



Universitat de les
Illes Balears

Memoria del Trabajo de Fin de Grado

¿Es la ozonoterapia una terapia adyuvante eficaz en el paciente oncológico?

Irene Peñaranda Serrano

Grado en Enfermería

Año académico 2018-19

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X	☐	☐	☐

DNI alumna: 43226431R

Trabajo tutelado por Rosa Miró Bonet
Departamento de enfermería

Palabras clave: cáncer, ozonoterapia, quimioterapia, radioterapia

RESUMEN

Son muchos los efectos secundarios provocados por la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT) en el paciente oncológico, como la osteonecrosis de mandíbula, el sangrado rectal o la mucositis, donde su tratamiento convencional no es efectivo para todos los pacientes.

Por eso, en esta revisión bibliográfica recojo información sobre la ozonoterapia, una terapia complementaria que ha empezado a utilizarse en los últimos años en el paciente oncológico para paliar algunos de los efectos adversos, siendo el objetivo de mi trabajo valorar su eficacia. Utiliza el ozono médico, una mezcla de O₃/O₂, que, en dosis adecuadas, presenta diversas funciones biológicas y terapéuticas, como la regulación del estrés oxidativo, la mejora del metabolismo del oxígeno o la modulación del sistema inmunológico, que conllevan una serie de beneficios en el paciente oncológico.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica a través de las bases de datos específicas PubMed y Cinhal, además de haber consultado revistas científicas como las Revista Española de la Ozonoterapia.

Como resultados de la búsqueda bibliográfica se obtienen 20 estudios (ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, estudios de cohortes y casos clínicos), los cuales comparan la utilización del ozono como tratamiento coadyuvante en diferentes efectos adversos producidos por QT y RT además de su fundamentación científica.

La mayoría de los estudios consultados demuestran y coinciden en las diferentes acciones del ozono, además de mostrar buenos resultados en los efectos secundarios ocasionados por la QT y la RT, y de no presentar complicaciones en su práctica clínica, sin embargo, es una materia emergente y hacen falta más artículos científicos que demuestren esta afirmación.

Palabras clave: cáncer, ozonoterapia, quimioterapia, radioterapia

Ver ANEXO 1 (abstract)

ÍNDICE

1. Introducción	4
2. Objetivos del trabajo	5
3. Estrategia de búsqueda bibliográfica	5
4. Resultados búsqueda bibliográfica	6
5. Discusión	7
5.1 ¿Qué es el ozono médico y cómo actúa en el paciente oncológico?	7
5.2 Indicar los diferentes beneficios que presenta sobre los efectos secundarios ocasionados por la quimioterapia y la radioterapia.	10
6. Conclusiones	14
7. Bibliografía	15
8. ANEXOS:	18
8.1 Abstract	18
8.2. Fase ejecución de la búsqueda bibliográfica	19
8.3. Fase de lectura crítica: AATM	22
8.4. Tabla resumen artículos seleccionados	23

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad ocasionada por el crecimiento descontrolado de células anormales en el cuerpo (1). Es un término muy amplio que abarca más de 200 tipos de enfermedades, donde cada una tiene su tratamiento específico.

Este tratamiento es multidisciplinar, es decir, se combinan varias modalidades terapéuticas para realizar el plan de tratamiento más adecuado, dependiendo de factores relacionados con el tumor y con el paciente. Aún así, los efectos secundarios son inevitables.

Los tratamientos como la quimioterapia, radioterapia o cirugía, producen en el paciente numerosos efectos adversos que repercuten en su calidad de vida. Entre ellos destacamos la fatiga, alteraciones en la piel, alopecia, dolor, sangrado rectal, náuseas y vómitos, osteonecrosis de mandíbula... (2)(3)

A lo largo de los años, estos tratamientos se han combinado con terapias complementarias para disminuir estas complicaciones. En mis últimas prácticas clínicas, realizadas en quirófano, me comentaron que la ozonoterapia se estaba empezando a utilizar para paliar diferentes efectos secundarios producidos por QT y RT en pacientes oncológicos, y fue así como surgió mi interés sobre el tema y quise empezar a investigar. Por lo que este trabajo de investigación se propone evidenciar la eficacia de la ozonoterapia como tratamiento adyuvante en el paciente oncológico.

La ozonoterapia es la técnica que utiliza el ozono médico (O₃), obtenido mediante un generador de ozono, que mezcla el O₃ del medio ambiente y el oxígeno, que, en dosis adecuadas, ejerce diferentes funciones biológicas y terapéuticas como: regular el estrés oxidativo, mejorar el metabolismo del oxígeno, modular sistema inmunológico, regulador metabólico, germicida de amplio espectro y participación en la liberación de autacoides.

Por otra parte, hay estudios que demuestran su efecto analgésico y antiinflamatorio, ya que el ozono médico ocasiona una menor producción de mediadores de la inflamación, además de la inactivación de metabólicos mediadores del dolor y mejora la

microcirculación sanguínea local, con una consecuente mejora en la entrega de oxígeno a los tejidos y en la eliminación de toxinas y que conlleva a una resolución del dolor.

Hay que destacar, que el ozono médico no es un fármaco y por eso no produce efectos adversos, trastornos alérgicos y no se han descrito interacciones con otros fármacos (4).

OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo de revisión sistemática consiste en conocer si la ozonoterapia es un tratamiento adyuvante eficaz en pacientes oncológicos sometidos a tratamientos como quimioterapia o radioterapia. Es por eso, que como objetivos específicos se plantea:

1. Conocer qué es el ozono médico y cómo actúa en el paciente oncológico
2. Indicar los diferentes beneficios que presenta sobre los efectos secundarios ocasionados por la quimioterapia y la radioterapia.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo durante los meses de febrero y marzo de 2019.

Para empezar, procedí a pasar a lenguaje documental mediante el tesoro DeCs, donde se exponen los siguientes descriptores:

Palabras clave		Descriptores	Palabras utilizadas
Principal	Ozonoterapia	Ozone therapy	Ozone therapy
Secundario	Cáncer	Neoplasm	Neoplasm
Secundario	Radioterapia	Radiotherapy	Radiotherapy
Secundario	Quimioterapia	Drug therapy	Chemotherapy

En cuanto al primer nivel de combinación booleana, se han utilizado los descriptores “ozone therapy” y “neoplasm”, unidos por el operador booleano AND. No fueron

necesarios más niveles de búsqueda, ya que todavía no hay muchos estudios sobre la ozonoterapia en el cáncer.

