

Revisión sistemática: ozonoterapia en enfermedades reumáticas

Loreto Carmona

Unidad de Investigación. Fundación Española de Reumatología. Madrid. España.

Objetivo: Analizar, mediante una revisión sistemática, la eficacia sobre la que se basa el uso de la ozonoterapia en las enfermedades osteomusculares.

Métodos: Se realizó una búsqueda en PubMed, Embase y Cochrane Library utilizando descriptores muy sensibles para poder captar todos los estudios de ozonoterapia. Se seleccionaron todos los estudios en los que se mostrara la eficacia o efectividad de la ozonoterapia en cualquier enfermedad osteomuscular.

Resultados: Sólo se identificaron 6 estudios relacionados, 5 en hernia discal y 1 en síndrome Raynaud. De los 5 estudios en hernia discal, sólo 3 eran ensayos clínicos, y en ninguno la asignación al grupo de estudio era aleatoria. Los participantes de los estudios eran en general pacientes con hernia discal sintomática no muy grande. Existe una gran variabilidad en las dosis de ozono inyectadas, así como en los controles frente a los que se comparan. Las medidas de desenlace son todas subjetivas y no existe evaluación ciega de los resultados. El estudio de síndrome de Raynaud incluía sólo a 4 pacientes. No se valoran efectos adversos en detalle.

Conclusiones: El uso de la ozonoterapia en las enfermedades osteomusculares se basa en estudios de baja calidad. No hay en el momento actual un argumento sugerente de una adecuada relación riesgo/beneficio de la ozonoterapia en las enfermedades reumáticas.

Palabras clave: Ozonoterapia. Revisión sistemática. Hernia lumbar.

Ozone therapy in rheumatic diseases: a systematic review

Objective: To perform a systematic review to analyze the efficacy on which the use of ozone therapy in musculoskeletal diseases is based.

Methods: A literature search was performed in PubMed, Embase and the Cochrane Library using highly sensitive search terms to identify all studies on ozone therapy. All studies showing the efficacy or effectiveness of ozone therapy in any musculoskeletal disease were selected.

Results: Only 6 relevant studies were identified, 5 in lumbar disk herniation and 1 in Raynaud's syndrome. Of the 5 studies in disk herniation, only 3 were clinical trials and none used random allocation. Study participants were generally patients with symptomatic small discal hernias. There was wide variability in the dose of ozone injected as well as in the controls used for comparison. All outcome measures were subjective and there was no blinded evaluation of the results. The study in Raynaud's syndrome included only 4 patients. Adverse effects were not evaluated in detail.

Conclusions: The use of ozone therapy in musculoskeletal diseases is based on poor quality studies. Currently, data supporting an adequate risk/benefit ratio for ozone therapy in rheumatic diseases is lacking.

Key words: Ozone therapy. Systematic review. Lumbar hernia.

Introducción

El ozono (del griego *ozein*, "oler") es una forma alotrópica del oxígeno, con tres átomos en cada molécula, y cuya fórmula es O₃. Se trata de un gas azul pálido de olor fuerte, que se forma al pasar una chispa eléctrica a través de oxígeno; el ozono es mucho más activo químicamente que el oxígeno ordinario y mejor oxidante¹.

El ozono es un gas tóxico. Se ha visto que disminuye la capacidad ventilatoria cuando se inhala, especialmente en niños, atletas y asmáticos². También se ha comprobado que existe una relación entre el número de problemas cardiovasculares en la población y la concentración ambiental de ozono³. Es más, por su capacidad de producir edema pulmonar y fibrosis, y sensibilización asmática, se utiliza para desarrollar modelos experimentales lesivos en animales y voluntarios humanos⁴.

Entre sus usos industriales, se utiliza para purificar el agua, esterilizar el aire y blanquear telas, ceras y harina. El ozono tiene también usos en medicina. La plausibilidad de su uso se basa en que es un potente oxidante que aumenta la producción celular de agentes antioxidantes, es antihipóxico e inmunomodulador⁵. Los usos que se le han dado en medicina son sobre todo los relacionados con el tratamiento de infecciones (en otorrinolaringología y estomatología, gangrena, fascitis necrosante y peritonitis, y más raros en el tratamiento del herpes zoster, de la tuberculosis

Correspondencia: Dra. L. Carmona.
Unidad de Investigación. Fundación Española de Reumatología.
Calle Recoletos, 9, 1.º A. 28001 Madrid. España.
Correo electrónico: lcarmona@ser.es

