



**ASOCIACIÓN ANDALUZA DEL  
DOLOR Y ASISTENCIA CONTINUADA**  
C.I.F.: G-14647697  
Avda. de la Borbolla, 47  
41013 - SEVILLA

## **POSICIONAMIENTO DE LA AOCIACION ANDALUZA DEL DOLOR 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 **Asociación Andaluza del Dolor (AAD)**, se congratula de la actitud de lucha contra las Pseudociencias y la practica no regulada de las terapias medicas no reguladas por titulaciones de Grado/Master o Experto de la Universidad.

Esta Sociedad está a favor de que no se confunda a la población con falsos tratamientos potencialmente peligrosos, tanto por estar en manos de personas sin cualificación médica como por inducir a muchos pacientes a abandonar tratamientos más ortodoxos de eficacia probada.

Compartiendo estos objetivos, manifestamos nuestro interés en colaborar con aportaciones que clarifiquen algunos aspectos concretos sobre los tratamientos con ozono en medicina del dolor, pues actualmente la ozonoterapia es una técnica empleada en muchas Unidades de Dolor españolas, tanto privadas como públicas. Por lo tanto expresamos nuestro posicionamiento a través de este documento.

El uso del ozono médico (O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub>) 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 4 y 30 µgr/ml, el que resulta útil para tratar afecciones del aparato locomotor, tales como artritis, tendinitis, miositis, fascitis, neuritis, dolores miofasciales o hernia discal espinal.



A fecha de hoy, según Pub Med, se han publicado **3205** artículos sobre ozonoterapia en Revistas Científicas de reconocido prestigio.<sup>1</sup>

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

## **2. Estudios preclínicos**

### **2.1. Toxicidad del ozono**

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, y de la Agencia Reguladora Cubana.<sup>2</sup>

Se han realizado test de toxicidad aguda y subcrónica tras las aplicaciones sistémicas de ozono rectal y por vía intraperitoneal 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.

Asimismo, en los ensayos de mutagénesis, carcinogenicidad y teratogenicidad, tanto in vivo (insuflaciones rectales y ozono intraperitoneal), 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, la aplicación del ozono por vía inhalatoria resultó ser tremendamente tóxica, ya que la capacidad antioxidante del fluido epitelial alveolar está muy limitada en relación con la de la sangre. En animales de experimentación se pudo detectar daño bronquial y pulmonar, toxicidad inmunitaria, genotoxicidad, y toxicidad



del sistema nervioso central con alteraciones del comportamiento. Esto obliga a una buena formación profesional, a una regulación y a una disposición segura de las unidades de ozonoterapia.

Desde el punto de vista clínico, Jacobs publicó que la incidencia de efectos adversos de la ozonoterapia sistémica era de solo el 0,0007%.<sup>3</sup> 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 reversibles.<sup>4</sup>

La ozonoterapia ha demostrado múltiples aplicaciones médico-quirúrgicas, todas ellas relacionadas con la capacidad germicida del ozono, con los procesos isquémicos y con las 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, rusos y cubanos.<sup>5-7</sup>

### **3. Ozonoterapia en Medicina del Dolor**

#### **3.1 Mecanismos**

Es en este ámbito donde la ozonoterapia está más extendida, dado el efecto antiinflamatorio, analgésico, antiedema y descongestionante de las infiltraciones de O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub>, y se estipula que la oxidación de los receptores algogénicos inhibiría la señal dolorosa y activaría el sistema antinociceptivo.<sup>8</sup> Estas propiedades favorecerían un efecto relajante muscular, así como la mejoría de la movilidad de la zona tratada que se puede observar en clínica.<sup>9</sup> Todo esto es muy importante en la recuperación muscular con el ozono infiltrado. Balkanyi<sup>10</sup> 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 sería capaz de inactivar los enzimas proteolíticos. Al



mismo tiempo, mediada por el  $H_2O_2$ , se estimularía la proliferación de fibroblastos y condrocitos, favoreciendo la regeneración cartilaginosa.

Los efectos del ozono sobre la sopa bioquímica inhibirían la acción de las prostaglandinas proinflamatorias, la serotonina, la bradiquinina o la sustancia P, justificando así su efecto analgésico, antiinflamatorio y remielinizante, con disminución de la sensibilización periférica.