Sobre la elección de las bases de datos, se han escogido aquellas relacionadas con el área de ciencias de la salud. He basado mi búsqueda en dos bases de datos específicas, PubMed y Cinhal. También he encontrado información en revistas como revista española de ozonoterapia y en páginas oficiales como la asociación española contra el cáncer y el instituto nacional del cáncer.

Para acabar, como límites establecidos se han utilizado la documentación publicada en los últimos 10 años (2009-2019), la literatura escrita en inglés y español y la disponibilidad de resumen.

Se ha realizado una revisión de estudios que utilizan la ozonoterapia para paliar diferentes efectos adversos en distintos tipos de cáncer. Todos ellos tienen en común el uso del ozono médico como tratamiento adyuvante en pacientes oncológicos.

Los criterios de inclusión empleados para la búsqueda bibliográfica son los siguientes:

- Población: se incluye toda la población con cualquier tipo de cáncer y efectos secundarios derivados de QT y RT.
- Idioma: inglés y español
- Fecha de publicación: limitada a los 10 últimos años
- Texto completo
- Disponibilidad de resumen

Los criterios de exclusión utilizados:

- Artículos sobre ozono ambiental y no médico.

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Introduciendo la combinación booleana expuesta anteriormente, se obtienen los siguientes resultados:

PubMed	
Nº 108	Artículos finales: 19
Cinhal	

Nº 16	Artículos finales: 1
-------	----------------------

Ver ANEXO 2 (tabla búsqueda bibliográfica) y ANEXO 4 (tabla resumen artículos).

En cuanto al diseño de los artículos de investigación, se puede destacar que se han seleccionado revisiones sistemáticas (8), ensayos clínicos aleatorizados (5), casos clínicos (4) y estudios de cohortes (3).

Para evaluar la evidencia de cada artículo se ha utilizado el esquema de gradación propuesto por la Agencia de Evaluación de Tecnología Médica (AATM) (anexo 3)

DISCUSIÓN

1. ¿Qué es el ozono médico y cómo actúa en el paciente oncológico?

El ozono es una molécula compuesta por 3 átomos de oxígeno, con un fuerte poder oxidante y capaz de mejorar los sistemas endógenos antioxidantes. Se genera con un generador de ozono que utiliza el oxígeno del ambiente sujeto a diferente voltaje entre 5000 y 15000 voltios. Esta energía produce la ruptura de las moléculas de O₂ a 2 átomos de oxígeno, donde se recombinan y forman O₃. El O₃ se mezcla con O₂, donde en dosis adecuadas, entre 20-40 µg/ml de gas por ml de sangre, presenta propiedades antiinflamatorias y analgésicas. Por encima de los 40 µg/ml, tiene efectos antimicrobianos y antivirales, además de dosis-dependencia. El ozono es soluble en agua, siendo estable durante 48h, mientras que en líquidos biológicos reacciona inmediatamente (5).

En cuanto a su administración, puede aplicarse de diversas formas:

- Auto-hemoterapia mayor: Es la vía por excelencia ya que permite administrar una mayor dosis. Se extraen y se tratan con ozono médico unos 100 – 150 cc. de la sangre del paciente, que después se retransfunden inmediatamente.
- Auto-hemoterapia menor: Se mezclan 10 cc. de la sangre del paciente junto con 10 cc. de ozono que posteriormente se administra por vía intramuscular.
- Insuflaciones rectales: Se administra el ozono por vía rectal a través de una sonda de hasta unos 15cm de profundidad. Se insuflan lentamente entre 50 a 300cc.
- Insuflación vaginal: Se administra el ozono por vía vaginal a través de una sonda, donde se insuflan en 30 y 50 cc de ozono.

- Local o Externa: Hay que aislar la zona con una bolsa inerte al ozono, donde se le aplica un adaptador para conectarla a la máquina de ozono, que extrae el aire del interior e inyecta una corriente de ozono médico y se mantiene unos 20-30 minutos. Después, se retira el ozono restante y se retira la bolsa.
- Inyección intradérmica: Se inyecta el ozono con una aguja de mesoterapia, distribuyéndolo de 1 a 2 cc. por punto.
- Inyección intramuscular: Se inyecta ozono intramuscular de 10 a 20 con la aguja lo más fina posible.
- Inyección intra-articular: Se inyecta muy lentamente el ozono en la cápsula articular. Dependiendo de la articulación se inyectará más o menos ozono.
- Inyección intradiscal: Es necesaria una aguja especial para poder penetrar el disco desde un abordaje percutáneo, y se inyecta parte del ozono intradiscal. El resto del ozono se inyecta en nivel del canal o foramen (10).
- Tópica: con aceite ozonizado.

El ozono no actúa en unos receptores específicos, tampoco directamente en el tumor, su mecanismo de acción principal es indirecto, produce un controlado y moderado estrés oxidativo, el cual induce a una secuencia adaptativa de respuestas (6). Reacciona rápidamente con antioxidantes y ácidos grasos poliinsaturados (PUFA). El resultado son productos de oxidación lipídica y la inducción de segundos mensajeros intracelulares. Los más importantes son H₂O₂ y alquenos. Estos segundos mensajeros conducen a la activación de factores de transcripción nuclear, (Nrf2), lo que resulta en la transcripción de elementos de respuesta antioxidante y una producción de enzimas antioxidantes.

Nrf2 puede llevar a la supresión del factor nuclear Kappa B, que tiene un efecto proinflamatorio. Además, el ozono puede modular la respuesta inmune al suprimir NFκB e inducir otros factores de transcripción nuclear como el factor nuclear de células T activadas (NFAT) y proteína activada-1 (AP-1), como así como una mayor modulación de los interferones e interleucinas (7)(8).

En unas cantidades adecuadas y controladas, los derivados de la reacción del ozono producen unos efectos biológicos y terapéuticos como: mejora del metabolismo del oxígeno, regulación del estrés oxidativo, intervención en la liberación de autocoides, modulación del sistema inmunológico, germicida de amplio espectro y regulación metabólica.