Manuscrito recibido el 19-7-2005 y aceptado el 29-11-2005.

y del virus de la inmunodeficiencia humana)^{6,7}, de la enfermedad arteriooclusiva (aparentemente también tiene un efecto sobre el perfil lipídico)⁸, en la prevención de efectos secundarios de quimioterapia, en el tratamiento de heridas para el desbridamiento, la curación rápida y como adyuvante para injertos de piel. Además, se ha probado en infinidad de problemas, como coadyudante en cáncer, enfermedades cutáneas (eccema, psoriasis, *tinea pedis*, acné *vulgaris*), oftalmológicas (retinitis pigmentaria, endoftalmítis), y se ha propuesto para el tratamiento de colitis, hepatitis, para la estimulación de pacientes extubados, placentas insuficientes, gestosis, etc. El ozono se aplica en medicina de muy diversas maneras: en infiltraciones (intramuscular, intradiscal, subcutánea, paravertebral, intraarticular), en hemotransfusión, con bolsa de plástico o campana de cristal, en cremas, por insuflación rectal, etc.

En el campo de las enfermedades osteomusculares se ha venido utilizando principalmente en el tratamiento de las hernias discales, si bien también tendría cabida en enfermedades en las que hubiera reducción del oxígeno tisular. La hipótesis sobre la que se sustenta la quimiodiscólisis con ozono es que la herniación del núcleo pulposo desencadena, por un lado, una reacción autoinmunitaria, por el proteoglicano que está separado del sistema inmunitario desde el nacimiento, y por otro, un proceso inflamatorio no inmunológico de todas las células implicadas. En este contexto, el ozono mejoraría la oxigenación tisular, inhibiría las proteinasas y produciría un aumento de citocinas inmunosupresoras, más un efecto directo sobre mucopolisacáridos, rompiendo moléculas de agua y reduciendo el disco ("momificación")⁹. Aun basándose en una plausibilidad biológica, no se debería recomendar un tratamiento si no se demuestra su eficacia en la práctica clínica. Desde hace más de dos décadas, y cada vez con más frecuencia, se practica la ozonoterapia en múltiples problemas médicos, incluidas las manifestaciones osteomusculares, pero ¿hasta qué punto se trata de un tratamiento eficaz?

Métodos

Se realizó una revisión sistemática sobre la pregunta de investigación. Para ello se desarrolló una estrategia de búsqueda muy sensible, que nos asegurara la inclusión de todos los estudios publicados de ozonoterapia en enfermedades reumáticas.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed (en octubre de 2004) y en Embase (de 1991 a octubre de 2004) y Embase en la plataforma Ovid. En PubMed la búsqueda fue *ozone therapy OR oxygen-ozone therapy OR ozone injections*. En Embase, fue *(*ozone/ or (ozone therapy or oxygen-ozone therapy or ozone injections)*. Se introdujo además el término "ozono" en la Cochrane Library Plus.

Selección de estudios

Se seleccionaron estudios que estuvieran relacionados con el uso del ozono en problemas osteomusculares en humanos. En principio no se puso restricción por tipo de estudio ni por afección. Se realizó una primera selección por títulos seguida de una selección por resúmenes. Los estudios con título dudoso y sin resumen fueron recuperados completamente. La revisión se realizó en su totalidad por una sola revisora. Para la selección de estudios por títulos se establecieron sesiones de un máximo de 10 min. Se recuperaron todos los artículos de referencias con resúmenes relacionados con el tema y de aquellas referencias con título con posible relación pero sin resumen.

Resultados

La estrategia de búsqueda en PubMed proporcionó 1.080 citas y en Embase produjo 376 resultados. Además se encontró un documento relacionado con el ozono en la Cochrane Library Plus, si bien era sobre su eficacia en caries. Se encontraron 56 duplicados entre bases de datos, lo que supuso revisar 1.401 referencias. Se eliminaron por el título todas las que no estuvieran relacionadas con usos terapéuticos del ozono en enfermedades osteomusculares. La mayoría de las referencias estaba relacionada con el ozono como contaminante y efectos adversos del aire con ozono, sus usos industriales, incluida la descontaminación. Se desecharon asimismo los estudios en animales. En total se seleccionaron 23 referencias para estudio del resumen.

