

Oxígeno-ozonoterapia en la
Insuficiencia Venosa Crónica:
Estudio Clínico de Eficacia y Tolerancia.

Luigi Valdenassi, Plinio Richeimi, Marianno Franzini*, Angelo
Bignamini**, Antonio Brundusino, Francantonio Berté
Istituto di Farmacologia 11 - Università degli Studi di Pavia
* Presidente della Società Italiana di Ossigeno-Ozono Terapia
** FRSM, FRSS Viale Romagna 48 - Milano

INDIRIZZO AUTORE:

Luigi-Valdenassi
Istituto di Farmacologia 11 - Università di Pavia
Piazza Botta, 10 - 271 00 - Pavia
Tel. (0382)506346
Fax (0382)28426

RESUMEN

La insuficiencia venosa crónica es una condición patológica evolutiva y su tratamiento únicamente farmacológico no es suficiente para afrontarla con éxito. La experimentación ha previsto el uso de la oxígeno-ozono terapia mediante autohemotransfusión; las características de esta mezcla de gas permiten una gran eficacia terapéutica en relación con muchas patologías de origen vascular. Se ha valorado la eficacia terapéutica de este tratamiento en relación con el suministro de un conocido fármaco ("mesoglicano"), ya sea la valoración de la eficacia que el juicio de tolerancia en 79 pacientes, han evidenciado una mayor y más rápida respuesta de las manifestaciones patológicas después del tratamiento con O2/O3 terapia. Incluso el juicio de aceptación por parte de los pacientes ha sido ampliamente favorable.

INTRODUCCIÓN

El término de insuficiencia venosa crónica (IVC) indica una condición patológica caracterizada por alteraciones debidas al flujo venoso y en particular las varices primarias o las señales típicas del síndrome post-trombótico en presencia o no de varices secundarias (1). La IVC se caracteriza por hipertensión venosa en ortostatismo que no se reduce bajo esfuerzo, por ejemplo durante la deambulación (2).

En presencia de varices primarias la IVC está determinada por el aumento de la presión venosa consiguiente al flujo sanguíneo retrógrado. En caso de varices provocadas por venas perforadoras la IVC se origina por una inversión del flujo que procede del interior hacia el exterior. En caso de síndrome post-trombótico existe una alteración del flujo en la región de las venas axiales profundas debida a la destrucción de las válvulas (1, 2, 3).

Las consecuencias de la IVC se manifiestan en las zonas del pie y de la pierna, sobre todo en el área maleolar medial. Los pacientes padecen cansancio, sensación de peso, hinchazón de piernas, sobre todo en posición erecta o sentados prolongadamente, a veces sensación de tensión y dolores en las piernas. El edema es un síntoma precoz de IVC y va en aumento si no se instaura una adecuada terapia que normalmente consiste en un tratamiento de compresión (3, 4).

La terapia de la IVC es variada:

- Terapia elástica compresiva: utiliza vendas y mallas elásticas de baja, media y alta elasticidad.

- Escleroterapia: se inyectan agentes esclerosantes en las varices para producir la formación de un trombo parietal que provoque una transformación fibrosa y permita la obliteración del vaso.

- Tratamiento quirúrgico: sobre todo en caso de varices debidas al tronco de la grande y pequeña safena; se realiza con varias metodologías como la ligadura o el seccionamiento de la "crosse", el stripping de la safena insuficiente o la exclusión selectiva de las venas perforantes insuficientes.

- Terapia farmacológica: existen varios fármacos de soporte pero ninguno en grado de resolver con éxito dicha patología. Entre los fármacos más utilizados mencionaremos los antiinflamatorios (flavonoides) que actúan reduciendo la permeabilidad capilar; los diuréticos que reducen el edema de estasis; los venotónicos que reducen la acumulación de sangre en las venas cutáneas y musculares; los antiflogísticos no esteroideos, en caso de tratamiento de tromboflebitis agudas y subcutáneas; los fibrinolíticos que determinan la disolución de los trombos en caso de flebotrombosis (5).

La terapia de la insuficiencia venosa, por lo tanto conlleva el uso prolongado de fármacos que generalmente producen apreciables mejorías sólo después de un cierto período de tratamiento, induciendo a veces alteraciones de la hemocoagulación y de todas formas sujetos a los inconvenientes, implícitos en todas las terapias prolongadas, de reducida adhesión del paciente a la terapia (4,5).