La acción antiinflamatoria del  $O_2/O_3$  también se potenciaría por la inhibición de las citoquinas proinflamatorias (IL1, IL6, IL8, IL12, IL15 y  $TNF\alpha$ ) y de la fosfolipasa A2, y por la acción estimulante de las citoquinas inmunosupresoras, tales como la IL10 y el  $TNF\ \beta$ 1 (de efecto antiinflamatorio y reparador tisular).<sup>6</sup>

El ozono infiltrado a nivel subcutáneo interaccionaría con los mediadores y/o los receptores periféricos del dolor, que serían oxidados.<sup>11</sup> La infiltración subcutánea de  $O_2/O_3$  produciría cambios periféricos que inducirían neuroplasticidad central, según se ha podido observar en estudios preclínicos en los que se ha medido la regulación de la expresión de genes que juegan un papel esencial en el desarrollo y el mantenimiento de la alodinia. A este respecto, 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); esta expresión se normalizó con una única inyección periférica de  $O_2/O_3$ , con lo que también se redujo la alodinia mecánica.<sup>12</sup>

En cuanto al núcleo pulposo del disco intervertebral, se ha descrito que el  $H_2O_2$ , el  $HO\cdot$  y las ERO reaccionarán 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 encogería el disco disminuyendo la compresión.<sup>13-17</sup>

Iliakis y su grupo estudiaron los cambios histológicos de la matriz tras un tratamiento con discólisis mediante ozono a una concentración de 27  $\mu$ gr/ml. En el ámbito preclínico ensayaron los efectos de la discólisis con conejos, y clínicamente examinaron especímenes discales resecados mediante microdissectomía. A las cinco semanas no se observaban signos de hiperplasia condrocítica perilesional ni infiltrados



inflamatorios propios de las biopsias en los discos herniados; sí había un tejido fibroso de menos volumen (“disco momificado”), lo que supone una disminución de la compresión sobre la raíz nerviosa, una disminución del éxtasis venoso, una mejoría de la circulación, una mayor oxigenación y menos dolor, dada la gran sensibilidad a la hipoxia de las raíces nerviosas.<sup>18</sup>

También hay que considerar la importancia del TNF  $\beta$ 1 en la síntesis del colágeno y los glicosaminoglicanos,<sup>19,20</sup> efecto que ha sido comprobado en la reparación tras la discectomía, con la reorganización del núcleo pulposo residual a expensas de una fibrosis incipiente.

### **3.2 Estudios clínicos**

#### **3.2.1 Ozonoterapia en patología de rodilla**

Riva<sup>21</sup> registró 156 pacientes con patología articular de rodilla (artritis postraumática, gonartrosis con deformidad leve y gonartrosis con deformidad severa) obteniendo buenos resultados, que fueron especialmente beneficiosos cuando no había deformidades óseas severas. El tratamiento consistió en infiltraciones intraarticulares y periarticulares de 10 ml de oxígeno/ozono a una concentración de 20  $\mu$ gr/ml.

En Cuba, en el año 1997, se llevó a cabo un estudio prospectivo para evaluar la efectividad de las infiltraciones de ozono en 126 pacientes con osteoartritis de rodilla; por lo general, se necesitaron 3 ó 4 infiltraciones para obtener resultados positivos, y solo a 14 pacientes se le aplicaron más de 5 sesiones. El 71,4 % de los pacientes tuvieron un resultado catalogado como bueno, en el 10,3 % el resultado fue regular, y en un 18,3 % el resultado fue malo. La principal complicación fue el dolor durante la infiltración, y es de destacar el ahorro económico por la menor necesidad de antiinflamatorios.<sup>22</sup>

La condromalacia femoropatelar es una patología dolorosa cuyo tratamiento es fundamentalmente quirúrgico, tras el que con frecuencia quedan secuelas. Manzi y Raimondi trataron con O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub>a 60 pacientes refractarios al tratamiento quirúrgico convencional, obteniendo una resolución del cuadro mayor y más rápida que en los controles.<sup>23</sup>



También se ha usado con éxito la ozonoterapia infiltrada a nivel peritendinoso en tendinopatías refractarias de rodilla.<sup>24</sup> En otro trabajo de los mismos autores, Gjonovich y su equipo<sup>25</sup>, mejoraron a 36 atletas con “rodilla de saltador” que no habían respondido a los tratamientos convencionales.

Este mismo año, Gheza y Bissolotti publican una guía de tratamiento para la gonartrosis basada en su experiencia personal.<sup>26</sup>

De Lucas, Delgado, Huanqui y Wang publican su experiencia en series de casos sin control en publicaciones de 2005, 2006 y 2010.<sup>27-30</sup>

Moretti y colaboradores en 2010, en la osteoartritis temprana de rodilla, compararon la efectividad de la infiltración de O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub> con la de ácido hialurónico, concluyendo que si bien no había diferencias estadísticamente significativas, estaría más indicado el ozono en estadios tempranos, donde predomina la inflamación.<sup>31</sup>

Una reciente publicación, 2015, de Carlos Jesús y colaboradores<sup>32</sup> 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.