La mayor parte de la literatura médica revisada es de países del este europeo, asiáticos, Cuba e Italia, generalmente en revistas de bajo impacto y dudoso *peer-review*. Llama la atención la existencia de mucha duplicación, con el mismo estudio comunicado en más de cuatro ocasiones, a veces con diferencias sutiles en los métodos de análisis o incluso en el número de pacientes. Apenas hay ensayos clínicos, y la mayoría de los artículos encontrados fueron revisiones no sistemáticas del tema.

De los 23 estudios seleccionados para el estudio del resumen, sólo 9 tenían verdadera relación con enfermedades osteomusculares, de los cuales 1 era un caso clínico de una mujer previamente tratada con inyecciones perirradiculares de esteroides¹⁰, y otro era una revisión no sistemática¹¹. Sólo 7 artículos demostraron referirse a estudios encaminados a demostrar de alguna manera la eficacia de la ozonoterapia en las enfermedades reumáticas, 5 en hernias discales^{9,12-15} y 1 en síndrome de Raynaud¹⁶.

Los estudios de eficacia del ozono en hernias discales encontrados incluyen 3 ensayos clínicos controlados^{9,13,14}, aunque ninguno aleatorizado, y 2 estudios observacionales^{12,15}. La tabla 1 muestra las características de estos estudios y sus resultados.

Respecto de la población incluida, en general, se trata de pacientes con raquialgia y hernias discales no muy

TABLA 1. Tabla de evidencia de los estudios de ozonoterapia en hernias discales

Autor	Año y métodos	Pacientes	Intervención	Resultados	Comentarios
D'Erme	1998 Observacional retrospectivo	N.º total = 50 Criterios de inclusión: los 50 primeros pacientes de una clínica que tenían más de 6 meses de seguimiento Descripción de los pacientes incluidos: ninguna	2-3 sesiones O ₂ -O ₃ 20-30 [µg/ml	68% resultados positivos (excelente o bueno) Sin efectos secundarios	
Torri	1999 Ensayo clínico controlado, no aleatorizado	N.º total = 96 Criterios de inclusión: dolor lumbar en presencia de diferentes alteraciones discales. Tratamiento farmacológico y fisioterapia previos sin resultado Descripción de los pacientes incluidos: 54 varones, 42 mujeres, entre 18 y 95 años	1) Intervención: 12 inyecciones de ozono (20 cc a 20 [µg/ml) en músculos paravertebrales 2) Control: 12 inyecciones de oxígeno en músculos paravertebrales (n = 30)	Mejoría en ambos. Reducción en tiempo, intensidad del dolor, ciática, dolor lumbar, parestesias, Lassegue, sobre EVA. Diferencias a favor de ozono entre 20-30% (no específica más) No hablan de efectos secundarios	Sólo presenta datos sobre el grupo de ozonoterapia. No sabemos si son comparables los grupos al inicio. Sin aleatorización
Gionovich	2001 Ensayo clínico controlado, no aleatorizado	N.º total = 60 Criterios de inclusión: lumbociatalgia de > 45 días y > 7/10 en EVA dolor. Hernia confirmada por TC/RM. Se excluyó a obesos, cirugía previa, alteraciones importantes, coagulopatía o infiltraciones en los 20 días previos Descripción de los pacientes incluidos: 42 varones, 18 mujeres, entre 22 y 55 años (restricción etaria para evitar artrosis importante, osteoporosis, estenosis)	1) Intervención: 8 inyecciones intramusculares paravertebrales en 21 días de 15-20 ml de O ₂ -O ₃ a 15 [µg/ml (n = 20) 2) Control: 2.a) 3 inyecciones de 10-15 ml solución salina más dexametasona 8 mg cada 6-7 días (n = 20) 2.b) 1 infiltración intramuscular paravertebral bilateral con 10 ml de bupivacaína 0,25% en punto deozono (n = 20)	Positivo si reducción de la EVA dolor > 50% a los 14 días. Intervención: 75%; control a) 55%; control b) 70%. No dice si hay diferencias significativas entre los grupos, aunque por las gráficas no lo parece Sin efectos secundarios	Grupos homogéneos según autores. Los pacientes no conocían el procedimiento aplicado. No aleatorizado
Andreula	2003 Ensayo clínico controlado, no aleatorizado	N.º total = 600 Criterios de inclusión: hernia por RM con signos clínicos Descripción de los pacientes incluidos: ninguna	1) Intervención: 1 sesión de oxígeno-ozono (4 ml más 8 ml a 27 [µg/ml) (n = 300) 2) Control: más inyección periganglionar de anestésico más corticoide (n = 300)	Excelente o bueno en el 70,3% en el grupo intervención y el 78,3% en control (p < 0,05). Sin definición de excelente No se habla de efectos secundarios	Artículo no conseguido por lo que la información es la reseñada en el resumen
Muto	2004 Observacional	N.º total = 2.200 Criterios de inclusión: raquiatalgia de más de 1 mes, compromiso de realizar fisioterapia, parestesias, hernia pequeña o mediana (no grave) por RM o secuelas quirúrgicas Descripción de los pacientes incluidos: ninguna	Inyección intradiscal guiada por TC de O ₂ -O ₃ a 27-30 [µg/ml	75-80% resultados favorables (2 y 3 en escala de 3) en 1.750 (seguimiento a 6 meses) Sin efectos secundarios	No se sabe qué pasa en pacientes a menos de 6 meses