Partiendo de esta base hemos pretendido utilizar en el tratamiento de la IVC la terapia con oxígeno-ozono, basándonos en los actuales conocimientos de sus mecanismos bioquímicos y fisiológicos (6,7).

Gracias a su elevada capacidad oxidante y a su particular reactividad, el ozono encuentra aplicaciones ya sea en el campo industrial que en el médico como mezcla O₂/O₃ (6). En medicina se utiliza una mezcla de oxígeno/ozono (denominada también ozono medical) en la que la concentración del ozono varía de 1 a 40 mgr/ml de oxígeno (7, 8).

Si se excluye la vía inhalatoria, que puede provocar congestiones y flogosis de las vías aéreas, edema pulmonar y alteraciones estructurales de las células ciliadas (7, 8), el oxígeno/ozono se puede suministrar explotando sus principales funciones:

a) Una potente acción bactericida, fungicida y de anulador viral que se realiza mediante oxidación de los microorganismos,

b) Una mejoría del transporte de oxígeno en cuanto el oxígeno/ozono además de inducir un aumento de la deformación de los eritrocitos determina un aumento de la producción del 2-3 difosfoglicerato responsable de la cesión de oxígeno a los tejidos (8, 9).

Elevadas concentraciones de ozono pueden provocar la formación de radicales libres en exceso con relativas consecuencias potencialmente dañinas a cargo del DNA (mutación), de las proteínas (alteraciones de las actividades enzimáticas y del "turnover" proteico), de los lípidos (peroxidación lipídica y alteraciones en la estructura y en las funciones de las membranas). Por el contrario, bajas dosis de ozono son capaces de formar cantidades "discretas" de radicales libres ejerciendo funciones positivas a nivel celular y en particular en el "killing" bacterico y de las células tumorales (9, 10, 11).

Ya que la oxígeno-ozonoterapia induce una baja incidencia de reacciones contrarias mientras que ofrece a los pacientes la posibilidad de resultados favorables en patologías para las que existen escasas alternativas de eficacia y a un coste relativamente bajo, se justifica que se recurra a dicho tratamiento en el ámbito de un estudio clínico como es el aquí presentado, para así adecuadamente poder determinar la relación riesgo-beneficio en condiciones rigurosamente controladas.

El estudio pretende valorar en un periodo fijo de tratamiento de ocho semanas la eficacia terapéutica relativa de la aplicación mediante autohemotransfusión de ozono medical con respecto a la oral de un conocido fármaco: el mesoglicano que se une a las macromoléculas del plasma ejerciendo una acción fibronolítica y aumentando la deformación de los glóbulos rojos, con la consiguiente reducción de la viscosidad plasmática. En este estudio el "end-point" de eficacia (objetivo primario) se define como una disminución máxima de una de las circunferencias medidas en arteria más afectada (circunferencia de la pantorrilla del maleolo y del pie) igual a por lo menos el 10% con respecto al valor basal. Por "end-point" de tolerancia se entiende la aparición de eventos indeseados de cualquier naturaleza, correlacionados con el tratamiento aplicado.

Los objetivos secundarios consisten en la valoración del efecto terapéutico relativo de las dos metodías mediante la medición semicuantitativa de la sintomatología específica subjetiva que comprende: dolor "clinostático", ortostático y al movimiento; edema del pie y de la pierna; alteraciones del trofismo cutáneo (pigmentación, descamación, eccema, cianosis de las extremidades, varices secundarias); observación del número y de las dimensiones de eventuales úlceras cutáneas y del juicio de eficacia y aceptación emitido por médico y paciente, además de la valoración de la tolerancia relativa mediante la constatación de los eventos adversos. También se han valorado los eventuales efectos sistemáticos de las dos metodías, determinados mediante exámenes hematológicos y hematoquímicos rutinarios y de la hemodinámica periférica, además de las eventuales complicaciones circulatorias determinables por medio de examen Doppler de los pulsos periféricos arteriales y venosos.