### **3.2.2. 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<sub>2</sub>/O<sub>3</sub> frente a las infiltraciones con esteroides o la terapia con ultrasonidos en una serie de infiltraciones subacromiales y en las zonas de máximo dolor.<sup>33</sup>

También se ha empleado con éxito la oxígeno-ozonoterapia, en combinación con las ondas de choque, para tratar tendinitis calcificada del hombro.<sup>34</sup> Brina y Villani han publicado la utilidad de las infiltraciones ecoguiadas de O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub> en pacientes con lesiones del manguito de los rotadores no quirúrgicas.<sup>35</sup>

### **3.2.3. 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 cirugía.<sup>36</sup> En este contexto el interés de las infiltraciones intradiscales o paravertebrales de oxígeno/ozonoterapia tiene una relevancia especial, y los efectos analgésicos, antiinflamatorios y relajantes musculares de la ozonoterapia en la patología cervical han sido descritos.

En el 2004, Moretti y su grupo realizaron un ensayo clínico comparando la efectividad de la ozonoterapia con la de la mesoterapia en pacientes con dolor cervical, parestesias de miembros superiores (uni o bilaterales), vértigo periférico y cefalea. Se reclutaron 152 pacientes con hernias, protusiones o cervicoartrosis, 76 de los cuales fueron tratados con infiltraciones de O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub> muscular paravertebral en los trapecios y en los elevadores de la escápula; a los otros 76 pacientes se les aplicó tratamiento con mesoterapia antiinflamatoria. Las diferencias fueron estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con oxígeno-ozono, con un 78% de resultados calificados como buenos u óptimos, frente a un 56,25% en el grupo de la mesoterapia.<sup>37</sup>

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 con espondilosis tratados con infiltraciones guiadas por tomografía, de los que 37 sufrían de mielopatía, 30 presentaban radiculopatía y 19 tenían sintomatología de tipo simpático. Las indicaciones para el tratamiento fueron el presentar cervicalgia con patrones de irradiación braquial, el tener pérdida de sensibilidad, hormigueo, entumecimiento, debilidad muscular o deficiencia de los reflejos tendinosos profundos; también se incluyeron pacientes con electromiografía u otras pruebas de conducción eléctrica positivas, y todos habrían de ser refractarios a tratamiento con las terapias conservadoras al menos durante 12 semanas. Se descartaron los pacientes con estenosis ósea de canal, osificación del ligamento longitudinal posterior o malacia espinal. 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 modificado.<sup>38</sup>

Estos resultados coinciden con los publicados por Alexandre y colaboradores en el mismo año.<sup>39</sup>



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.

Mario Muto y su equipo realizaron infiltraciones guiadas con TAC a 2.900 pacientes con hernia discal. 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 espalda.<sup>40</sup>

Cosma y sus colaboradores añadieron O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub> 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 tratamientos.<sup>41</sup>

Mateo Bonetti y su equipo, en un ensayo clínico, compararon la efectividad de la infiltración intraforaminal de O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub> con la infiltración periradicular de esteroides. Se reclutaron 306 pacientes, con y sin enfermedad discal, que fueron divididos en dos grupos (166 y 140 respectivamente). El principal instrumento de medida fue el índice de McNab modificado, y se registró la evolución a corto (1 semana), medio (3 meses) y largo plazo (6 meses). A corto plazo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos modalidades de tratamiento (p=0,4077). A largo plazo, las diferencias a favor de los tratamientos con ozono sí fueron estadísticamente significativas, pero solamente en el grupo de pacientes con enfermedad discal (p=0,0021); también a largo plazo, se pudo ver que los tratamientos con ozonoterapia tenían estadísticamente menos índice de fracaso (8,6%) que los tratamientos con esteroides (21,4%).<sup>42</sup>

Autores como Torres y su equipo obtienen resultados positivos y duraderos en el tratamiento de la ciática por hernia discal aplicando tres sesiones consecutivas de infiltraciones de O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub> intradiscal, epidural y paravertebral que añaden a bupivacaína (5



ml al 0,25%) y triamcinolona (4 mg). Aunque el estudio es retrospectivo se registró la evolución de 91 pacientes durante 24 meses, con una mejoría muy significativa que persistió al final del seguimiento en el 81,1% de la muestra.<sup>43</sup>