EVA: Escala Visual analógica; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética.

grandes, con distintos grados de respuesta previa a otros tratamientos o sin especificar. En un estudio es requisito que el paciente se comprometa a realizar la fisioterapia posterior a la ozonoterapia¹².

En cuanto a la intervención, existen variaciones entre los estudios: *a)* el número de sesiones/inyecciones varía entre 1 y 12; *b)* la cantidad de mezcla por inyección varía entre 4 y 20 ml; *c)* la concentración de la mezcla de ozono varía entre 15 y 30 $\mu\text{g/ml}$, y *d)* el punto de infiltración varía: intradiscal/musculatura paravertebral. Asimismo, los controles son distintos en todos los estudios, desde oxígeno, a anestésico o corticoide. Hay un estudio en el que el control es igual a la intervención más una inyección periganglionar de anestésico y corticoide¹³.

Las variables dependientes o resultados de todos los estudios son gradaciones del resultado subjetivas. Además, los estudios no son aleatorizados ni ciegos, lo cual sesga mucho el resultado. Por último, otros resultados importantes, como los efectos adversos, tampoco se miden de forma sistemática. En general, dicen que no existieron o no los comentan.

En cuanto al estudio de eficacia en el síndrome de Raynaud, de 1997, se trata de un ensayo abierto no controlado, que incluye a sólo 4 pacientes¹⁶. Éstos presentan, como criterio de inclusión, un síndrome de Raynaud grave, definido como más de 5 ataques al día o más de 10 a la semana, al menos la mitad de ellos dolorosos y con una duración superior a 30 min. La intervención consistía en una autohemotransfusión cada 24 o 48 h durante 2 o 3 semanas. El resultado es una reducción del número o abolición de los ataques, si bien no dan cifras concretas, sólo la significación estadística. Asimismo, observan que la temperatura de la mano de los pacientes está aumentada tras el tratamiento, aunque no normalizada, y que los parámetros de flujo son mejores pero no estadísticamente significativos.

Discusión

Salvo para la hernia discal, no existen estudios publicados accesibles por las bases de datos bibliográficas habituales que permitan confirmar si la ozonoterapia es un tratamiento eficaz. Los estudios encontrados, en cualquier caso, adolecen de falta de estandarización en la técnica y sobre todo en la evaluación. Los escasos ensayos clínicos encontrados son de baja calidad (no aleatorizados, sin evaluación ciega, con controles poco adecuados). Curiosamente, y a pesar de los sesgos, las conclusiones de estos estudios son que la discólisis con ozono o la infiltración es bastante similar en eficacia a otras técnicas infiltrativas.

En cuanto a los efectos adversos de la ozonoterapia, todos los estudios de eficacia insisten en que no tiene. No obstante, hemos encontrado numerosas observaciones

publicadas sobre complicaciones de las distintas formas de administrar la ozonoterapia. Éstas incluyen casos de embolia^{17,18} y 1 caso de psicosis alucinatoria tras hemotransfusión¹⁹, y complicaciones de inyecciones: enfisema orbitario, o subcutáneo^{18,20}, o hemorragias vítero-retinales²¹. Es importante reseñar, además, que el ozono se utiliza como mutagénico en modelos animales y que se han comunicado casos de aumento del ADN linfocitario, secundario a la desregulación del ciclo celular por radicales superóxido mutagénicos²².

Otro aspecto a tener en cuenta es el precio. Los defensores de esta terapia, aluden a su bajo precio en comparación con la cirugía, si bien el verdadero comparador serían otras técnicas infiltrativas.