1. En cuanto a su efecto sobre el metabolismo del O₂, el O₃, produce un aumento de la concentración de 2-3 DPG en sangre, lo que ocasiona cambios en la curva de disociación de la hemoglobina ($\text{HbO}_2 + 2,3\text{-DPG} \rightarrow \text{Hb} - 2,3\text{-DPG} + \text{O}_2$), que acaba en un aumento de la entrega de O₂ a los tejidos. Además, puede mejorar la flexibilidad de las membranas de los eritrocitos y las propiedades reológicas de la sangre y disminuir su viscosidad; también induce la producción de óxido nítrico por las células endoteliales vasculares y, por lo tanto, produce vasodilatación a nivel de microcirculación. Todo esto provoca un aumento del flujo de la sangre. La isquemia y la hipoxia tumoral son unos de los numerosos efectos adversos en el cáncer, que podrían ser mejorados con la ozonoterapia debido a las propiedades descritas anteriormente.
2. Es agente modulador de la respuesta inmune, mediante la síntesis o liberación de citocinas inmuno-estimuladoras o inmunosupresoras (4), ya que se ha demostrado que después de diferentes períodos de incubación la sangre ozonizada libera interferones: alfa (INF-a), beta (INF- b) y gamma (INF-g); factor de necrosis tumoral alfa (FNT-a); factor de crecimiento transformante beta (FGT-b); factor estimulante de colonias granulocito-monocito (FEC-GM); e interleucinas (IL)-6,2,4, 8, 10 y 1â (9). Esta acción está dirigida sobre los monocitos y los linfocitos T, que una vez inducidos, liberan pequeñas cantidades de citoquinas, por lo que se produce de manera endógena y controlada.
3. También se le atribuye al ozono un efecto analgésico y antiinflamatorio, al ocasionar una menor producción de mediadores de la inflamación, además de la inactivación de metabólicos mediadores del dolor y mejora la microcirculación sanguínea local, con una consecuente mejora en la entrega de oxígeno a los tejidos y en la eliminación de toxinas y que conlleva a una resolución del dolor. El efecto antiinflamatorio del ozono es debido a su capacidad para oxidar compuestos con enlaces dobles, como el ácido araquinódico y las prostaglandinas, sustancias que participan en grandes concentraciones en el proceso inflamatorio.
4. Presenta efectos desinfectantes, antibacterianos y antivirales, que se debe a su alta capacidad oxidante sobre las paredes bacterianas(4), además de efectos revitalizantes y de producción de energía. El aumento de la energía disponible en las células les permite, recuperar su funcionalidad y vitalidad óptimas, normalizando funciones perdidas o disminuidas(9). Esto le convierte en un tratamiento de elección en heridas supurantes y úlceras tróficas. En zonas de

cicatrización retardada, el O₃ aplicado tópicamente ha tenido muy buenos resultados, gracias a su efecto antimicrobiano, además de su habilidad de activar mecanismos antioxidantes locales y provocar la liberación de factores de crecimiento y reparadores de tejido. Esto es de gran utilidad en el paciente oncológico, ya que las úlceras o la mala cicatrización después de la cirugía retrasa y dificulta el tratamiento con quimioterapia y radioterapia.

En resumen, el ozono presenta efectos desinfectantes cuando es aplicado localmente, tiene un efecto antibacteriano y antiviral sistémico debido a una discreta formación de peróxidos, incrementa la deformidad de los glóbulos rojos con un mejoramiento de la circulación sanguínea, mejora la entrega de oxígeno a los tejidos, mejora el metabolismo de los ácidos grasos por la activación de enzimas antioxidantes encargadas de eliminar peróxidos y radicales libres.

La ozonoterapia, a pesar de haber sido usada con fines terapéuticos desde el siglo XVII, se enfrenta al bloqueo de su introducción por parte de la industria farmacéutica, que disminuiría la venta de fármacos (4).

2. Indicar los diferentes beneficios que presenta sobre los efectos secundarios ocasionados por la quimioterapia y la radioterapia.

Como he comentado anteriormente, son muchos los efectos adversos que surgen durante el tratamiento de quimioterapia y radioterapia. Entre ellos encontramos la fatiga, el dolor, el sangrado rectal, la mucositis o la osteonecrosis de mandíbula, que provocan en el paciente un indudable empeoramiento de la calidad de vida, además de un posible retraso en el tratamiento terapéutico. Es cierto que existen tratamientos convencionales para paliar estos efectos secundarios, aunque también hay que destacar que no son efectivos en todos los pacientes. Por eso he iniciado la búsqueda sobre la ozonoterapia, donde el ozono, en cantidades adecuadas y controladas, produce los siguientes efectos:

- En cuanto a la osteonecrosis de mandíbula (11), en 2011, un artículo publicado en la revista Elsevier, estudia la aplicación del ozono médico en suspensión de aceite en 10 pacientes tratados con bifosfonatos, que padecen lesiones <2,5cm. Las lesiones, tratadas previamente con tratamiento convencional, no fueron resueltas,

sin embargo, tras 3-10 aplicaciones, se resolvieron las lesiones en todos los pacientes, incluso se resolvió el secuestro del hueso en 8 pacientes y en 2 de ellos se formó nuevo hueso en el área necrótica (12).

Por otro lado, en otro estudio publicado en 2012 en la misma revista, realiza una investigación a 24 pacientes oncológicos con ONM. 6 Pacientes dejaron el tratamiento por la progresión de la enfermedad o por miedo a una nueva terapia. A los 10 pacientes con las mayores lesiones, el ozono les produjo un secuestro de hueso necrótico. En 6 de los 10 se expulsó el hueso necrótico y hubo una reepitelización de mucosa oral. Al final del tratamiento, todos los pacientes podían comer con normalidad. Destacamos que el ozono es efectivo en lesiones <2,5cm, pero sin embargo no lo es en lesiones mayores (13).

Un estudio bibliográfico recoge diferente información que expone que el ozono parece tener cada vez un potencial más atractivo para el tratamiento de la ONM. Entre ella destacamos que el ozono mejora el resultado de injertos de hueso autólogo, además de tener un efecto positivo en el manejo del dolor, inflamación y trismo asociado a la extracción quirúrgica de terceros molares mandibulares impactados (14).

