

POSICIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OZONOTERAPIA (SEOT) ANTE LA CONSIDERACIÓN DE LA OZONOTERAPIA COMO PSEUDOCIENCIA.

1. Introducción

Ante la Publicación por parte del Ministerio de Salud del **PLAN PARA LA PROTECCIÓN DE LA SALUD FRENTE A LAS PSEUDOTERAPIAS**, y estando contemplada entre ellas la ozonoterapia, la **Sociedad Española de Ozonoterapia (SEOT)** manifiesta su interés en aclarar que el uso del ozono en medicina **NO ES** una terapia pseudocientífica; no está incluida ni en el listado de pseudoterapias de 2011 del Ministerio de Sanidad¹, ni en el confeccionado por la Universidad de Barcelona², ni tampoco en ningún otro oficial realizado por ningún país del mundo.

El presente documento se referirá a algunos aspectos concretos sobre los tratamientos con ozono en medicina del dolor, dónde la evidencia científica es de mayor nivel. Es necesario recordar el concepto de evidencia científica en medicina, tal y como fue formulado por el profesor David Sackett³: “... *el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia científica disponible para tomar decisiones sobre los pacientes.*”

Actualmente la ozonoterapia es una técnica empleada en muchas Unidades de Dolor españolas, tanto privadas como públicas, ya que se incluyó en la cartera de servicios de las mismas por parte del Ministerio de Sanidad en 2011⁴. Existen otras indicaciones con menor nivel de evidencia a las que nos referiremos en el apartado de Evidencias Emergentes, en las que se puede usar el ozono de forma compasiva merced al artículo 23 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios⁵ y al artículo 37 de la Declaración de Helsinki⁶ de la Asociación Médica Mundial, ante el fracaso de tratamientos con mayor grado de evidencia o la imposibilidad o negativa del paciente a recibirlos.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios – AEMPS tiene registrados los generadores de ozono médico como dispositivos tipo IIB de acuerdo con

la normativa actual vigente en España (Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios)⁷ y la UE (Directiva CE 93/42)⁸.

Así mismo, la AEMPS clasifica al ozono como medicamento, con indicación mediante infiltraciones para el tratamiento de la lumbociática por hernia discal, estando actualmente en evaluación otras indicaciones mediante estudios clasificados como “post-autorización”. La Agencia Europea del Medicamento – EMEA recoge en su web de registro de estudios al ozono como sustancia autorizada, con la referencia "Ozone: EV Code: SUB33402, CAS No: 10028-15-6"⁹.

El uso del ozono médico en el tratamiento del dolor y de otras enfermedades crónicas de difícil solución, se ha ido expandiendo progresivamente, como consecuencia de su excelente relación eficacia/tolerabilidad. Las formas de aplicación son básicamente tres: tópica, infiltrativa y sistémica, pero es el ozono infiltrado, a concentraciones de entre 5 y 30 $\mu\text{gr/ml}$ ¹⁰, el que resulta útil para tratar afecciones del aparato locomotor, tales como artritis, tendinitis, miositis, fascitis, neuritis o dolores miofasciales.

A fecha de hoy, según PubMed, se han publicado **3205** artículos sobre ozonoterapia en Revistas Científicas de reconocido prestigio¹¹.

Pasamos a exponer aspectos preclínicos y clínicos de la ozonoterapia que justifican su empleo con una base científica.

2. Toxicidad del ozono y seguridad.

2.1. Estudios preclínicos.

La ozonoterapia médica, adecuadamente administrada, ha demostrado ser segura, según los diferentes test toxicológicos preclínicos, llevados a cabo sobre animales de experimentación ajustados a cada modelo, y siguiendo las normativas de la Food and Drug Administration estadounidense (FDA), de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y de la Agencia Reguladora Cubana¹².

Se han realizado test de toxicidad aguda y subcrónica tras las aplicaciones sistémicas y locales a diferentes concentraciones. En todo caso se realizaron controles frente a aplicaciones con oxígeno y a animales sin tratar. Se evaluaron patrones de comportamiento, estado de piel y mucosas, peso total y pesos orgánicos, bioquímica completa y estudios histológicos de los órganos principales (hígado, riñón, corazón, pulmón, bazo, timo, testículo, ovario y encéfalo). En ninguno de los ensayos realizados se encontraron daños estadísticamente significativos que pudiesen relacionarse con la aplicación de ozonoterapia.