MATERIALES Y METODOS

Para la admisión al tratamiento se examinaron pacientes adultos que tenían que cumplir los siguientes criterios de inclusión y no tener ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

a) criterios de inclusión: adultos (edad 18-69), hembras y varones, con insuficiencia venosa crónica confirmada por examen clínico y funcional, conformes con el estudio después de una información adecuada, capaz de garantizar la suficiente adhesión a las prescripciones médicas y motivados para llevar a término el estudio.

b) criterios de exclusión: alergia al ozono o a los mucopolisacáridos, embarazo confirmado o sospechado, isquemia severa de los miembros con dolores en reposo y/o lesiones isquémicas cutáneas; grave hipertensión arterial no compensada u otras graves patologías cardiovasculares no compensadas, graves patologías infecciosas, insuficiencia renal o hepática grave, graves y persistentes alteraciones de la crisis hemática, diátesis hemorrágica o cualquier patología de naturaleza hemorrágica o graves alteraciones de la hemocoagulación, infarto miocárdico o ictus hemorrágico reciente, trombocitopenia, patologías de naturaleza espástica a cargo de la musculatura lisa o esquelética, alteraciones graves y permanentes del metabolismo y en particular diabetes y dislipidemias, pacientes en tratamiento con anticoagulantes, fibronolíticos, ASA o antigangrenosos, incapacidad para emitir el consenso informado.

79 pacientes consintieron participar en el estudio conducido según un protocolo, de acuerdo con las normas de buena práctica clínica (GCP) de la CEE inscritas en el Ministerio de Sanidad italiano con el decreto número 86 del 27 de abril de 1992, y en acuerdo con la declaración de Helsinki (revisión de Hong-Kong, 1989).

Antes de iniciar el estudio, el Comité de Ética de la Universidad de Pavía examinó el protocolo (SIOT933903) y lo aprobó en acuerdo con los principios éticos.

El estudio se llevó a cabo según un diseño multicéntrico, abierto, randomizado, prospectivo y comparativo con el conocido fármaco, en dos grupos paralelos de pacientes ambulatorios, asignados a uno de los dos tratamientos por randomización en bloques equilibrados. La elección del diseño experimental abierto se impuso por las diferencias de técnicas y de aplicación.

a) El tratamiento experimental (oxígeno-ozono) consistía en una o dos autohemotransfusiones semanales de 120-150 ml de sangre tratada con 3-4 mg de ozono durante un período no superior a las 8 semanas. La mezcla oxígeno-ozono medical se producía en aparatos para oxígeno-ozono terapia, en conformidad con las técnicas específicas descritas en el protocolo (Multiossigen 93HT o 94MT).

Se utilizaron bolsas de plástico Baxter para hemotransfusión, después de haber eliminado parte del líquido anticoagulante contenido en la bolsa (sodio citrato apróx. 15 cc.) adecuándolo al cuantitativo de sangre extraída (apróx. 150 cc.). Con el fin de evitar una doble inyección, se eliminaba la aguja anexa al instrumento de flujo incorporado en la bolsa sustituyéndolo con aguja Butterfly de calibre 19G y se procedía a la extracción de sangre de una vena periférica. A continuación se hacía fluir la sangre en la bolsa hasta alcanzar la cantidad programada (apróx. 150 cc.) y el control de la cantidad se efectuaba pesando la bolsa y durante la extracción. Cerrado el instrumento de flujo mediante pinza, se le desconectaba de la aguja Butterfly, se dejaba en vena y se conectaba a una jeringa con una solución fisiológica con el fin de mantenerla abierta.

Se extraía del generador de ozono la mezcla de oxígeno-ozono a la concentración deseada (20, 30 o 40 mg/ml) mediante jeringa de 50 cc., introduciéndola en la bolsa mediante el instrumento de flujo. Después de haber añadido la cantidad total de ozono programada (2-4 mg) se cerraba el instrumento de flujo, la bolsa se rota lentamente durante apróx. 2 minutos para favorecer la mezcla sangre-ozono y en una de las vías de salida de la bolsa se introducía un nuevo instrumento de flujo. Se conectaba dicho instrumento a la aguja Butterfly que dejamos en vena, después de quitar la jeringa con solución fisiológica conectada a éste y se efectuaba la transfusión a un ritmo de 50-60 gotas por minuto.

b) El tratamiento de referencia se efectuaba con mesoglicano suministrado en dosis de una cápsula de Prisma 50 b.d. durante 8 semanas como indica el folleto ilustrativo. El estudio constaba de 3 visitas: una basal y una para cada mes de observación; en los tiempos indicados se medían las siguientes variables y se anotaban las relativas informaciones en la ficha de recogida de datos.