Para concluir, en el 2014 se publicó un artículo en la revista Saudi Med que demuestra que el ozono acelera el metabolismo de la cicatrización ósea. Es un caso clínico, que somete a un paciente de 55 años a tratamiento con ozono que estuvo en tratamiento con radioterapia durante tres meses y que le provocó candidiasis y xerostomía grave, llevándole a la necesidad de cirugía. Las heridas potquirúrgicas cicatrizan con mayor facilidad y rapidez (15).

- En relación a la mucositis, uno de los efectos secundarios más frecuentes, un caso clínico publicado en la revista the pain practitioner en 2011, estudia la evolución de una paciente que tras tres semanas de QT y RT desarrolla mucositis y es tratada con ozono en forma gaseosa y acuosa diariamente. Se observó una gran mejoría ya que pasó de un 7-8 en la escala EVA a un 2-3, pudiendo así comer alimentos sólidos (16).
- En 2013 se publicó un artículo en la Journal of pain and symptom management, sobre la proctitis hemorrágica donde 17 pacientes previamente irradiados por cáncer uterino o de próstata y sin respuesta al tratamiento convencional, fueron tratados con insuflaciones rectales (O2/O3) además de con aceite ozonizado. Se observó un aumento en la media de hemoglobina de los pacientes (de 10,35 a 13

g/dL) y una disminución en las intervenciones endoscópicas necesarias (de 43 a 5 a final de seguimiento). También hubo una reducción del grado de toxicidad medio, siendo de 3 al principio y de 0 al final de seguimiento. (17) Se ha observado que presenta unos resultados similares a terapia hiperbárica con oxígeno (18).

Posteriormente, en otro artículo publicado en 2015 en Hindawi, 12 pacientes previamente irradiados por cáncer de próstata, con persistente o severo sangrado rectal son tratados con ozonoterapia mediante insuflaciones rectales o aplicaciones tópicas con aceite ozonizado. Se observó una mejora en la media de la toxicidad, de 3 a 1, en el nº de endoscopias que bajó de 37 a 4 y un aumento en los niveles de hemoglobina, que subieron de 11,1 a 13 g/dL. Fue bien tolerado y solo se observaron flatulencias después de las insuflaciones (7).

- En cuanto a las alteraciones hematológicas y bioquímicas, el año 2015 el Dr. Vélez Aguilar realizó un estudio a un paciente con cáncer de páncreas metastásico, donde, inicialmente con mal pronóstico, y con previo tratamiento quimioterápico, fue sometido a dos ciclos de QT acompañada con ozono por vía intraperitoneal y autohemoterapia. Posteriormente se observa la estabilización del número de plaquetas y de leucocitos, además de la fosfatasa alcalina y de la relación albúmina-globulina. El estudio imagenológico evidenció la reducción de lesiones tumorales en páncreas, hígado y vías biliares. Todos estos resultados no se habían conseguido con anterioridad tratanto al paciente únicamente con QT (19).
- El dolor fantasma es una consecuencia de la amputación, a veces una medida necesaria en el paciente oncológico. Es un dolor neuropático crónico con mala respuesta al tratamiento convencional. En el año 2016, el Dr. Baranda Escalona realiza un caso clínico donde estudia un paciente con la amputación del segundo al quinto dedo de su mano izquierda. El sujeto recibió infiltración de ozono guiado con ultrasonido en el plexo braquial por la vía supraclavicular, así como en la cicatriz dolorosa del muñón con previa liberación del tejido utilizando miniscalpel-needle; el paciente evolucionó satisfactoriamente presentando mejor respuesta analgésica coadyuvante con los fármacos. El paciente pasó de tener un EVA 9 a un EVA 2 una semana más tarde de haber recibido la ozonoterapia (20).
- En 2017 un estudio publicado en Hindawi, demuestra como la combinación del ozono con algunos fármacos antineoplásicos aumenta su citotoxicidad. Expone

como la combinación de la ozonoterapia con los fármacos anticancerígenos comunes cisplatino y 5-FU, tiene efectos positivos, aumentando la citotoxicidad celular de las células humanas de cáncer de colon hasta un 15-20%, disminuyendo así la viabilidad celular de las células cancerígenas (21).

- En el mismo año, se realizó un estudio con 30 pacientes infectadas de virus de papiloma humano, donde se trató a un grupo únicamente con ozonoterapia intravaginal, mientras el otro se trataba con ozonoterapia más terapia integradora. Se observó que la terapia de ozono junto con los otros tratamientos es más efectiva, permanente e inocua que la aplicación de ozono intravaginal en solitario. Para valorarlo, se utilizó el grado de neoplasia cervical intraepitelial (22).
- La revista española de ozonoterapia publica también en 2017 un estudio realizado a 100 mujeres con cáncer de endometrio o mioma uterino en estadio 1 sometidas a cirugía radical. Se hicieron dos grupos, uno de ellos recibió tratamiento quirúrgico y 10 sesiones de infusión intravenosa de solución salina fisiológica ozonizada, sin embargo, el otro grupo únicamente recibió el tratamiento quirúrgico. La terapia estándar no recibió cambios significativos, por el contrario, en pacientes con cáncer de endometrio, la cantidad relativa de linfocitos CD16 + y los niveles séricos de las moléculas sCD38, sCD95, sHLA-I y sHLA-DR bajaron a la normalidad con el tratamiento con ozono (23).
- En 2018, una prestigiosa revista, european review for medical and pharmacological sciences, publicó un estudio llevado a cabo con 50 pacientes que padecen fatiga secundaria a RT y QT, y fueron tratados con auto-hemotransfusión (sangre ozonizada); como resultados se consiguieron una mejoría de 70% en el 50% de los pacientes, medido con la escala de gravedad de la fatiga (24).

CONCLUSIÓN

En conclusión, la mayoría de los artículos demuestran que la terapia con ozono tiene unos efectos positivos en el paciente oncológico, además, no hay evidencia de efectos secundarios salvo flatulencias.