Las investigaciones sobre seguridad del ozono infiltrado se realizaron en ratas usando modelos estándar de inflamación en partes blandas¹³. Más tarde, se realizaron comprobaciones a nivel articular y muscular^{14,15,16}. Los últimos trabajos del Profesor Yu Bin¹⁷ han demostrado que, a nivel experimental, la mejor dosis intrarticular es 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ una vez por semana. Esto se ha corroborado en un ensayo clínico reciente¹⁸ al que nos referiremos en el capítulo pertinente.

Con respecto a la hernia discal, se ha comprobado su seguridad en modelos con conejos^{19,20}, perros^{21,22,23}, corderos²⁴ y cerdos^{25,26,27}.

Así mismo, en los ensayos de mutagénesis, carcinogenicidad y teratogenicidad, tanto in vivo, como in vitro (test de cometa en leucocitos humanos, conteo de aberraciones cromosómicas), tampoco se pudo determinar ningún potencial nocivo de la ozonoterapia.

Sin embargo, es la aplicación del ozono por vía inhalatoria la que resultó ser tremendamente tóxica, ya que la capacidad antioxidante del fluido epitelial alveolar es muy baja. En animales de experimentación se pudo detectar daño bronquial y pulmonar, toxicidad inmunitaria, genotoxicidad, y toxicidad del sistema nervioso central con alteraciones del comportamiento. Esta toxicidad por vía inhalatoria está recogida en las directivas sobre niveles de ozono ambiental de la FDA americana²⁸ y ha llevado a algunos a deducir que la ozonoterapia está prohibida en los Estados Unidos, cosa que no es cierta. Por otra parte, esta toxicidad obliga a una buena formación profesional, a una

regulación y a una disposición segura de las unidades que utilicen generadores de ozono médico.

2.2. Estudios clínicos.

Desde el punto de vista clínico, Jacobs²⁹, tras un estudio solicitado por el Ministerio de Sanidad Alemán a principio de los años 80 y controlado por la Sociedad Alemana de Medicina Forense sobre 5.579.238 de tratamientos, publicó que la incidencia de efectos adversos de la ozonoterapia sistémica era de solo el 0,006%, muchos de ellos no relacionados con el procedimiento (tasa bruta de efectos adversos). En Cuba, con una experiencia de 25 años, teniendo como mínimo una unidad de ozonoterapia por cada provincia del país, solo se han registrado efectos adversos ligeros y totalmente reversibles³⁰.

La ozonoterapia ha demostrado múltiples aplicaciones médico-quirúrgicas, todas ellas relacionadas con la capacidad germicida del ozono, con los procesos isquémicos y con la recuperación del balance redox celular. Los efectos biológicos mediados por receptores de membrana específicos y segundos mensajeros, activan rutas metabólicas perfectamente descritas, que resultan en respuestas celulares mensurables y muy bien estudiadas. Son varios los manuales médicos que recogen la experiencia y los trabajos científicos llevados a cabo hasta la fecha por diferentes grupos de investigación, principalmente italianos, alemanes y cubanos^{19,31}.

3. Ozonoterapia en medicina del dolor.

3.1. Mecanismos de acción.

Es en este ámbito donde la ozonoterapia está más extendida, dado el efecto antiinflamatorio, analgésico y antiedematoso de las infiltraciones de ozono¹⁰. Estas propiedades favorecerían una relajación muscular, así como la mejoría de la movilidad de la zona tratada que se puede observar en clínica³². Todo esto es muy importante en la recuperación muscular con el ozono infiltrado. Balkanyi³³ ha descrito la utilidad de la ozonoterapia en el tratamiento de la hipertonia muscular dolorosa, destacando el tremendo efecto relajante muscular que se produce, sin ningún efecto deletéreo.

Periféricamente el ozono es capaz de inactivar los enzimas proteolíticos segregados durante los procesos inflamatorios (metaloproteasas). Al mismo tiempo, mediada por el H_2O_2 que genera el ozono, se estimula la proliferación de fibroblastos y condrocitos, lo que favorece la regeneración cartilaginosa¹⁰.

Los efectos del ozono sobre la inflamación son directos e indirectos. Inhibe la acción de las prostaglandinas proinflamatorias (fosfolipasa A2 y ciclo-oxigenasa), la serotonina, la bradiquinina o la sustancia P, justificando así su efecto analgésico, antiinflamatorio y remielinizante, con disminución de la sensibilización periférica¹⁰.