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 desaparecido.<sup>44</sup> Los resultados indicaban que la técnica era efectiva en el tratamiento de las protusiones, aunque según otro estudio posterior del mismo equipo, la efectividad no fue superior a la de la microdiscectomía.<sup>45</sup>

También respecto a las protusiones discales, He Qing y colaboradores, con una muestra de 602 pacientes y 1078 discos intervenidos, concluyeron la idoneidad del tratamiento con ozonoterapia como de primera elección después de fallar técnicas más conservadoras. Al comparar la ozonoterapia con otras técnicas microinvasivas, estos autores consideraron que se trataba de una técnica efectiva, segura, mínimamente estresante para el paciente y fácil de realizar.<sup>46</sup> Resultados igualmente positivos obtienen Castro y su equipo, en un estudio observacional prospectivo en el que trataron a 41 pacientes con infiltraciones simultáneas intradiscales, epidurales y perirradiculares. Se excluyeron enfermos con hernia discal con fragmento libre y déficit neurológico mayor asociado. La evolución fue muy positiva (según la EVA y el test de Lattinen) desde el primero al último de los registros postbasales (a los 30 días y a los 6 meses respectivamente), y el grado de satisfacción fue calificado como bueno por el 85.4% de la muestra.<sup>47</sup>

En el año 2006 se publicó otro ensayo clínico aleatorizado comparando la efectividad de la infiltración paravertebral muscular de O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub> con la de esteroides epidurales en pacientes refractarios a los tratamientos convencionales (esteroides y miorelajantes). 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 esteroides.<sup>48</sup>

Recientemente se realizó un ensayo clínico para evaluar la efectividad de las infiltraciones paravertebrales de oxígeno/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 realidad es que esta técnica, 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 analgésica.<sup>49</sup>

En el año 2010 se publicó un metaanálisis 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 seguro y eficaz.<sup>50</sup>

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 existentes.<sup>51</sup>

Alrededor de un 80% de la población en países occidentales experimentará al



menos un episodio de lumbalgia a lo largo de su vida, y en el 55% de estos habrá un dolor radicular asociado.<sup>52</sup> El síndrome de cirugía fallida de espalda oscila entre un 15 y un 20%, lo que lleva a proponer tratamientos más conservadores y menos invasivos, como la ozonoterapia, cuya efectividad parece oscilar entre un 65 y un 80% sugiriendo que un mínimo cambio en el volumen discal se puede traducir en un gran cambio clínico.<sup>53</sup> También se deberán de tener en cuenta las fibrosis epidurales, los desgarros perineurales, las adherencias nerviosas, las limitaciones de la biomecánica por fibrosis y espasmos de los músculos parvertebrales y los síndromes miofasciales asociados.<sup>54</sup>

En este contexto, las infiltraciones con O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub>, tanto a nivel paravertebral profundo y de los puntos gatillo de la musculatura relacionada, como la nucleolisis percutánea con ozono, son técnicas en auge debido a su inocuidad, efectividad, facilidad de ejecución y bajo coste.

Andreula y colaboradores,<sup>55</sup> al comparar la nucleolisis con ozono con la nucleolisis enzimática, concluyen que, siendo los resultados clínicos similares, el tratamiento con ozonoterapia sería de primera elección por ser más ventajosa y mejor tolerada.

Además, las ventajas del ozono médico frente a los esteroides permitirían la confección de protocolos más extensos, con un mayor número de intervenciones y por tanto mayor potencial terapéutico. Fernández y colaboradores,<sup>56</sup> 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, o son mínimos, 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.<sup>57,58</sup>

Por último, mencionar que queda por demostrar la efectividad de la ozonoterapia en el tratamiento del síndrome de cirugía fallida de espalda, altamente prevalente entre los pacientes operados de columna, y que suele empeorar con las reentradas quirúrgicas. En estos enfermos se organizan fibrosis por cicatrices epidurales y perineurales, contracturas y espasmos paraespinales y diversas adherencias, cuyo estímulo



inflamatorio crónico daría lugar a fenómenos neuroplásticos con sensibilización central y periférica. Teóricamente, las propiedades fibrinolíticas, antiinflamatorias y antioxidantes del O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub> infiltrado lo harían idóneo para el tratamiento de estos procesos. El equipo del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, de México DF, ha publicado recientemente dos trabajos tratando en cada caso a 30 pacientes. En ambos estudios se aplicó una primera sesión de epidural más paravertebrales seguida de tres sesiones semanales de paravertebrales; se emplearon dosis de 20 ml, a 30 µgr/ml en la primera serie y a 50 µgr/ml en la segunda, pero los tratamientos no pudieron mejorar el dolor de los pacientes.<sup>59,60</sup> 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 µgr/ml) en tres semanas consecutivas, después de haber hecho una serie de seis paravertebrales (10-30 µgr/ml).<sup>61</sup>