La ozonoterapia en unas cantidades adecuadas y controladas produce unos efectos biológicos y terapéuticos como: mejora del metabolismo del oxígeno y de la respuesta autoinmune, efectos desinfectantes, antibacterianos y antivirales, además de analgésicos y antiinflamatorios.

En cuanto a los efectos secundarios como osteonecrosis de mandíbula, se resuelven las lesiones <2,5 cm tras varias aplicaciones de ozono. También se ha demostrado que tras esta terapia, se reduce el dolor (medido con la escala EVA) en pacientes que presentan mucositis. Además, en pacientes con proctitis hemorrágica tratados mediante insuflaciones rectales de ozono, se observó una mejora en la media de la toxicidad, una disminución en el nº de endoscopias necesarias y un aumento en los niveles de hemoglobina. Ha resultado, también, ser efectivo en el tratamiento del dolor fantasma presentando mejor respuesta analgésica coadyuvante con los fármacos. Se ha demostrado que reduce la fatiga hasta un 70% según la escala de gravedad de fatiga.

Finalmente, se ha demostrado que el ozono puede mejorar los parámetros hemorreológicos, incrementar el flujo sanguíneo además de la oxigenación en los tejidos hipóxicos, lo que conlleva a una indudable mejora de estos efectos adversos.

A pesar de que en la actualidad existen más de 40 asociaciones nacionales e internacionales que agrupan los profesionales que practican esta terapia, revistas especializadas, cursos de formación continuada y congresos sobre el tema, su aplicación generalizada y su regularización por parte de las autoridades es un tema crítico actualmente, ya que se enfrenta al bloqueo de la potente industria farmacéutica que disminuiría sus ventas.

Debido a los buenos resultados de los estudios revisados, podemos afirmar que la terapia con ozono es eficaz como terapia adyuvante en el paciente oncológico. Es por eso que, al ser un tratamiento no invasivo, sin efectos secundarios, de bajo coste y que además parece tener grandes beneficios para el paciente, creo que es necesaria más investigación sobre esta terapia en humanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medlineplus [Internet]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001289.htm>
2. Aecc [Internet]. Available from: <https://www.aecc.es/es>
3. Nacional Cancer Institute [Internet]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol>
4. Fiorela MDDC, Martínez-sánchez G. artículo original La ozonoterapia y su fundamentación científica. 2012;2:163–98.
5. Sciences E. Possible Therapeutic Effects of Ozone Mixture on Hypoxia in Tumor Development. 2017;436:425–35.
6. Kucukgul A, Erdogan S, Gonenci R, Ozan G. Beneficial effects of nontoxic ozone on H₂O₂-induced stress and inflammation. 2016;7(0000):1–7.
7. Clavo B, Santana-rodriguez N, Llontop P, Gutierrez D, Ceballos D, Méndez C, et al. Ozone Therapy in the Management of Persistent Radiation-Induced Rectal Bleeding in Prostate Cancer Patients. 2015;2015.
8. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy : A clinical review. 2011;2(1):66–70.
9. Revista cubana de hematología, inmunología y hemoterapia [Internet]. Available from: <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/27/47>
10. Aepromo [Internet]. Available from: <https://aepromo.org/vias-de-administracion/>
11. Aramburu RK. Interés de la Ozonoterapia y del Plasma Rico en Factores de Crecimiento , en el tratamiento de la Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos . Actualización. 2016;6:131–9.
12. Ida C, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates : Preliminary results of a phase I – II study q. Oral Oncol [Internet]. 2011;47(3):185–90.
13. Ripamonti CI, Maniezzo M, Boldini S, Pessi MA, Mariani L, Cislighi E. Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates — Preliminary data \$ Medical ozone gas

- insufflation in treating ONJ lesions. *J Bone Oncol* [Internet]. 2012;1(3):81–7.
14. Clavo B, Santana-rodríguez N, Llontop P, Gutiérrez D, Suárez G, López L, et al. Ozone Therapy as Adjuvant for Cancer Treatment: Is Further Research Warranted ? 2018;2018.
 15. Batinjan G. The use of ozone in the prevention of osteoradionecrosis of the jaw. 2014;35(10):1260–3.
 16. Radiotherapy C, Report AC, Shenberg BJE, Blum C. Gaseous and Aqueous Ozone Therapy for Treatment of Mucositis Secondary to. 21(3):69–73.
 17. Clavo B, Ceballos D, Gutierrez D, Pinar B, Cabezon A, Morales V. Long-Term Control of Refractory Hemorrhagic Radiation Proctitis With Ozone Therapy. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2013;46(1):106–12.
 18. Stacey R, Green JT. Nonendoscopic therapies for the management of radiation-induced rectal bleeding. 2013;175–82.
 19. Aguilar MV, Ensenada BC. Terapia adyuvante con ozono en paciente con cáncer de páncreas metastásico. 2015;5:21–31.
 20. Escalona RB, Rehabilitación IN De, Calzada D. Infiltración de ozono guiada con ultrasonido en el plexo braquial para el tratamiento del dolor postamputación . Reporte de un caso. 2016;6:187–93.
 21. Simonetti V, Quagliariello V, Giustetto P, Franzini M, Iaffaioli RV. Association of Ozone with 5-Fluorouracil and Cisplatin in Regulation of Human Colon Cancer Cell Viability : In Vitro Anti-Inflammatory Properties of Ozone in Colon Cancer Cells Exposed to Lipopolysaccharides. 2017;2017.
 22. Schwartz DA. artículo original Ozonoterapia en la Infección por Virus del Papiloma Humano (HPV) Ozone Therapy in Papillomavirus Infection- HPV. 2017;7:5–16.
 23. Yanchenko OS, Kontorschikova EU, Kachalina TC. The use of Ozonized Physiologic Saline in Gynecologic patients with Uterine Myoma and Endometrial Cancer in the Postsurgical Period. 2017;7:77–81.
 24. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Pup LDEL, Lleshi A, Berretta M. Oxygen-ozone

therapy as support and palliative therapy in 50 cancer patients with fatigue – A short report. 2018;8030–3.

ANEXO 1: ABSTRACT

There are many side effects caused by chemotherapy (QT) and radiotherapy (RT) in cancer patients, such as osteonecrosis of the jaw, rectal bleeding or mucositis, where conventional treatment is not effective for all patients.