Indirectamente, la acción antiinflamatoria se potencia por la modulación intracelular de la síntesis de las citoquinas proinflamatorias (IL1, IL6, IL8, IL12, IL15 y TNF α) y de las citoquinas inmunosupresoras, tales como la IL10 y el TNF β 1 (antiinflamatorias y reparadoras tisulares). Estos efectos están relacionados con la modulación de los factores nucleares KB y NRF2 que induce el ozono, lo que ha sido demostrado in vivo, tanto en voluntarios sanos y como en enfermos¹⁰.

El ozono infiltrado a nivel subcutáneo interacciona con los mediadores y/o los receptores periféricos del dolor, que serían oxidados³⁴ y activa el sistema antinociceptivo central y periférico. La infiltración subcutánea de ozono da lugar a cambios periféricos que modulan la neuroplasticidad central, según se ha podido observar en estudios preclínicos en los que se ha medido la expresión de genes que juegan un papel esencial en el desarrollo y el mantenimiento de la alodinia. Fuccio y su equipo, al inducir un daño ciático en ratones comprobaron la activación corticofrontal de genes caspasa 1, 8 y 12 (proinflamatorios, proapoptóticos y responsables de la alodinia) cuya expresión se normalizó con una única inyección periférica de ozono, reduciéndose la alodinia mecánica³⁵.

En cuanto al núcleo pulposo del disco intervertebral, se ha descrito que productos generados por el ozono, como el H_2O_2 , el $HO\cdot$ y otras especies reactivas de oxígeno, reaccionan con los aminoácidos e hidratos de carbono de los proteoglicanos y colágeno I y II que conforman la matriz, dando lugar a un proceso de “momificación”, que reduce el tamaño de la lesión discal, disminuyendo la compresión^{36,37,38,39,40} y mejorando el funcionamiento de la raíz nerviosa⁴¹.

También hay que considerar la importancia de la modulación que ejerce el ozono sobre el TNF β 1 en la síntesis del colágeno y los glicosaminoglicanos^{42,43}, efecto que ha sido comprobado en la reparación tras la discectomía, con la reorganización del núcleo pulposo residual a expensas de una fibrosis cicatricial leve.

3.2. Estudios clínicos de alta evidencia.

3.2.1. Ozonoterapia en patología de rodilla.

Existen una serie de trabajos de nivel medio y bajo de evidencia en la artrosis de rodilla y patologías concomitantes (Riva⁴⁴, Escarpenter⁴⁵, Manzi⁴⁶, Gjonovich^{47,48}, Gheza y Bissolotti⁴⁹, De Lucas⁵⁰, Delgado⁵¹, Huanqui⁵², Wang⁵³ y Moretti⁵⁴), que muestran una efectividad de las infiltraciones con ozono intra y periarticular del 70-75%. En el total de pacientes, no se registró ningún efecto adverso que se pudiese relacionar con el ozono médico.

Estos resultados históricos han sido confirmados en una reciente publicación (2017) de alto nivel de evidencia, realizada por Carlos de Jesús y colaboradores⁵⁵ en la que han demostrado mediante un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y multicéntrico, la efectividad de la infiltración intrarticular de ozono frente a placebo en la gonartrosis.

Existen más trabajos que comparan el ozono con otras técnicas de uso frecuente (esteroides⁵⁶, ácido hialurónico⁵⁷) y emergente (plasma rico en plaquetas⁵⁸), que no comentaremos para no extender en exceso este documento.

3.2.2. Ozonoterapia en patología de columna.

En patología lumbar la cantidad de trabajos es extensa. Los resultados positivos, junto con la seguridad de la técnica y las temidas complicaciones de la cirugía, hacen que cada vez más autores consideren de primera elección los tratamientos conservadores con ozonoterapia, sea paravertebral o intradiscal. Señalaremos únicamente los más notables.

En 2003, Cosma Andreula y colaboradores añadieron ozono intradiscal y periganglionar a la infiltración con anestésicos locales y corticoides; no solo no hubo

interferencia del gas sobre la efectividad de los medicamentos, si no que en la evaluación a los seis meses por evaluadores ciegos se pudo constatar una mejoría estadísticamente significativa con la combinación de ambos tratamientos⁵⁹.

Este mismo año, Joseph Buric y su grupo hicieron un seguimiento prospectivo durante 18 meses de 104 pacientes con protusiones discales, encontrando mejorías en el dolor y la capacidad funcional en la mayoría de la muestra; se hicieron mediciones del volumen discal y se observó que a los 5 meses un 22% de las protusiones no habían cambiado de volumen, un 41% se habían reducido y un 37% habían desaparecido⁶⁰. Los resultados indicaban que la técnica era eficaz en el tratamiento de las protusiones, con un resultado anatómico objetivo. Más estudios⁶¹ que no incluimos han confirmado esta resolución anatómica del conflicto disco-radicular.