- Demografía: (iniciales, sexo, edad, peso, altura, número de registro ambulatorio).

- Diagnóstico: la única diagnóstico admitida en este estudio era la Insuficiencia Venosa Crónica, determinada mediante un adecuado examen clínico por parte del investigador responsable o de un co-investigador adecuadamente competente. En el curso de la determinación de la diagnóstico también se determinaba la etiología, post-trombótica o de varico-flebitis, así como la del miembro mayormente afectado;

- Durante cada visita se realizaba el examen Doppler para excluir oclusiones en acto, examinando específicamente los pulsos arteriales carotídeo, femoral, de la corva, tibial posterior, "pedidío", subclavia, axilar, humeral, radial y cubital además de la apertura del círculo venoso;

- En cada visita se medía, mediante una cinta métrica flexible de una precisión de más-menos 1 mm., la circunferencia del miembro mayormente afectado en tres posiciones (pantorrilla, maleolo y pie), sin comprimir dicho miembro, en posición sentado de reposo;

- En cada visita se medía la sintomatología específica del miembro mayormente afectado: dolor "clínostático", ortostático y al movimiento, edema del pie y de la pierna, alteraciones del trofismo cutáneo y la constatación de eventuales úlceras de estasis. Estas últimas se valoraban

globalmente con la puntuación indicada en la ficha (ausentes, mínimas, modestas, moderadas, intensas), registradas como número y medidas;

- En la admisión y al final del período de tratamiento se recogían muestras de sangre para la determinación de eritrocitos, leucocitos, plaquetas, hematócrito, hemoglobina, glicemia, urea sérica, creatinina, bilirrubina, SGOT/AST, SGPT/ALT, TT, aPTT, pO₂.

- Al final de la observación sea el médico que el paciente han expresado un juicio global de eficacia y de tolerancia general con los términos "óptima", "buena", "discreta", "escasa" o "nula". Además el paciente ha expresado independientemente, en la misma ocasión, un juicio sobre la aceptación del tratamiento aplicado, empleando los mismos términos.

Cada situación clínica inesperada que se ha verificado en un paciente se ha registrado, así como cada alteración indeseada por cualquier motivo, patológica o peligrosa de naturaleza orgánica, funcional o metabólica.

Los análisis estadísticos se han conducido mediante programas certificados (SPSS v 4.1.) elaborador de datos Macintosh Quadra 950 64/400.

RESULTADOS

Los resultados de eficacia indican que un porcentaje importante de pacientes ha obtenido un mayor beneficio terapéutico con el uso de la oxígeno-ozono terapia en comparación con los tratados con mesoglicano oral (tabla 1).

Como confirmación del tratamiento elegido para la valoración del resultado terapéutico, valorando exclusivamente señales clínicas inmediatamente relacionadas con la patología considerada (edema del miembro como consecuencia de estasis venosa), se puede apreciar la notable coherencia de los resultados obtenidos en las tres posiciones medidas, así como la relativamente limitada proporción de éxito global.

Efectivamente se sabe que la reducción del edema de la pierna, que en este caso resulta la posición menos mejorada, es el elemento discriminante para la determinación del éxito global y necesita de media tres meses antes de mostrar valores apreciables en la mayor parte de los pacientes. Como consecuencia el valor del 35% observado en este estudio con ozono-terapia se puede considerar un resultado decididamente favorable, también confirmado con el 0% del mesoglicano.

Según los juicios expresados y calculados ya sea como categoría ordinal que como categoría dicotómica (reagrupando en los positivos los juicios "óptimo" y "bueno" y en los negativos "discreto", "escaso" y "nulo") se puede apreciar que los pacientes tratados con mesoglicano están expuestos a un riesgo de fracaso terapéutico igual a 3-5 veces más que el de los pacientes tratados con ozono-terapia (tabla 2).

Como evidencia la tabla 3 el juicio total de tolerancia emitidos por médico y paciente es sustancialmente favorable al tratamiento con ozono-terapia, sobre todo según el juicio médico, probablemente a causa de la inevitable influencia del juicio de eficacia sobre el de tolerancia.