En conclusión, el uso de la ozonoterapia en enfermedades osteomusculares está basado en estudios clínicos sesgados. Serían necesarios ensayos clínicos de calidad que demostraran su eficacia para que pudiera ser una terapia recomendada. Es difícil valorar de forma correcta en los estudios publicados el verdadero riesgo de esta terapia. En la actualidad no hay un argumento sugerente de una adecuada relación riesgo/beneficio de la ozonoterapia en las enfermedades reumáticas.

Bibliografía

1. Kuchel PW, Ralston GB. Bioquímica General. México: McGraw-Hill; 1997.
2. Yang Q, Chen Y, Shi Y, et al. Association between ozone and respiratory admissions among children and the elderly in Vancouver, Canada. *Inhal Toxicol.* 2003;15:1297-308.
3. Diaz J, Alberdi JC, Pajares MS, et al. A model for forecasting emergency hospital admissions: effect of environmental variables. *J Environ Health.* 2001;64:9-15.
4. Depuydt PO, Lambrecht BN, Joos GF, Pauwels RA. Effect of ozone exposure on allergic sensitization and airway inflammation induced by dendritic cells. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:391-6.
5. Bocci V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? *Br J Biomed Sci.* 1999;56:270-9.
6. Rickard GD, Richardson R, Johnson T, McColl D, Hooper L. Ozone therapy for the treatment of dental caries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004153.
7. Dolphin S, Walker M. Healing accelerated by ionozone therapy. *Physiotherapy.* 1979;65:81-2.
8. Giunta R, Coppola A, Luongo C, et al. Ozonized autohemotransfusion improves hemorheological parameters and oxygen delivery to tissues in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Ann Hematol.* 2001;80:745-8.
9. Gjonovich A, Sattin GF, Giroto L, et al. Resistant lumbar pain: Oxygen-ozone therapy compared with other methods. *Riv Neuroradiol.* 2001;14 Supl 1:35-8.
10. Bonetti M, Cotticelli B, Raimondi G, et al. Oxygen-ozone therapy vs epidural steroids injections: CT evaluation. *Riv Neuroradiol.* 2000;13:203-6.
11. Pribluda S. Treatment of lumbosciatica and other similar syndromes with subcutaneous ozone. *Sem Med.* 1963;123:1026-8.
12. Muto M, Andreula C, Leonardi M. Treatment of herniated lumbar disc by intradiscal and intraforaminal oxygen-ozone (O2-O3) injection. *J Neuroradiol.* 2004;31:183-9.
13. Andreula CF, Simonetti L, De Santis F, et al. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:996-1000.
14. Torri G, Grazia AD, Casadei C. Clinical experience in the treatment of lumbar disk disease, with a cycle of lumbar muscle injection of an oxygen + ozone mixture. *Int J Med Biol Environ.* 1999;27:177-83.
15. D'Erme M, Scarchilli A, Artale AM, Pasquali Lasagni M. [Ozone therapy in lumbar sciatic pain]. *Radiol Med (Torino).* 1998;95:21-4.
16. Cooke ED, Pockley AG, Tucker AT, Kirby JD, Bolton AE. Treatment of severe Raynaud's syndrome by injection of autologous blood pretreated by

- heating, ozonation and exposure to ultraviolet light (H-O-U) therapy. *Int Angiol.* 1997;16:250-4.
17. Marchetti D, La Monaca G. An unexpected death during oxygen-ozone therapy. *Am J Forensic Med Pathol.* 2000;21:144-7.
 18. Van Steenberghe D, Van de Vijver L. [Subcutaneous emphysema and pulmonary embolism, two complications of odonto-stomatological practice]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1972;73:141-7.
 19. Mayer C, Soyka M, Naber D. Paranoid hallucinatory psychosis in an HIV-infected patient, treated with ozone. *Nervenarzt.* 1991;62:194-7.
 20. Riquet J, Riquet C, Campinchi R. [Sudden onset of isolated orbital emphysema during dental ozone insufflation]. *Bull Soc Ophthalmol Fr.* 1975;75:533-7.
 21. Lo Giudice G, Valdi F, Gismondi M, Prodocimo G, de Belvis V. Acute bilateral vitreo-retinal hemorrhages following oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:175-7.
 22. Foksinski M, Bialkowski K, Skiba M, et al. Evaluation of 8-oxodeoxyguanosine, typical oxidative DNA damage, in lymphocytes of ozone-treated arteriosclerotic patients. *Mutat Res.* 1999;438:23-7.