Mateo Bonetti y su equipo, publicaron en 2005 el **primer ensayo clínico** comparando la efectividad de la infiltración intraforaminal de ozono con la infiltración perirradicular de esteroides. Las diferencias a favor del tratamiento con ozono fueron estadísticamente significativas a largo plazo ($p=0,0021$), con un menor índice de recaídas (8,6%) que los tratamientos con esteroides (21,4%)⁶².

En el año 2006 se publicó otro ensayo clínico aleatorizado comparando la efectividad de la infiltración paravertebral intramuscular de ozono con la de esteroides epidurales en pacientes refractarios a los tratamientos convencionales (esteroides orales y miorrelajantes). 171 pacientes fueron tratados con esteroides epidurales y a 180 se le realizaron infiltraciones paravertebrales de oxígeno/ozono. A las tres semanas de seguimiento la mejoría fue estadísticamente significativa a favor de los pacientes tratados con ozonoterapia (remisión total o casi total del dolor en el 88,2%, frente al 59% en el grupo de los esteroides), y a los seis meses la evolución fue excelente o buena en el 77,1% de los pacientes tratados con ozonoterapia, frente al 47,3% de pacientes tratados con esteroides⁶³.

Mario Muto y su equipo realizaron en 2008 un **estudio prospectivo sobre 2.900 pacientes** con hernia discal mediante infiltraciones guiadas con TAC. El gas se inyectó intradiscal, periganglionar y periradicular. Al mes se revisaron los pacientes, repitiendo la sesión en aquellos casos en que la mejoría fue parcial. A los 6 y 12 meses hubo

mejorías del 75%-80% con hernia discal simple, del 70% con hernias múltiples y del 55% con dolor por cirugía fallida de espalda⁶⁴.

En 2009, se realizó un ensayo clínico para evaluar la efectividad de las infiltraciones paravertebrales de ozono en el tratamiento del dolor lumbar agudo con hernia discal. Aunque la mayoría de los trabajos publicados se refieran a las técnicas intradiscales, la técnica paravertebral, por su seguridad y simplicidad suele ser la más empleada en la práctica clínica. Se reclutaron 60 pacientes que fueron aleatorizados en dos grupos; a uno se trató con infiltraciones reales y en el otro éstas fueron simuladas. Se hizo un seguimiento a los 15, 30, 90 y 180 días tras el registro basal. Se observó que en los pacientes tratados mejoraron significativamente el dolor y la limitación funcional ($p < 0,05$), necesitando menos medicación analgésica⁶⁵.

En el año 2010 se publicó un **meta-análisis** sobre la efectividad y seguridad la ozonoterapia para el tratamiento de las hernias discales de cualquier tipo. Se incluyeron 12 estudios con una muestra total de **8000 pacientes**; las mejorías medias registradas fueron similares a las descritas para discectomía: 3,9 puntos sobre 10 en la escala visual analógica de dolor, 25,7 puntos en la capacidad funcional según el Índice de Discapacidad de Oswestry (ODI) y un 79,7% de mejoría en los registros de la escala McNab modificada. El porcentaje de complicaciones fue del 0,064%, por lo que el tratamiento se consideró eficaz y seguro⁶⁶.

Dos años más tarde, Magalhaes y colaboradores publicaron una **revisión sistemática y meta-análisis** recopilando 8 estudios observacionales y 4 ensayos clínicos aleatorizados. Concluyen que la discolisis para tratar la hernia discal lumbar tiene un nivel de recomendación 1C y que el tratamiento con paravertebrales tiene un nivel de recomendación 1B de acuerdo con los criterios de la U.S. Preventive Services Task Force; esto quiere decir que la **recomendación es fuerte (nivel máximo)**, aunque con ciertas reservas para la discolisis por la diversidad de protocolos existentes⁶⁷.

Además, las ventajas del ozono médico frente a los esteroides permitirían la confección de protocolos más largos, con un mayor número de intervenciones y por tanto mayor potencial terapéutico. Fernández y colaboradores⁶⁸ en su revisión sobre el uso de corticoides llaman la atención sobre los inconvenientes de su uso, especialmente

la atrofia y el deterioro tisular progresivo, los efectos sistémicos indeseables y la posibilidad de infección. Estos efectos no existen y el riesgo de infección es menor con las aplicaciones de ozono infiltrado. Tampoco hay que olvidar que la administración de ozono no cierra el camino a la cirugía ni empeora su pronóstico^{69,70}.