### **3.2.4. Otras aplicaciones del oxígeno/ozono infiltrado.**

Otras aplicaciones descritas son las diversas tendinopatías y síndromes de atrapamiento,<sup>62,63</sup> el tratamiento de epicondilitis,<sup>64</sup> las espondilolistesis y espondilolisis,<sup>65</sup> la espondilodiscitis con infección del espacio discal,<sup>66</sup> la espondiloartrosis,<sup>67</sup> la patología dolorosa del pie de atleta,<sup>68</sup> la tenosinovitis de De Quervain,<sup>69</sup> la metatarsalgia por fibrosis postquirúrgica tras resección de un neuroma de Morton<sup>70</sup> o la patología de la articulación temporomandibular.<sup>71</sup>

## **4. Regulación y reconocimiento**

En Portugal y Grecia, la ozonoterapia está legalmente reconocida y se emplea en centros públicos y privados. En Alemania, Suiza y Austria se utiliza merced al reconocimiento legal de los generadores de ozono. Consideramos que fue un acierto que en 2011, el Ministerio de Sanidad español incluyera la ozonoterapia en la cartera de servicios de las unidades de dolor, y hoy día es empleada con asiduidad en más de cuarenta unidades públicas, aportando eficacia, seguridad y abaratamiento de los protocolos



El anexo II del Real Decreto 1277/2003, del 10 de octubre, en el que se recogen las diferentes ofertas de centros, unidades asistenciales y establecimientos sanitarios, la ozonoterapia es considerada como “terapia no convencional”. En el artículo 37 sobre intervenciones probadas en la práctica clínica de la declaración de Hersinki de la Asociación Médica Mundial (Brasil, octubre 2013) para el uso compasivo de medicamentos se calificó la ozonoterapia como un procedimiento seguro, potencialmente útil dentro de las últimas opciones donde hayan fracasado otros tratamientos más convencionales.

Nuestros pacientes, generalmente sin curación, viven situaciones dramáticas, y necesitan una ayuda que deontológicamente no le podemos negar, siempre que estén bien informados y lo que se les ofrezca se justifique con el conocimiento médico, la pericia del profesional, la situación particular de cada caso y el riesgo asumido. Así es como se define, en definitiva, la medicina basada en pruebas, o en la evidencia, según Sackett.<sup>72</sup>

## **5. Conclusiones**

5.1. 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 publicadas en revistas especializadas de impacto.

5.2. 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.

5.3. Según los estudios recogidos en la literatura, se ha de considerar la implementación de la ozonoterapia en el tratamiento del dolor en general, pues si en lumbociatalgia crónica y en el dolor artrosico de rodilla los niveles de evidencia son muy elevados, también se han de considerar los estudios menores publicados en otras patologías, destacando que dada la excelente tolerabilidad puede ser una opción ante el fracaso de terapias más convencionales.

5.4. Las ventajas y el potencial de la ozonoterapia en el tratamiento del dolor crónico y de otras enfermedades crónicas sin solución, nos hacen considerar que es



necesario regular su práctica e implementar una formación reglada y regulada de los médicos expertos.

## 6. Referencias

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ozone+AND+therapy>.
2. Menéndez S and W Mark. Advances of Ozone Therapy in Medicine & Dentistry. Havana University 2016.
3. Jacobs MT. Untersuchung Über Zwischenfalle Und Typische Komplikationen In Der Ozon-Sauerstoff-Therapie. Ozo Nachrichten 1982; 1:5.
4. Menéndez S et al. Ozono. Aspectos básicos y aplicaciones clínicas. Centro de Investigaciones del Ozono CENIC 2008; Ciudad de La Habana, Cuba. Pg: 27-36.
5. Menéndez S et al. Ozono. Aspectos básicos y aplicaciones clínicas. Centro de Investigaciones del Ozono CENIC 2008; Ciudad de La Habana, Cuba.
6. Bocci V. Oxygen-Ozone Therapy. A critical evaluation. Kluwer Academic Publishers 2002; Dordrecht, The Netherlands.
7. Schwartz A, Kontorchnikova K, Malesnikov O. Guía para el uso médico del ozono. Fundamentos terapéuticos e indicaciones. AEPRIMO 2011.
8. Simonetti V, Liprandi B, Musso C, Simonetti M, Strumia K. Ozone therapy about temporomandibular articulation pathologies and ost-disc-radicular pathologies. Corrispondence to Dr. Vincenzo Simonetti, Via Lamarmora 43, 10128-Torino, Italy, Email: v.simonetti@tiscali.it.
9. Siemsen CH. Ozon-Anwendung bei akuten und chronischen Gelenkerkrankungen, in Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie 1995 (E.G. Beck, and R Viebahn-Hänsler, Eds), Ecomed, Landsberg, p. V-9.2-V-9.2 14.
10. Balkanyi A. The Treatment of Muscle Contracture with Ozone Zurich, Switzerland <http://www.o3center.org/Abstracts/index.html>.