El juicio de aceptación expresado por el paciente, decididamente a favor de la ozono terapia, podría estar fuertemente influenciado por la impresión subjetiva obtenida por la mejoría sintomatológica y por lo tanto de las impresiones de eficacia más que de afectación en sentido estricto, sin embargo la distribución de los juicios expresados confirma que el procedimiento de tratamiento por autohemotransfusión no implica particulares problemas de aceptación para el paciente.

Los signos vitales medidos en el estudio (presión sistólica y diastólica y frecuencia cardíaca) indican que ninguno de los dos tratamientos comporta alteraciones clínicamente apreciables. Durante todo el curso de la observación no se han verificado modificaciones apreciables de los

pulsos arteriales periféricos con el examen Doppler. Los datos referentes a los parámetros de hematología y hematoquímica medidos en el estudio indican que ninguno de los dos tratamientos comporta alteraciones clínicas o estadísticamente apreciables.

CONCLUSIONES

Esta investigación, conducida según un protocolo rigurosamente establecido y valorado con criterios objetivos, lleva a algunas conclusiones relativas a posibles formas o modalidades alternativas de tratamiento de la insuficiencia venosa crónica.

Los pacientes tratados con ozono-terapia han mostrado una mejoría de la condición vascular de mayor importancia, en igual tiempo o significativamente más rápida a igualdad de efecto, con la oxígeno-ozono-terapia que con respecto al tratamiento de referencia. Dicha diferencia es importante independientemente de la técnica de análisis utilizada y resulta no sólo estadísticamente apreciable, sino incluso altamente predictiva en consideración de la posible extensión a la población muestra de los pacientes afectados por la patología examinada, de donde se ha extraído la muestra analizada en este estudio.

Esta diferencia evidentemente se debe a las actividades farmacodinámicas propias del ozono, no implicando la aparición de eventos contrarios clínicamente apreciables. Importante es la ausencia de alteraciones en los parámetros de laboratorio y la falta de otras variaciones apreciables como consecuencia de la introducción del ozono en el círculo.

Como conclusión se puede garantizar con bastante fiabilidad que la técnica de ozono-terapia por autohemotransfusión es altamente eficaz, presenta buena tolerancia y óptima aceptación en el tratamiento de la Insuficiencia Venosa Crónica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) BROWSE N.L., BURNAUD K.G., THOMAS M.L. Diseases of the veins. Edward Arnold: London, 1988.
- 2) CONRAD M.C. Functional anatomy of the circulation to the lower extremities. year Book Medical Publ. Inc.: Chicago, London, 1972.
- 3) ANDREOTTI G.M. ii microcircolo nella insufficienza venosa cronica. Atti Microcirc., pag. 69, Monduzzi Ed., 1989.
- 4) HAARDT B. A comparison of the histochemical enzyme pattern in normal and varicose veins. Phlebology, 2: 135-158, 1987.
- 5) COSPITE A. Terapia farmacologica delle flebopatie. Congresso Italiano di Flebologia. Monduzzi Editore, p. 377, 1989.
- 6) RILLING, S., VIEBAHN, R.: The use of Ozone in Medicine. HAUG, K.F. Eds., Heidelberg, 11 Edition. 1987: 7-187.
- 7) RICHELMI P., VALDENASSI L. Aspetti biochimici ed implicazioni tossicologiche in ossigeno-ozono terapia. Atti "Incontri di Terapia Antalgica" Monselice, 1995.
- 8) BERTE' F., VAIRETTI M., RICHELMI P. Ozono: problemi tossicologici con particolare riguardo alla formazione di radicali liberi. CONG. NAZ. SOC. OSSIGENO-OZONO TERAPIA, Punta Ala (Gr), pp.1-6, 1990.

9) COPPOLA L., VERRAZZO G., GIUNTA R., LUONGO C. et al.: Oxygen/Ozone therapy and haemoreological parameters in peripheral chronic arterial occlusive diseases. *Trombosis and atherosclerosis* 1992; 3: 83-89.

10) ROSSETTI R., CONTREAS V., MAURO E.; Impiego dell'ozono nelle ulcere degli arti inferiori. descrizione di un caso.

Medicina militare 1991; 345-348.

11) ROEHM, J.N., HADLEY, J.G., MENZEL, D.B.: Antioxidants vs lung disease.

Arch. Intern. Med. 1971; 128.