Therefore, in this bibliographic review I have researched information about ozone therapy, a complementary therapy that has begun to be used in recent years on the oncological patient to alleviate some of the adverse effects, being the aim of my work assess its effectiveness.

It uses medical ozone, a mixture of O₃ / O₂, which, in adequate doses, presents various biological and therapeutic functions, such as the regulation of oxidative stress, the improvement of oxygen metabolism or the modulation of the immune system, which entail a series of benefits in the cancer patient.

A bibliographic search was carried out through the specific databases PubMed and Cinhal, and I also have consulted scientific journals such as the Spanish Journal of Ozone Therapy.

As results of the literature search, 20 studies were obtained (randomized clinical trials, systematic reviews, cohort studies and clinical cases), which compare the use of ozone as a coadjuvant treatment in different adverse effects produced by QT and RT, in addition to its scientific basis .

Most of the studies consulted agree on the different actions of ozone, such as good results in the different adverse effects caused by QT and RT, and of not presenting complications in their clinical practice, however, it is a material emergent and more scientific articles are needed to demonstrate this assertion.

ANEXO 2:

Estrategia de búsqueda bibliográfica			
Pregunta de Investigación	¿Es la ozonoterapia un tratamiento coadyuvante eficaz en pacientes oncológicos?		
Objetivos	- General: conocer la eficacia de la ozonoterapia como tratamiento coadyuvante en pacientes oncológicos - Específico 1: Conocer qué es el ozono y cómo actúa en el paciente oncológico. - Específico 2: Saber los diferentes beneficios que presenta sobre los efectos secundarios ocasionados por la quimioterapia y radioterapia.		
Palabras clave	Ozonoterapia, cáncer, radioterapia, quimioterapia		
Descriptores	Se presentarán en castellano e inglés, a partir consultas realizadas en DeCS y MeSH En caso necesario, incluir también los subdescriptores (calificadores) que se consideren oportunos		
		Castellano	Inglés
	Principal	Ozonoterapia	Ozone therapy
	Secundario/s	Neoplasia Radioterapia Quimioterapia	Neoplasm Radiotherapy Chemotherapy
Operadores booleanos	Especificar los tres niveles de combinación con booleanos		
	1er nivel		

	(principal)	Ozone therapy AND Neoplasm	
	2do nivel (principal, secundario/s)		
Áreas de conocimiento	Ciencias de la salud		
Selección de bases de datos	Metabuscadores BVS ☐ Otras (especificar) ☐	Bases de datos específicas PubMed ☒ Embase ☐ IBECs ☐ LILACS ☐ CINHALL ☒ Otras (especificar) ☐	Bases de datos revisiones Cochrane ☐ Otras (especificar) ☐
Límites	Años de publicación	10 años	
	Idiomas	Inglés y español	
	Tipos de publicación		
	Otros límites	1. Resumen 2. Texto completo	
Resultados de la búsqueda			
Base de Datos específica	PUBMED		
Límites introducidos	Solo incluir aquellos límites específicos de la BD, no los especificados anteriormente		

Resultados por niveles de combinación booleana	1er nivel	Nº 108	Resultado final: 19	
	2do nivel	Nº		
	Otros	Nº	Criterios de exclusión	
			Sin interés para mi tema de investigación	89
			Déficit de calidad del estudio	
			Dificultades para la obtención de fuentes primarias	
Base de Datos específica	CINHAL			
Límites introducidos	Solo incluir aquellos límites específicos de la BD, no los especificados anteriormente			
Resultados por niveles de combinación booleana	1er nivel	Nº 16	Resultado final: 1	
	2do nivel	Nº		
	Otros	Nº	Criterios de exclusión	
			Sin interés para mi tema de investigación	15
			Déficit de calidad del estudio	
			Dificultades para la obtención de fuentes primarias	

ANEXO 3:

Tabla IX. Niveles de calidad de la evidencia científica (AATM) [®]			
Nivel	Fuerza de la evidencia	Tipo de diseño	Condiciones de rigurosidad científica
I	Adecuada	Meta-análisis de ECA	Análisis de datos individuales de los pacientes Sin heterogeneidad Diferentes técnicas de análisis Meta-regresión Mega-análisis Calidad de los estudios
II	Adecuada	ECA de muestra grande	Evaluación del poder estadístico Multicéntrico Calidad del estudio
III	Buena a regular	ECA de muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico Calidad del estudio
IV	Buena a regular	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo Multicéntrico Calidad del estudio
V	Regular	Ensayo retrospectivo controlado no aleatorizado	Controles históricos Calidad del estudio
VI	Regular	Estudios de cohorte	Multicéntrico Apareamiento Calidad del estudio
VII	Regular	Estudios de casos y controles	Multicéntrico Calidad del estudio
VIII	Pobre	Series clínicas no controladas Estudios descriptivos: Vigilancia epidemiológica Encuestas Registros Bases de datos Comités de expertos Conferencias de consenso	Multicéntrico
IX	Pobre	Anécdotas o casos únicos	

(ECA: ensayo controlado aleatorizado)

ANEXO 4

Título	Autor/es y año	Año y revista	Tipo de estudio	Población estudiada	Resultados	Base de datos
Association of Ozone with 5-Fluorouracil and Cisplatin in Regulation of Human Colon Cancer Cell Viability: In Vitro Anti-Inflammatory Properties of Ozone in Colon Cancer Cells Exposed to Lipopolysaccharides	Simonetti V, Quagliariello V, Giustetto P, Franzini M, and Iaffaioli R.V.	2017 Hindawi	Estudio de cohortes	Cultivo de células de cáncer de colon humano.	Este estudio expone como la combinación de la ozonoterapia con los fármacos anticancerígenos cisplatino y 5-FU, aumenta la citotoxicidad celular de las células humanas de cáncer de colon. Además, respecto a los efectos antiinflamatorios del ozono, podría estar relacionado con Nrf2 que puede conducir a la supresión del factor nuclear kappa B, que es un factor muy importante en procesos inflamatorios.	PubMed

