importante en el enfrentamiento de infecciones de etiología bacteriana.²⁵ Estas aseveraciones justifican la evolución favorable de los pacientes ubicados en los grupos II y III, en los que se observaron estados asépticos al final de esta investigación.

Existen hechos experimentales de estimulación *in vitro* de la función fagocítica leucocitaria en células incubadas con O₃ dependiendo de las concentraciones utilizadas, sin citotoxicidad.²⁵ Resultados de investigaciones clínicas en niños con deficiencia en la inmunidad mediada por fagocitos, demuestran que después de recibir ozonoterapia por insuflación rectal, mejoran su estado clínico y se incrementa el número de células con capacidad fagocítica normal.^{26,27}

La actividad germicida de amplio espectro es otra de las propiedades de la ozonoterapia y los metabolitos del O₃.⁶ Este compuesto es considerado como el mayor germicida existente en la naturaleza demostrado al ponerse directamente en contacto con virus y bacterias en tratamientos locales de heridas y en aguas contaminadas; se utiliza, además, como agente antiséptico porque tiene una acción oxidante directa sobre los microorganismos e interactúa con compuestos orgánicos insaturados durante la ozonólisis, lo que favorece su acción antimicrobiana.^{6,28}

El O₃, al entrar en contacto con el organismo produce cambios químicos por ser un agente oxidante muy fuerte y muy selectivo; provoca una mejor oxigenación del organismo que ayuda a erradicar los productos tóxicos generados,¹¹ es por ello que en este estudio, las concentraciones de compuestos residuales nitrogenados disminuyeron significativamente en los grupos donde fue suministrado en cualquiera de sus variantes.

En esta investigación se logró que el número de amputaciones fuera menor en los grupos I y III respecto a los que fueron tratados solamente con antibióticos, e incluso que su frecuencia fuera mínima. En la literatura consultada no aparecen resultados derivados de la ozonoterapia y la frecuencia de amputaciones, no obstante, hay autores que plantean que, como respuesta a la introducción del O₃ en tejidos y órganos, ocurre el aumento compensatorio, sobre todo de la actividad de las enzimas antioxidantes tales como: la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa, que están ampliamente representadas en el músculo cardíaco, el hígado, los eritrocitos y otros tejidos. Estas enzimas son las encargadas de eliminar radicales del oxígeno que provocan necrosis en los tejidos, y al estar afectadas, se establece una atmósfera anaerobia en los sitios dañados. Dichas condiciones son necesarias para la proliferación de microorganismos anaerobios estrictos como los clostridios, entre los que se encuentran los agentes causales de la gangrena gaseosa, enfermedad que lleva en la mayoría de los casos a la amputación. Por otra parte, la aplicación de O₃ provoca un incremento neto de la microcirculación sanguínea local, con una mejora en la entrega de oxígeno a los tejidos, imprescindible para la regeneración de estructuras anatómicas, la eliminación de toxinas y de manera general, para la resolución del disturbio fisiológico que genera el dolor. Recientemente dos estudios de metanálisis demuestran que la ozonoterapia es tan eficiente como la cirugía, pero con un índice mucho menor de eventos adversos y enormes ventajas en cuanto a los costos.^{4,29}

A pesar de que en este estudio no se determinaron los conteos diferenciales hematológicos, sí se observó una mejoría de las lesiones, lo que es indicador de muerte bacteriana, que se logra con un funcionamiento adecuado de la actividad fagocitaria.

Teniendo en cuenta los resultados positivos alcanzados en esta investigación, valoramos como beneficiosa la aplicación de la ozonoterapia como una variante

terapéutica o como adyuvante de la antibioticoterapia en pacientes diabéticos de tipo 2 con pie diabético neuroinfeccioso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwartz A, Martínez-Sánchez G. Ozone Therapy and Its Scientific Foundation. Rev Esp Ozonoterapia. 2012;2(1):163-98.
2. Vera Vidal V, Vidal Cisneros A, Benítez Ramírez G, Heredia Saumell L, Suárez Olivares AT. Effectiveness of the ozone therapy in dry macular degeneration associated with the age. MEDISAN. 2011 [citado 13 Jul 2013];15(6):798-807. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192011000600010&lng=es
3. Schwartz A, Kontorchnikova C, Malesnikov O, Martinez-Sanchez G, Re L. Guía para el uso médico del ozono: fundamentos terapéuticos e indicaciones. Madrid: Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia (AEPROMO); 2011.
4. De Oliveira Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pain Physician. 2012;15(2):E115-29.
5. Martínez-Sánchez G. La ozonoterapia gana evidencias científicas en el campo clínico. Rev Cubana Farm. 2013 [citado 13 Jul 2013];47(1):1-4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475152013000100001&lng=es
6. Menéndez Cepero SA, González Álvarez R, Ledea Lozano OE, Hernández Rosales FA, León Fernández OS, Díaz Gómez MF. Ozono. Aspectos Básicos y Aplicaciones Clínicas. Centro de Investigaciones del Ozono, La Habana: Ed. CENIC; 2008.
7. Leon OS, Menéndez S, Merino N, Castillo R, Sam S, Perez L, et al. Ozone oxidative preconditioning: a protection against cellular damage by free radicals. Mediators Inflamm. 1998;7:289-94.
8. Vasquez F, Ykko S, Navarini A, Jenné L. The use of ozonized oil in the treatment of dermatophytosis caused by *Microsporum canis* in rabbits. Bral J Microbiol. 2011 [cited 2013 Jul 13];42(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-83822011000100035>
9. Lezcano I, Molerio J, Gómez M, Contreras R, Roura G, Díaz W. Actividad *in vitro* del oleozon frente a agentes etiológicos de infecciones de la piel. Rev CENIC Ciencias Biológicas. 1998;28:105-9.
10. Zaky S, Kamel SE, Hassan MS. Preliminary results of ozone therapy as a possible treatment for patients with chronic hepatitis C. J Altern Complement Med. 2011;17(3):259-63.
11. Menéndez S. Mecanismos de acción biológica y efectos terapéuticos del ozono. En: Menéndez S, González R, Ledea OE, Hernández F, León OS, Díaz M, editores. Ozono: Aspectos Básicos y Aplicaciones Clínicas. La Habana: Ed. CENIC; 2008. p. 4-107.