3.3. Estudios con evidencia emergente en medicina del dolor.

3.3.1. Ozonoterapia en patología de columna.

Generalmente, el tratamiento de las hernias discales cervicales es más conservador que el de las lumbares, quizás por el mayor índice de complicaciones graves de su cirugía⁷¹. Ante la evidencia de la efectividad del ozono en el tratamiento de la hernia discal lumbar, el interés de las infiltraciones intradiscales o paravertebrales de ozono en las hernias discales cervicales tiene una relevancia especial. Actualmente, el nivel de evidencia es medio-bajo al no contar con estudios aleatorizados de alto nivel.

En el 2004, Moretti y su grupo realizaron un ensayo clínico comparando la efectividad de la ozonoterapia paravertebral con la de la mesoterapia con antiinflamatorios. Las diferencias fueron estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con ozono, con un 78% de resultados calificados como buenos u óptimos, frente a un 56,25% en el grupo de la mesoterapia⁷².

En cuanto a las infiltraciones intradiscales cervicales, también demostraron ser eficaces, según un trabajo publicado por Yue Yong Xiao y colaboradores en 2005. Se hizo una evaluación retrospectiva de 86 pacientes. El tratamiento con ozonoterapia resultó ser excelente, bueno o pobre en el 78%, 16% y 6% de los casos, respectivamente, según se registró con el método MacNab modificado⁷³.

Estos resultados coinciden con los publicados por Alexandre y colaboradores en el mismo año⁷⁴ en un estudio prospectivo multicéntrico sobre 252 pacientes.

Por último, mencionar la prometedora utilidad de la ozonoterapia en el tratamiento del síndrome de cirugía fallida de espalda, altamente prevalente entre los pacientes operados de columna y que no tiene un tratamiento claramente establecido. En estos enfermos se organizan fibrosis por cicatrices epidurales y perineurales, contracturas y espasmos paraespinales y diversas adherencias, cuyo estímulo

inflamatorio crónico da lugar a fenómenos neuroplásticos con sensibilización central y periférica. Teóricamente, las propiedades fibrinolíticas, antiinflamatorias y antioxidantes del ozono infiltrado lo harían idóneo para el tratamiento de estos procesos. En base a ésto, tenemos ya algunos trabajos publicados. El equipo del Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de Sao Paulo en Brasil, ha publicado recientemente un trabajo tratando a 19 pacientes mediante una primera infiltración epidural mejorando el dolor⁷⁵. Una alternativa promisoría sería la combinación de infiltraciones paravertebrales combinadas con epidurales caudales. Padilla y su grupo comunicaron mejoría muy significativa (EVA de 10 a 3) en una paciente con dolor refractario postlaminectomía a la que se realizaron tres bloqueos epidurales caudales con ozono (10 ml a 20 $\mu\text{gr/ml}$) en tres semanas consecutivas, después de haber hecho una serie de seis paravertebrales (10-30 $\mu\text{gr/ml}$)⁷⁶.

3.3.2. Ozonoterapia en patología de hombro.

Con respecto a la patología de hombro, Ikonomidis y colaboradores demostraron en un ensayo clínico a doble ciego la mayor efectividad del O_2/O_3 frente a las infiltraciones con esteroides o la terapia con ultrasonidos en una serie de infiltraciones subacromiales y en las zonas de máximo dolor⁷⁷. Queremos recordar que, aunque la infiltración periférica de esteroides para tratar patologías inflamatorias es ampliamente utilizada, ningún esteroide tiene indicación oficial para este procedimiento.

También se ha empleado con éxito la ozonoterapia, en combinación con las ondas de choque, para tratar tendinitis calcificada del hombro⁷⁸. Brina y Villani han publicado la utilidad de las infiltraciones ecoguiadas de ozono en pacientes con lesiones del manguito de los rotadores no quirúrgicas⁷⁹.

3.3.3. Ozonoterapia en otras patologías dolorosas.

Otras aplicaciones descritas son las diversas tendinopatías y síndromes de atrapamiento^{80,81}, el tratamiento de las epicondilitis⁸², las espondilolistesis y espondilolisis⁸³, la espondilodiscitis con infección del espacio discal⁸⁴, la espondiloartrosis⁸⁵, la patología dolorosa del pie de atleta⁸⁶, la tenosinovitis de De Quervain⁸⁷, la neuralgia postherpética^{88,89}, la metatarsalgia por fibrosis postquirúrgica

tras resección de un neuroma de Morton⁹⁰ o la patología de la articulación temporomandibular⁹¹.