Efficacy and safety of medical ozone (O ₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I–II study	Ripamonti C.I, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M.	2011 ScienceDirect	Ensayo clínico aleatorizado de muestra pequeña.	10 pacientes (2 hombres y 8 mujeres, entre 53 y 77 años) con tumores malignos que implican metástasis óseas que desarrollaron osteonecrosis en mandíbula	Este estudio demuestra la eficacia de la utilización de la terapia basada en gas médico O ₃ entregado en un aceite para la curación de las lesiones de la osteonecrosis en mandíbula en lesiones <2,5cm..	PubMed
Gaseous and Aqueous Ozone Therapy for Treatment of Mucositis Secondary to Chemotherapy/Radiotherapy: A Case Report	SHENBERG J.E, AND BLUM C	2011 The pain practitioner	Caso clínico	Mujer de 69 años con carcinoma adenoescamoso de la glándula	Este estudio nos expone como gracias a la ozonoterapia, el dolor de la paciente producido por la mucositis ocasionada por los efectos secundarios de la	Cinhal

				parótida izquierda que desarrolla mucositis a causa de los efectos secundarios de la QT y RT	QT y RT disminuye, permitiéndole volver a introducir alimentos sólidos en su dieta.	
Long-Term Control of Refractory Hemorrhagic Radiation Proctitis With Ozone Therapy	Clavo B, Ceballos D, Gutierrez D, Rovira G, Suarez G.	2013 Journal of pain and symptom management	Ensayo clínico aleatorizado de muestra pequeña	17 pacientes con una edad media de 69 años, entre 42 y 80 años, previamente tratados con radioterapia por cáncer de próstata o uterino, que	Se utiliza la ozonoterapia en forma de aceite ozonizado junto insuflaciones rectales de gas durante 15-20 minutos. Fueron necesarias una media de 38 sesiones para observar una mejoría clínica. Con este tratamiento se consiguieron numerosos efectos beneficiosos en el paciente oncológico.	PubMed

				sufren HRP persistente o grave sin respuesta al tratamiento convencional.	Concluye exponiendo que la ozonoterapia puede ser útil como tratamiento complementario. en la gestión de HRP.	
Nonendoscopic therapies for the management of radiation-induced rectal bleeding	Stacey R, Green J. T	2013 Current Opinion	Revisión sistemática	Búsqueda bibliográfica	Este artículo nos habla sobre las distintas terapias no endoscópicas para el manejo de sangrado rectal inducido por radiación, entre ellas la ozonoterapia, y nos expone cómo el uso de rectal de mezcla de gas de ozono insuflado (O3 / O2) en un paciente ambulatorio junto con aceite ozonizado tópico administrado,	PubMed

					proporciona una mejora significativa en la persistencia de la Hemorragia rectal inducida por radiación.	
Oxygen-ozone therapy as support and palliative therapy in 50 cancer patients with fatigue – A short report	U. TIRELLI, C. CIRRITO, M. PAVANELLO, L. DEL PUP, A. LLESHI, M. BERRETTA	2018 European review for medical and pharmacological sciences	Ensayo clínico aleatorizado de muestra grande	50 pacientes con cáncer y fatiga (15 con cáncer de mama, 12 con cáncer de pulmón, 11 con cáncer de colon, 5 con cáncer renal, 3 con cáncer de próstata, 2 con melanoma y 2 hepatocelulares.	Tras tratar a los 50 pacientes con oxígeno-ozono terapia (mediante auto.hemoterapia) 35 pacientes (70%) lograron una significativa mejora (> 50%) de los síntomas de la fatiga, además, no se encontraron efectos secundarios, .	PubMed

				carcinoma)		
Ozone therapy: A clinical review	A.M. Elvis, J. S. Ekta	2011 Journal of natural science, biology and medicine	Revisión clínica	Búsqueda bibliográfica	Este artículo nos expone como el gas ozono puede ser utilizado con efectos terapéuticos, con efectos secundarios mínimos y evitables. Actúa mediante la inactivación de bacterias, virus, hongos y la activación del sistema inmunitario, siendo efectivo en heridas infectadas, trastornos circulatorios, afecciones geriátricas, degeneración macular, enfermedades virales, artritis, cáncer, SARS y SIDA.	PubMed

Ozone Therapy as Adjuvant for Cancer Treatment: Is Further Research Warranted?	Clavo B, Santana-Rodríguez N, Llontop P, Gutiérrez D, Suárez G.	2018	Revisión clínica	Búsqueda bibliográfica	Este artículo resume los hallazgos de las publicaciones más relevantes centradas en la ozonoterapia como tratamiento adyuvante en pacientes oncológicos.	PubMed
Ozone Therapy in the Management of Persistent Radiation-Induced Rectal Bleeding in Prostate Cancer Patients	Clavo B, Ceballos D, Gutierrez D, Rovira G, Suarez G.	2015 Hindawi	Estudio de cohortes	12 pacientes previamente tratados con radioterapia con cáncer de próstata con sangrado rectal del Hospital Universitario Doctor Negrín.	En este estudio, se someten inicialmente a insuflaciones rectales de ozono 3 veces a la semana, hasta mejoría clínica, disminuyendo a 2 sesiones mensuales. Finalmente en 8 de los pacientes se aplicó aceite tópico ozonizado a una mezcla del 25%. Tras el tratamiento, se pudo observar como	PubMed

					disminuyeron la necesidad de procesos endoscópicos y de transfusiones sanguíneas, al aumentar los niveles de hemoglobina, así como la disminución del grado medio de toxicidad. La terapia de ozono fue bien tolerada y no se observaron efectos adversos, excepto la flatulencia suave.	
Possible Therapeutic Effects of Ozone Mixture on Hypoxia in Tumor Development	LUONGO M, BRIGIDA A.N, MASCOLO L, GAUDINO G.	2017	Revisión clínica	Búsqueda bibliográfica	Este estudio expone que el uso de la ozonoterapia en pacientes oncológicos mejora la acción de la quimioterapia, además de reducir los efectos secundarios, como náuseas, vómitos, infecciones oportunistas, úlceras	PubMed