11. Re L. Clinical evidence of ozone interaction with pain mediators. *Saudí Med J* 2010; 31:1963-7.
12. Fuccio C et al. A single subcutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the over-expression of pro-inflammatory caspases in the orbito-frontal cortex of neuropathic mice. *Eur J Pharmacol* 2009; 603:42-9.
13. Mc Cord JM. Free radicals and inflammation : protection of synovial fluid by superoxide dismutase. *Science* 1974, 185:529-531.
14. Curran SF, Amoroso MA, Goldstein BD, Berg RA. Degradation of soluble collagen by ozone or hydroxyl radicals. *FEBS Lett* 1984, 176:155-160.
15. Hawkins CL and Davies MJ. Direct detection and identification of radical generated during the hydroxyl radical-induced degradation of hyaluronic acid and related material. *Free Rad Biol Med* 1996, 21:275-290.
16. Bocci V, Pogni R, Corradeschi F, Busi E, Cervelli C, Bocchi L, Basosi R. Oxygen-ozone in orthopaedics: EPR detection of hydroxyl free radicals in ozone-treated "nucleus pulposus" material. *Riv Neuroradiol* 2001, 14:55-59.
17. Leonardi M, Simonetti L, Barbara C. Effetti dell'ozono sul nucleo pulposo: reperti anatomo-patologici su un caso operato. *Riv Neuroradiol* 2001, 14:57-59.
18. Iliakis E, Valadakis V, Vynios DH, Tsiganos CP, Agapitos E. Rationalization of the activity of medical ozone on intervertebral disc - A histological and biochemical study. *Rivista Di Neuroradiologia* 2001; 14(Suppl. 1): 23-30.
19. Trippel SB. Growth factor actions on articular cartilage. *J Rheumatol* 1995; 43:129-132.
20. Qi WN and Scully SP. Extracellular collagen modulates the regulation of chondrocytes by transforming growth factor- $\beta$ 1. *J Orthopaed Res* 1997; 15:483-490.
21. Riva-Sanseverino E. Knee-joint Disorders Treated by oxygen-ozone therapy. *Europa Medicophysica* 1989; 25:163-70.
22. Escarpanter-Buliés JC, Valdés-Díaz O, Sánchez-Rauder R, López-Valdés Y, López-García C. Resultados terapéuticos en la osteoartritis de la rodilla con infiltraciones de ozono. *Rev Cubana Invest Bioméd* 1997; 16(2).



23. Manzi R and Raimondi D. The role of oxygen-ozone therapy in patellofemoral chondromalacia. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2002; 1:31-35.
24. Gjonovich A, Marchetto R, Montemarà E, Girotto T. Refractory tendinopathies of the knee: use of oxygen-ozone therapy. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2003; 2:187-192.
25. Gjonovich A, Girotto T, Montemarà E. Jumper's knee: Oxygen-ozone therapy in refractory forms. Clinical experience. *Rivista italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2002; 1:183-18.
26. Gheza G., Bissolotti L. [Intra-articular oxygen-ozone injection for knee disease. Proposed guidelines] *Riv. It. Ossigeno-Ozonot.* 2003; 2: 63-66.
27. De Lucas JC. Infiltración periférica con ozono. Indicaciones, técnicas y experiencia clínica. *Rev. Soc. Esp. del Dolor* 2005; 12: 37-47.
28. Delgado E., Quesada JV. et al. Ozonoterapia intraarticular en la enfermedad artrósica de la rodilla. *Rev Cubana Ortop Traumatol* 2005; 19(1): 23-28.
29. Huanqui C, Cruz M, et al. "Eficacia y seguridad del ozono intraarticular en artrosis de rodilla refractaria al tratamiento" *Rev Perú Reum* 2006; 12(1): 21-26.
30. Wang JW, Zhang YF, Ma Y, Xu B, Wang Q, Yin H. [Therapeutic Effect of Low Concentration Medical Ozone on Knee Osteoarthritis]. *J Liaoning Coll Tradit Chin Med.* 2010;12(4):17-19.
31. Moretti B, Lanzisera R, Morese A, Moretti L, Patella S, Patella V, Simone C. O2-O3 vs chondroprotectors in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2004; 3: 65-72.
32. Jesus C, Trevisani V, Santos F. Comparison Between Intra Articular Ozone and Placebo in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Multicentric, Comparative, Randomized and Double-Blinded Clinical Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (suppl 10).