4. Otras aplicaciones clínicas del ozono basadas en evidencias científicas.

4.1. Otros mecanismos de acción del ozono.

Además del efecto sobre la inflamación, el ozono ha demostrado tener un efecto sobre la modulación del estrés oxidativo, de gran importancia en patología crónica degenerativa, que sintetizamos a continuación.

El modelo terapéutico de inoculación al estrés es conocido y, en concreto la inoculación de estrés oxidativo ha demostrado su eficacia reparadora, con parámetros bioquímicos similares a los descritos para el precondicionamiento isquémico en diversos modelos de estudios preclínicos sobre daño hepático, renal, cardíaco, pulmonar, pancreático, muscular, intestinal y cerebral.

Numerosos autores han investigado los efectos de la ozonoterapia sobre los organismos vivos, pudiéndose demostrar efectos beneficiosos sobre la capacidad antioxidante y la adaptación celular en diferentes situaciones de estrés inducido en diferentes órganos. La inducción de estrés oxidativo con ozono en hígado ha demostrado ser eficaz frente al daño por isquemia/reperfusión, mediante hepatectomía parcial, o por toxicidad por tetracloruro de carbono, o por metrotexate^{92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100}. También se ha demostrado que el precondicionamiento oxidativo con ozono potencia la eficacia hepatoprotectora de la ketamina en ratas sépticas.

En el daño renal se han descrito efectos beneficiosos similares, tanto en modelos de isquemia/reperfusión^{101, 102, 103, 104, 105, 106}, como en el daño renal inducido por contraste¹⁰⁷, en la glomerulonefritis tóxica experimental provocada con adriamicina¹⁰⁸, en el daño mediante nefrectomía subtotal¹⁰⁹, por diabetes¹¹⁰ o por metrotexate¹¹¹.

También se ha podido demostrar el efecto protector mediante el precondicionamiento con ozono en modelos de cardiotoxicidad por isquemia/reperfusión^{112, 113} o por doxorubicina¹¹⁴.

Estudios similares se han publicado frente al daño muscular esquelético^{115, 116}, el daño intestinal inducido por metrotexate¹¹⁷, el daño pulmonar por irradiación¹¹⁸ y el daño orgánico generalizado por peritonitis fecal¹¹⁹ o por shock endotóxico¹²⁰.

4.2. Aplicaciones clínicas con ensayos clínicos publicados.

En revistas indexadas en PubMed, existen numerosos estudios clínicos con ozono enfocados a múltiples problemas clínicos. No suelen tratarse de ensayos clínicos aleatorizados que confieran nivel de evidencia o recomendación 1A, pero también es cierto que muchos de esos trabajos se centran en patologías o grupos de pacientes donde no existe ningún tratamiento con ese grado de evidencia, o en los que los tratamientos recomendados, aunque con bajo grado de evidencia, han fracasado.

Clínicamente, la ozonoterapia presenta diversas aplicaciones médico-quirúrgicas, todas ellas relacionadas con la capacidad germicida del ozono, con los procesos isquémicos y con el acondicionamiento oxidativo y la optimización antioxidante. Son varios los manuales médicos^{12,31} que recogen la experiencia y los trabajos científicos llevados a cabo hasta la fecha por diferentes grupos de investigación, principalmente italianos, alemanes, rusos y cubanos. En los últimos años se prodigan los estudios indexados en diferentes áreas de la medicina y la cirugía, algunos de los cuales se exponen a continuación.

4.2.1. Enfermedades cardio y cerebrovasculares.

La ozonoterapia podría ser beneficiosa¹²¹ en este campo, ya que mejorar la reología sanguínea, la elasticidad de membrana de los hematíes (favoreciendo la capilaridad), la función plaquetaria y la remoción de la placa de ateroma (favoreciendo la elasticidad vascular). También ha demostrado^{122, 123} mejorar la oxigenación, tanto cerebral como muscular, especialmente en aquellos sujetos con menores tasas de perfusión.

Giunta y su equipo¹²⁴ comprobaron en 27 pacientes que tras una sesión de ozonoterapia por vía endovenosa mejoraban la capacidad antioxidante y parámetros como la filtrabilidad de los hematíes, la viscosidad sanguínea, el hematocrito y los niveles de fibrinógeno. Las aplicaciones fueron bien toleradas y no se registró ningún efecto adverso.