					bucales, pérdida de cabello y la fatiga. Los efectos terapéuticos del ozono pueden causar un mayor bienestar físico y mental lo que lleva a una mejora la calidad de vida	
The use of ozone in the prevention of osteoradionecrosis of the jaw	Batinjan G, Filipović Zore I, Vuletić M, Rupić I.	2014 ScienceDirect	Caso clínico	Hombre de 55 años con carcinoma planocelular metastásico en zona del cuello lateral derecho. Estuvo en tratamiento con radioterapia durante tres meses lo que le	El paciente se somete a cirugía con tratamiento de ozono previo y posterior a ella. Este estudio demuestra que el ozono acelera el metabolismo de la cicatrización ósea, se puede observar como las heridas quirúrgicas cicatrizan con mayor facilidad, concluyendo con la efectividad del ozono como	PubMed

				provocó candidiasis y xerostomía grave.	tratamiento coadyuvante en pacientes oncológicos.	
La ozonoterapia y su fundamentación científica	Scwhartz A, Martínez-Sánchez G.	2012 Revista española de ozonoterapia	Revisión bibliográfica		Este artículo de revisión bibliográfica expone la historia, los efectos y las indicaciones de la ozonoterapia	Pubmed
Beneficial effects of nontoxic ozone on H2O2-induced stress and inflammation	Kucukgul A, Erdogan S, Gonenci R, Ozan G	2016 NRC Research Press	Estudio de cohortes	Cultivo de células A549	En este estudio se utilizan concentraciones bajas de una mezcla de ozono-oxígeno, que significativamente disminuyeron tanto el estrés oxidativo como las respuestas inflamatorias en las lesiones pulmonar aguda. Además estimula la proliferación celular.	PubMed

Terapia adyuvante con ozono en paciente con cáncer de páncreas metastásico	Vélez Aguilar M.	2015 Revista española de ozonoterapia	Caso clínico	Paciente masculino de 50 años con cáncer de páncreas con metástasis a hígado, tratado con quimioterapia y radioterapia.	El paciente recibió 157 sesiones de ozonoterapia junto con la quimioterapia y radioterapia. Se observó un incremento en la calidad de vida del paciente. Se estabilizó el número de plaquetas y de leucocitos, además de la fosfatasa alcalina y de la relación albúmina-globulina. El estudio imagenológico evidenció la reducción de lesiones tumorales en páncreas, hígado y vías biliares.	PubMed
Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with	C.I. Ripamonti, M.Maniezzo, S.Boldini,	2012 ScienceDirect	Revisión clínica	Veinticuatro pacientes (media 62.5,	El estudio muestra que la insuflación tópica de ozono médico en osteonecrosis de	PubMed

osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates— Preliminary data Medical ozonegas insufflation in treating ONJ lesions	M.A.Pessi, L.Mariani, E.Cislaghi			rango 41–80;) con metástasis ósea (11), cáncer de próstata (4) y pulmón (4), mieloma (2), orosteoporosis (3),	la mandíbula, es capaz de producir la curación de la mucosa de las encías seguida de reepitelización. Este es un método efectivo y original, en ausencia de toxicidad observable. Por lo tanto, las insuflaciones de gas O3 médicas parecen ser un tratamiento efectivo y seguro para pacientes tratados con bifosfonatos, quienes desarrollaron osteonecrosis de mandíbula.	
Efecto modulador de la ozonoterapia sobre la actividad del sistema inmune	Díaz Luis J, Macías Abraham C, Menéndez Cepero S.	2013	Revisión clínica	Búsqueda bibliográfica	En este artículo se describen las propiedades inmunomoduladoras de la ozonoterapia, al caracterizar los efectos biológicos del ozono sobre	PubMed

					las células del sistema inmune, mediadores solubles y otros tipos celulares.	
The use of Ozonized Physiologic Saline in Gynecologic patients with Uterine Myoma and Endometrial Cancer in the Postsurgical Period	Schwartz A.	2017 Revista española de ozonoterapia	Ensayo clínico aleatorizado de muestra grande	100 mujeres con cáncer de endometrio o mioma uterino en estadio 1, sometidas a cirugía radical	Se hicieron dos grupos, uno de ellos recibió tratamiento quirúrgico junto con 10 sesiones de infusión intravenosa de solución salina fisiológica ozonizada, sin embargo el otro grupo únicamente recibió el tratamiento quirúrgico. La terapia estándar no recibió cambios significativos, por el contrario, en pacientes con cáncer de endometrio, la cantidad relativa de linfocitos CD16 + y los	Pubmed

					niveles séricos de las moléculas sCD38, sCD95, sHLA-I y sHLA-DR bajaron a la normalidad con el tratamiento con ozono.	
Ozonoterapia en la Infección por Virus del Papiloma Humano (HPV)	Yanchenko O. S, Kontorschikova E. U, Kachalina T.	2017 Revista española de ozonoterapia	Ensayo clínico aleatorizado de muestra grande	30 pacientes infectadas con HPV	Se trató a un grupo únicamente con ozonoterapia, mientras el otro se trataba con ozonoterapia más terapia integradora. Se observó que la terapia de ozono junto con los otros tratamientos es más efectiva, permanente e inocua que la aplicación de	

					ozono intravaginal en solitario. Para valorarlo, se utilizó el grado de neoplasia cervical intraepitelial	
Infiltración de ozono guiada con ultrasonido en el plexo braquial para el tratamiento del dolor postamputación. Reporte de un caso	Baranda Escalona R.	2016 Revista española de ozonoterapia	Caso clínico	Hombre de 58 años con amputación del segundo al quinto dedo de la mano izquierda y dolor fantasma.	El sujeto recibió infiltración de ozono guiado con ultrasonido en el plexo braquial por la vía supraclavicular, así como en la cicatriz dolorosa del muñón con previa liberación del tejido utilizando miniscalpel-needle; el paciente evolucionó satisfactoriamente presentando mejor respuesta analgésica coadyuvante con los fármacos	Pubmed

Interés de la Ozonoterapia y del Plasma Rico en Factores de Crecimiento, en el tratamiento de la Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos. Actualización	Kutz R.	2016 Revista española de ozonoterapia	Revisión bibliográfica		Este artículo estudia la eficacia del ozono y del plasma rico en factores de crecimiento en el tratamiento de la osteonecrosis maxilar. Parece ser un tratamiento coadyuvante eficaz para la ONM, aunque aún falta investigación	PUBMED
---	---------	--	------------------------	--	--	--------