TABLA 1 - RESULTADOS TOTALES DE EFICACIA

<i>Parametro</i>	<i>Resultado Ozonoterapia</i>		<i>Mesoglicano</i>		<i>p</i>
Disminución circunferencia pantorrilla $\geq 10\%$	Exito	18 35.30	0	0.00%	0.0004***a
	Fracaso	33% 64.70	28	100.00%	1.8 [1.5-2.3]b
Disminución circunferencia maleolo $\geq 10\%$	Exito	30 58.80	2	7.10%	0.00001 ***a
	Fracaso	21% 41.20	26	92.90%	8.9 [2.3-34.7]b
Disminución circunferencia pie $\geq 10\%$	Exito	33 64.70	5	17.90%	0.00007***a
	Fracaso	18% 35.30	23%	82.1	4.3 [1.8-10.1]b
Éxito terapeutico global	Exito	15 29.40	0	0.00%	0.0015**a
	Fracaso	36% 70.60	28	100.00%	1.8 [1.4-2.2]b

*P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001

a Mantel-Hánszel

b riesgo relativo

(índice de confianza al 95%)

TABLA 2 - JUICIOS GENERALES DE EFICACIA

<i>Criterio</i>	<i>Valutazione</i>	<i>Ozonoterapia</i>		<i>Mesoglicano</i>		<i>Statística</i>
Paziente	nulla	1	2.10%	4	15.40%	<0.0001***a
	scarsa	2	4.20%	4	15.40%	<0.0001 ***c
	discreta	4	8.30%	8	30.80%	
	buona	13	27.10%	9	34.60%	
	ottima	28	58.30%	1	3.80%	
	(non espressa)	3		2		
	favorevole	41	80.40%	10	35.70%	0.0001 ***a
sfavorevole	10	19.60%	18	64.30%	3.3 [1.8-6.1]b	

Medico	nulla	1	2.10%	5	18.50%	<0.0001 ***a
	scarsa	0	0.00%	10	37.00%	<0.0001 ***c
	discreta	3	6.30%	4	14.80%	
	buona	21	43.80%	7	25.90%	
	ottima	23	47.90%	1	3.70%	
	(non espressa)	3		1		
	favorevole	44	86.30%	8	28.60%	<0.0001 ***a
	sfavorevole	7	13.70%	20	71.40%	4.8 [2.5-9.5]b

*p<0.05; **p<0.01; *** p<0.001

a Mantel-Hánszel

b rischio relativo [banda di confidenza al 95%]

c p dal test di Mann-Whitney

TABLA 3 - JUICIOS GENERALES DE TOLERANCIA Y ACEPTACIÓN

Critério	Valutazione	Ozonoterapia Mesoglicano				Statistica
Paziente	nulla	0	0.00%	5	17.90%	<0.0001***b
	scarsa	0	0.00%	1	3.60%	<0.0001***a
	discreta	6	12.50%	4	14.30%	
	buona	9	18.80%	14	50.00%	
	ottima	33	68.80%	4	14.30%	
	(non espressa)	3		0		
	favorevole	42	82.40%	18	64.30%	<0.0001***b
	sfavorevole	9	17.60%	10	35.70%	1.8 [1.0-3.1]c
Medico	nolla	0	0.00%	5	17.90%	<0.0001***a
	scarsa	0	0.00%	1	3.60%	<0.0001***c
	discreta	3	6.30%	5	17.90%	
	buona	7	14.60%	13	46.40%	
	ottima	38	79.20%	4	14.30%	
	(non espressa)	3		0		
	favorevole	45	88.20%	17	60.70%	0.005***b
	sfavorevole	6	11.80%	11	39.30%	2.4 [1.4-4.0]c
Accettabilita (paziente)	nulla	1	2.10%	5	18.50%	<0.001 ***b
	scarsa	0	0.00%	9	33.30%	<0.001 ***a
	discreta	4	8.30%	4	14.80%	
	buona	14	29.20%	7	25.90%	
	ottima	29	60.40%	2	7.40%	
	(non espressa)	3		1		
	favorevole	43	84.30%	9	32.10%	<0.001 ***b
	sfavorevole	8	15.70%	19	67.90%	4.1 [2.1-7.7]c

*p<0.05; **p<0.01; *** p<0.001

a p dal test di Mann-Whitney

b Mantel-Hánszel

c rischio relativo [banda di confidenza al 95%]