Bajo estas premisas, se han llevado a cabo diferentes ensayos clínicos con resultados positivos y excelente tolerabilidad de los tratamientos, ya que no se registró ningún efecto adverso de interés, tanto mediante ozonoterapia sistémica por vía rectal como endovenosa indirecta. Así, los tratamientos han resultado beneficiar a pacientes con infarto de miocardio¹²⁵, con riesgo de infarto¹²⁶ (cerebral y coronario), con enfermedad cerebrovascular isquémica¹²⁷, con infarto cerebral agudo¹²⁸, o con demencia senil vascular¹²⁹.

Estos resultados positivos han dado lugar a la puesta en marcha en el Hospital Universitario Dr Negrin de Las Palmas de un ensayo clínico aleatorizado registrado y autorizado por la AEMPS (EudraCT 2018-000201-24).

4.2.2. Enfermedades neurológicas.

Recientemente, se ha publicado que la ozonoterapia sistémica por vía endovenosa mejora el patrón cerebrovascular en un grupo de pacientes con esclerosis múltiple¹³⁰ y hace algunos años, un ensayo cubano demostró la eficacia de la ozonoterapia en los síndromes parkinsonianos del anciano¹³¹. En ninguno de los dos estudios se recogieron efectos adversos significativos.

4.2.3. Oftalmología.

En Cuba, donde la experiencia con ozonoterapia sistémica en pacientes con retinosis pigmentaria es amplia¹³², la doctora Copello y su equipo realizaron un ensayo clínico aleatorizado¹³³ con mejoras significativas en la campimetría que permanecieron estables hasta 8 meses. La larga experiencia de los autores indica que los protocolos repetidos podrían ralentizar significativamente el desarrollo fatal de esta enfermedad.

En cuanto a la degeneración macular, habitualmente tratada con suplementación antioxidante, en 2013 se publicó¹³⁴ una revisión de dos ensayos positivos con la aplicación de ozonoterapia sistémica.

4.2.4. Neumología.

Podemos encontrar dos ensayos clínicos en esta especialidad.

En uno de ellos¹³⁵ se demuestra la eficacia de la ozonoterapia sistémica, tanto mediante insuflación rectal como mediante ozono endovenoso indirecto. Se comparan ambas vías de administración, concluyendo que ambas son eficaces y muy bien toleradas, siendo superior la aplicación endovenosa indirecta.

En otro ensayo clínico, con enfermos de enfisema pulmonar¹³⁶, hubo mejorías significativas en la clínica y en las pruebas respiratorias con dos ciclos de 20 aplicaciones rectales. Tampoco se registraron efectos adversos relacionados con la ozonoterapia.

4.2.5. Hepatología.

En este área se ha demostrado con estudios controlados la eficacia clínica y analítica en pacientes con hepatitis B¹³⁷, C¹³⁸ y con síndrome hepatorenal¹³⁹, disminuyendo el riesgo de desarrollar síndrome colorectal. En ninguno de los cuatro ensayos se registraron efectos indeseables relacionados con la técnica¹⁴⁰.

4.2.6. Úlceras y pie diabético

Una revisión sistemática publicada en 2018¹⁴¹ aconseja el uso de la ozonoterapia para el tratamiento de las úlceras. Aunque su eficacia es similar a los tratamientos convencionales, sería una terapia a considerar, debido a no ser excluyente, a su bajo coste y a su excelente tolerabilidad.

Respecto al pie diabético, una revisión sistemática realizada por la Cochrane¹⁴² en el 2015 no es concluyente sobre la eficacia de la ozonoterapia en esta patología, debido a la diversidad metodológica de los estudios recogidos. No obstante, la ozonoterapia sistémica ha demostrado su utilidad en el tratamiento del pie diabético, favoreciendo la estabilidad glucémica e implementando la expresión de interleuquinas antiinflamatorias y de factores de crecimiento plaquetario y endotelial^{143, 144, 145, 146}.

4.2.7. Reumatología (Artritis reumatoide).

Basados en estudios preclínicos, León y su equipo demostraron en un ensayo clínico¹⁴⁷ la eficacia del ozono sistémico por vía rectal en el tratamiento coadyuvante de la artritis reumatoide, al potenciar la eficacia del metrotexate, con el que comparte diana farmacológica.

4.2.8. Oncología.

Se podría destacar un estudio^{148, 149} realizado en España no aleatorizado, realizado en pacientes con toxicidad rectal secundaria a radioterapia refractaria a tratamiento convencional. En estas circunstancias, cuando fracasa el tratamiento endoscópico no hay opción terapéutica de nivel 1A, y el tratamiento con ozono ha sido planteado como opción terapéutica en revisiones específicas de esta situación clínica¹⁵⁰ y en una reciente Guía Clínica de la American Society of Colon and Rectum

Surgeons¹⁵¹ sobre el manejo de proctitis por radioterapia establece para la ozonoterapia un grado de evidencia 1C .