12. Bocci V, Borelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Med Res Rev.* 2009;29: 646-82.
13. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hermetic dose-response relationship. *J Transl Med.* 2011;9: 66-7.
14. Díaz J, Macías C, Menéndez S. Efecto modulador de la ozonoterapia sobre la actividad del sistema inmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol.* 2012 [citado 13 Jul 2013];29(2). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/27/47>
15. Menéndez S, Fernández JI, Turrent J, Colmenero MJ. La ozonoterapia en pacientes con neuroangiopatía diabética. *Rev Cenic Ciencias Biológicas.* 1998;3: 165-8.
16. Shaw JE, Sicree Ra, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and projections for 2030 diabetes. *Res Clin Pract.* 2009;87(1): 4-14.
17. Llanes Barrios JA, Fernández Montequín JI, Seuc Jo HA, Álvarez Duarte TH, Chirino Carreño N, Valdés Pérez C, et al. Utilidad del Michigan Neuropathy Program para identificar clínica de neuropatía diabética y evaluar su severidad. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2008 [citado 10 mayo 2010];9(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol_9_1_08/ang_16104.htm
18. Arencibia Jorge R, Leyva Rodríguez Y, Collymore Rodríguez A, Araujo Ruíz JA. Producción científica sobre aplicaciones terapéuticas del ozono en el web of Science. *Acimed.* 2006 [citado 26 Abr 2011];14(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revista/aci/vol14_1_06/aci07106.htm
19. Jeong IK, King GK. New perspectives on diabetic vascular complications: The loss of endogenous protective factors (Complications) induced by hyperglycemia. *Diabetes Metab J.* 2011;35:8-11.
20. Juija S, Ikonen TS, Sund R, Venermo M, Windl K. Fewer major amputations among individuals with diabetes in Finland in 1997-2007. A population-based study. *Diabetes Care.* 2010;33:2598-603.
21. García García Y, del Olmo Pimentel D, Zoe Valor I, Barnes Domínguez JA, Valdés Pérez C. Caracterización clínica de pacientes hospitalizados con una primera amputación de miembros inferiores por pie diabético. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2012 [citado 26 Abr 2011];13(2): Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol13_2_12/ang05212.htm
22. Goicoechea Díaz P, Cabrera Cantelar N, Artaza Sanz HM, Suárez Cobas M. Caracterización clínica de pacientes diabéticos con lesiones infecciosas en amputaciones de miembros inferiores. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2011 [citado 28 Nov 2012];11(1). Disponible: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol.11_2_11//ang_211.htm
23. García Herrera A, Rodríguez Fernández R, Peña Ruiz V, Rodríguez Hernández L, Acosta Calzadilla L, Fleites Sanabria P, et al. El significado clínico del pie diabético en un análisis de diez años. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2011 [citado 22 Nov 2012];12(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol.12_01_11/angsu111.htm

24. Sunnen GV. Ozone in medicine: overview and future directions. J Adv Med. 1988;1(3): 15974.
25. Díaz J, Martín N, Menéndez CS. Evaluación de la actividad inmunomoduladora del ozono sobre los leucocitos: *in vivo* e *in vitro*. Vaccimonitor. 2011;20(1): 22-3.
26. Travagli V, Zanardi I, Bernini P, Nepi S, Tenori L, Bocci V. Effects of ozone blood treatment on the metabolite profile of human blood. Int J Toxicol. 2010;29: 165-74.
27. Díaz J, Sardiñas G, Menéndez S, Macías C. Efecto inmunomodulador de la ozonoterapia en niños con deficiencia en la inmunidad mediada por fagocitos. MEDICIEGO. 2012 [citado 20 Jun 2013]; 18(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol18_01_2012/articulos/t-9.html
28. Menéndez S. Propiedades terapéuticas del ozono. Rev Cubana Farmacia. 2002; 36(2): 189-91.
29. Steppan J, Meaders T, Muto M, Murphy K J. A meta-analysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. J Vasc Interv Radiol. 2010;21: 534-48.

Recibido: 23 de marzo de 2013.

Aceptado: 13 de septiembre de 2013.

Héctor Álvarez Duarte. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. Calzada del Cerro 1555 esq. a Domínguez. Cerro. La Habana, Cuba
Correo electrónico: alduarte@infomed.sld.cu