33. Ikonomidis ST, Iliakis EM, Eleftheriadou A, Bratanis D, Thomaidis R. Conservative treatment of acute or chronic tendinitis with oxygen-ozone mixture. A double blind clinical trial. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2003; 2: 67-71.
34. Trenti GF, Gheza G. Efficacy of oxygen-ozone pain therapy associated with shock waves to treat calcifying tendinitis of the shoulder. Preliminary findings. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2002; 1:45-50.
35. Brina L, Villani PC. Treatment of rotator cuff lesions with echo-guided infiltration of an oxygen-ozone mixture. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2004; 3:139-147.
36. Complications and mortality associated with cervical spine surgery for degenerative disease in the United States. Wang MC, Chan L, Maiman DJ, Kreuter W, Deyo RA. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32:342–347.
37. Moretti B, Lanzisera R, Pesce V, Moretti L, Patella S, Patella V, Simone C. O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub> vs anti-inflammatory drugs in the treatment of neck pain. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2004; 3:131-137.
38. Yue Yong Xiao, Jin Lin Tian, Jia Kai Li, Jin Shan Zhang. CT-Guided ozone injection for the treatment of cervical disc herniation. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2006; 5:109-115.
39. Alexandre A, Corò L, Azuelos A, et al. Intradiscal injection of oxygen-ozone gas mixture for the treatment of cervical disc herniations. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;92:79–82.
40. Muto M, Ambrosanio G, Guarnieri G, Capobianco E, Piccolo G, Annunziata G, Rotondo A. Low back pain and sciática: treatment with intradiscal-intraforaminal O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub> injection. Our experience. *Radiol Med* 2008; 113:695-706.
41. Cosma F, Simonetti L, De Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M. Minimally



- invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Neurol* 2003; 24:996-1000.
42. Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, Dalla-Volta G, Guindani M, Leonardi M. Intraforaminal O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub> versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: randomized controlled study. *Am J Neurol* 2005; 26:996-1000.
  43. Torres LM, Terrero MJ, Vidal M, Aragón F, Martínez J. Discólisis con ozono intradiscal en el tratamiento de la ciática por hernia discal. *Rev Soc Esp Dolor* 2009; 16:147-152.
  44. Buric J, Alexandre A, Corò L, Azuelos A. Intradiscal ozone treatment of non-contained disc herniations. 18 months follow-up. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2003; 2:153-160.
  45. Buric J. Ozone chemonucleolysis vs microdiscectomy. Prospective controlled study with 18 months follow-up. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2005; 4:49-54.
  46. Qing H, Feng D, Tao L, Hui L, Xiao Fang L, Dong L. Report on 602 cases of percutaneous ozone puncture chemonucleolysis treating lumbar disc protrusion. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2005; 4:145-148.
  47. Castro M, Canovas L, Martínez J, Pastor A, Segado I, Rocha F, Izquierdo C. Discólisis percutánea con ozono: nuestra experiencia. *Rev Soc Esp Dolor* 2009; 16:405-409.
  48. Zambello A, Fara B, Tabaracci G, Bianchi M. Epidural steroid injection vs paravertebral O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub> infiltration for symptomatic herniated disc refractory to conventional treatment. A prospective randomized study. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2006; 5:123-127.
  49. Paoloni M, Di Sante L, Caccio A, Apuzzo D, Marotta S, Razzano M, Franzini M, Santilli V. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a multicenter, randomized, double-blind,



- clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. *Spine* 2009; 1; 34:1337-44.
50. Stephen J, Thomas-Meaders BS, Muto M, Murphy KJ. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *Journal of vascular and interventional radiology* 2010; 21:534-548.
51. 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:E115–E129.
52. Lory MD. Decision making in lumbar disc disease. *Clinical Neurosurg* 1991; 39:36-51.
53. Gangi A, Dietemann JL, Mortazavi R, Pflieger D, Kauff C, Ray C. CT-guided interventional procederes for pain managemente in the lumbosacral spine. *Radiographics* 1998; 18:621-63
54. Manchikanti L, Singh V, Cash KA, Pampati V, Datta S. Preliminary Results of a Randomized, Equivalence Trial of Fluoroscopic Caudal Epidural Injections in Managing Chronic Low Back Pain: Part 3 – Post Surgery Syndrome. *Pain Physician* 2008; 11:817-831.
55. Andreula CF, Simonetti L, de Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Neuroradiol* 2003; 24:996-1000.
56. Fernández AM, Povedano J, Campos S, García-López A. Eficacia clínica de las infiltraciones con esteroides. *Rev Esp Reumatol* 1998; 25: 361-370.
57. Bocci V, Borrelli E, Zanardi I, Travagli V. The usefulness of ozone treatment in spinal pain. *Drug Des Devel Ther*. 2015 May 15;9:2677-85.
58. Muto M, Giurazza F, Silva RP, Guarnieri G. Rational approach, technique and selection criteria treating lumbar disk herniations by oxygen-ozone therapy.



- Interv Neuroradiol. 2016; 22:736-740.
59. Hernández-Guinea BD, Tenopala-Villegas S, Canseco-Aguilar CP, Torres-Huerta JC. Eficacia de la aplicación de ozono epidural y paravertebral a una concentración de 30  $\mu\text{gr/ml}$  para el manejo del dolor crónico en pacientes con síndrome de cirugía fallida de espalda. Rev Soc Esp Dolor 2012; 19:3-10.
  60. Riestra-Grijalva YM, Hernández-Sántos JR, Tenopala-Villegas S, Canseco-Aguilar CP, Torres-Huerta JC. Eficacia de la aplicación de ozono epidural y paravertebral a una concentración de 50  $\mu\text{gr/ml}$  en pacientes con dolor crónico secundario a síndrome postlaminectomía. Rev Soc Esp Dolor 2012; 19:66-71.
  61. Padilla del Rey ML, García Fernández MR, García Sánchez F, Rastrollo Peña D, Díaz-Alejo Marchante C, González Ortega JJ, Hidalgo Tallón FJ. Ozonoterapia en el síndrome de cirugía fallida de espalda. 21ª Reunión Anual ESRA-ESPAÑA.
  62. Moretti B, Lanzisera R, Sisti GL, Moretti L, Patella S, Patella V, Simone C. O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub> therapy in tendinopathies and entrapment syndromes. Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia 2005; 4:20-29.
  63. Ikonomidis ST, Iliakis EM, Eleftheriadou A, Bratanis D, Thomaidis R. Conservative treatment of acute or chronic tendinitis with oxygen-ozone mixture. A double blind clinical trial. Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia 2003; 2: 67-71.
  64. Gaffuri M, Garaffo R, Gheza G. Oxygen-ozone therapy for lateral humeral epicondylitis: preliminary findings. Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia 2003; 2: 169-72.
  65. Bonetti M. CT-guided oxygen-ozone infiltration into isthmic lysis points in the management of 1st degree spondylolisthesis and spondylolysis. Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia 2003; 2:31-38.
  66. Alvarado R. Ozonotherapy to resolve disc space infection spondylodiscitis.



ASOCIACIÓN ANDALUZA DEL  
DOLOR Y ASISTENCIA CONTINUADA  
C.I.F.: G-14647697  
Avda. de la Borbolla, 47  
41013 - SEVILLA

- Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia 2006; 5: 117-121.
67. Bonetti M, Cotticelly B, Richelmi P, Valdenassi L. Rofecoxib and O2/O3 therapy vs O2/O3 therapy in the Management of spondyloarthritis. Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia 2002; 1:171-178.
68. Zanardi G, Zorandi A. Oxygen-ozone therapy in painful pathologies of the foot of athletes. Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia 2002; 1: 51-56.
69. Gheza G, Ipprio L, Bissolotti L. Oxygen-ozone therapy in a diabetic patient with De Quervain's tenosynovitis associated with Joint arthrosis. Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia 2002; 1:189-192.
70. Gheza G. Metatarsalgia treated with O2-O3 in a patient with post-surgical cicatricial fibrosis after resection of Morton's neuroma. Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia 2002; 1:109-111.
71. Simonetti V, Liprandi B, Musso C, Simonetti M, Strumia K. Ozone therapy about temporomandibular articulation pathologies and ost-disc-radicular pathologies. Correspondence to Dr. Vincenzo Simonetti, Via Lamarmora 43, 10128-Torino, Italy, Email: v.simonetti@tiscali.it.
72. Sackett DL, Strauss SE, Richardson WE et al. Medicina Basada en la Evidencia. Cómo practicar y enseñar la MBE.