Siguiendo con el carcinoma prostático, otros investigadores compararon¹⁵² la efectividad de la ozonoterapia sistémica por vía rectal combinada con cobaltoterapia, concluyendo una mejoría tanto clínica como bioquímica en el grupo al que se añadió ozono ya que, se registraron menos efectos adversos por radioterapia (dermatitis, cistitis y proctitis radioinducidas) y disminuyeron significativamente los niveles de antígeno prostático.

Con respecto al carcinoma ovárico, también se ha visto¹⁵³ que la ozonoterapia sistémica mediante insuflación rectal es capaz de mejorar la calidad de vida de estas pacientes sin interferir negativamente, ni con el tratamiento convencional ni con el curso de la enfermedad, registrando una mejoría en la capacidad antioxidante, en la inmunidad y en la calidad de vida, con menos fatiga, menos náuseas y vómitos, y más apetito.

En la esfera craneofacial, se ha comprobado¹⁵⁴ que la ozonoterapia sistémica, tanto rectal como endovenosa indirecta, no solamente es bien tolerada y no interfiere con los tratamientos convencionales, sino que además podría beneficiar a los pacientes con peor pronóstico, equiparando su calidad y esperanza de vida a la de los menos afectados, al permitir incrementar potencialmente dosis y por los efectos sinérgicos con la quimio y la radioterapia.

4.3. Evidencia emergente.

Sin ser ensayos clínicos, sí encontramos en la literatura médica estudios positivos con ozonoterapia sistémica en el tratamiento de la infertilidad¹⁵⁵ (masculina y femenina), del herpes zóster¹⁵⁶, de la osteonecrosis mandibular por bifosfonatos¹⁵⁷, de la sordera súbita¹⁵⁸, de las complicaciones de la tonsilitis crónica¹⁵⁹ y de los procesos otorrinolaringológicos de etiología vascular (acufenos, vértigo periférico, hipoausia súbita) o infecciosa¹⁶⁰ (otitis media crónica supurativa recidivante).

También resulta de interés el empleo del ozono médico como coadyuvante a la antibioticoterapia en el tratamiento de la sepsis en articulaciones protéticas¹⁶¹, en estadios avanzados de ateromatosis obliterante¹⁶² y en el tratamiento de pacientes críticos¹⁶³. La Universidad La Sapienza de Roma tiene actualmente 2 ensayos clínicos en marcha sobre esta última cuestión.

En todos estos estudios hubo buena tolerabilidad de las técnicas empleadas, sin efectos adversos de consideración relacionados con la ozonoterapia; no obstante, el bajo

nivel de evidencia de los trabajos solamente permitiría un uso compasivo en un entorno controlado por un comité ético.

5. Conclusiones.

La ozonoterapia médica es una técnica cuyos mecanismos de acción están perfectamente definidos desde los puntos de vista bioquímico y farmacológico, por lo que dista mucho de ser una pseudociencia. La farmacología y la bioquímica de la ozonoterapia han sido difundidos, como hemos visto, en libros publicados por editoriales científicas de reconocido prestigio y revistas especializadas de impacto.

La ozonoterapia ha demostrado ser segura y eficaz cuando se emplea adecuadamente. Las características del ozono infiltrado aportarían seguridad en los protocolos con técnicas invasivas, favoreciendo la repetitividad y el pronóstico de las mismas.

Según los estudios recogidos en la literatura, se justifica la implementación de la ozonoterapia en el tratamiento del dolor refractario, pues si en lumbociatalgia crónica y en el dolor artrósico de rodilla los niveles de evidencia son muy elevados, también se han de considerar su aplicación en otras patologías dolorosas, recogidas en el punto 3.3 ante el fracaso de terapias más convencionales, especialmente considerando su excelente tolerabilidad.

Las ventajas y el potencial de la ozonoterapia en el tratamiento del dolor crónico y de otras enfermedades crónicas relacionadas con el estrés oxidativo, sin solución, nos hacen considerar que es necesario regular su práctica e implementar una formación reglada.

Es de destacar el reciente avance de la ozonoterapia sistémica en enfermedades crónicas sin solución, lo que ha de animar a la investigación y divulgación de la técnica en otros campos de la medicina.