

# El ozono en la salud

J. de la Mata\* & M<sup>a</sup>R. de Felipe Antón\*\*

\*Clínica Nuestra Señora del Valle, General Rodrigo 13, E-28003 Madrid; \*\*Centro de Ciencias Medioambientales (CSIC), Serrano 115 bis, E-28006 Madrid.

## INTRODUCCIÓN

En 1781 Van Marum predijo la existencia del ozono, cuando observó el olor del aire (ozein, oler) atravesado por descargas eléctricas, pero no fue descubierto hasta 1839 por Christian Shonbein, que le dio el nombre de ozono. Aunque el ozono fue estudiado por Marignac, Becquerel y Fermi, no se conoció su estructura hasta 1863 cuando J.L. Soret demostró que se trataba de una forma alotrópica del oxígeno (O<sub>3</sub>). Su molécula está formada por tres átomos de oxígeno unidos por una geometría angular, de aquí se deriva su nombre científico de trióxígeno (Bundestag, 1991).

La capa de ozono fue descubierta en 1923 por los físicos franceses Charles Fabry y Henry Buisson. Sus propiedades fueron examinadas en detalle por el meteorólogo británico G.M.B. Dobson, quien desarrolló un sencillo espectrofotómetro que podía ser usado para medir el ozono estratosférico desde la superficie terrestre. Entre 1928 y 1958 Dobson estableció una red mundial de estaciones de medición de ozono, las cuales continúan operando en la actualidad. La unidad Dobson, fue nombrada así en su honor.

El aumento de la radiación ultravioleta (UV-B) afecta no solo al ser humano ocasionando cáncer de piel y ceguera, sino también a la producción agrícola a plantas de cultivo, entre las que las más vulne-

**Resumen:** La presente revisión alude al importante papel del ozono estratosférico en la protección del entorno externo e interno del ser humano. Se analiza el efecto protector del ozono sobre el entorno medioambiental del hombre, protegiendo la vida de los seres vivos, y también, se analiza su protagonismo en la salud humana, como agente terapéutico capaz de recuperar dolencias. El ozono protege ambientalmente al hombre y le ayuda a combatir la enfermedad. El ozono es una forma alotrópica del oxígeno, que participa en el equilibrio ecológico de la Tierra. Entre los 19 y los 23 Km sobre la superficie terrestre, en la estratosfera, un delgado escudo de gas (capa de ozono), rodea la Tierra y la protege de todas las dañinas radiaciones ultravioleta del sol (UV-B). La disminución del escudo de ozono sobre la superficie terrestre, observada en las mediciones de los parámetros ambientales, se traduce en un aumento de los niveles de radiación ultravioleta-B. Esta radiación daña a los seres humanos, animales y plantas. Actualmente, se está constatando un aumento del cáncer de piel, el denominado melanoma, y cambios en la composición de los constituyentes de las plantas, disminución de las cosechas y perjuicios en la masa forestal.

**Palabras clave:** capa de ozono, radiación UV-B, OM, estrés oxidativo, enzimas antioxidantes, diabetes, osteoartritis, enfermedades neurodegenerativas.

**Abstract:** The present review enhances the major importance of the ozone, both by protecting the life in the Earth, and also by its medicinal interest, due to the beneficial effect in the treatment of several diseases. The ozone protects the human health from the environment contamination and also helps to get over of several human diseases. The ozone layer (stratospheric ozone) is as a thin shield, surrounding the Earth and protecting it against the dangerous sun rays. The ozone is the only substance in the atmosphere being able to absorb the dangerous ultraviolet radiation (UV-B) from the sun.

**Key words:** ozone layer, radiation UV-B, MO, diabetes, osteoarthritis, neurodegenerative diseases, oxidative stress, antioxidant enzymes, cytokines.

rables son los guisantes, habas, melones, mostaza, coles, etc. disminuyendo la calidad de ciertas variedades de tomate, patata, remolacha azucarera y soja.

El ozono es una molécula oxidante, una forma de oxígeno superactivo, que al reaccionar con la sangre genera un número de mensajeros químicos responsables de la activación de funciones biológicas, tales como la activación del sistema inmune, liberación de hormonas e inducción de enzimas antioxidantes, que corrigen el estrés oxidativo (Halliwell & Gutteridge, 1986) presente en muchas enfermedades, como diabetes, hepatitis vírica (Vaughin & al., 2007), enfermedades circulatorias, osteoartritis, enfermedades neurodegenerativas, infecciones postoperatorias, etcétera.

Las primeras aplicaciones terapéuticas del Ozono Medicinal (OM) se realizan en la segunda mitad del siglo XIX de la mano del doctor Christian Friedrich Schönbein (1799-1868), considerado el verdadero padre del OM. Ya en 1832 Schönbein publicó su famoso libro: La producción del Ozono por medios químicos (Erzeugung des Ozons auf chemischem Wege) en el que se intuía que el ozono podía ser manipulado en beneficio de la salud como, pocos años más tarde en 1840, fue capaz de demostrar. A estas primeras experiencias se sumaron más tarde una serie de hitos tecnológicos que han marcado la evolución del ozono

en el terreno de la salud. De este modo, Werner von Siemens construye en las postrimerías del siglo XIX la primera unidad de ozono técnico con la que se realizan los primeros ensayos bacteriológicos y, también, las primeras insuflaciones terapéuticas por Kleinmann en 1857. Este generador no será mejorado hasta un siglo más tarde en que Joachim Hänsler finalmente desarrolla el primer generador moderno de OM que ya permite una dosificación exacta de la mezcla ozono / oxígeno y, por tanto, redimensionar el espectro de aplicaciones terapéuticas.

Conocidas desde hace años sus propiedades bactericidas, las primeras aplicaciones terapéuticas a gran escala con OM se efectuaron en la I guerra mundial. En este desastre bélico la gran abundancia de politraumatizados permitió experimentar las virtudes bactericidas del OM aplicándolo localmente en las heridas de guerra infectadas observando, con sorpresa, como el tratamiento con OM conseguía acortar sensiblemente los tiempos de cicatrización debido a una eficaz desinfección de las superficies sépticas. Sin embargo, no es hasta 1935, de la mano del médico y cirujano E.A. Fisch, cuando la ozonoterapia se comienza a utilizar de manera pautada y protocolizada en medicina dental, consolidándose en poco tiempo como una alternativa antimicrobiana eficaz, con el impacto que ello tuvo en la era pre-antibiótica. Entre la primera y la segunda guerra mundial, el ozono fue un tratamiento muy habitual en los hospitales de campaña pero, acabada la II guerra mundial, cayó en desuso. La primera hemotransfusión, tal y como se conoce en nuestros días, fue realizada con éxito por Wolff en 1974, marcando el comienzo de una nueva etapa de aplicaciones médicas del OM (Carmona, 2006). En 1972 este mismo autor, en compañía de J. Hänsler, ya habían fundado en Alemania la Sociedad Médica de Ozono [Ärztliche Gesellschaft für Ozonotherapie] con el fin de coordinar los aspectos básicos de la ozonoterapia, activar su investigación y propiciar su aceptación general. Con la constitución de la sociedad alemana de ozonoterapia se inicia una nueva era del OM que lucha por acercarse al mundo científico y alejarse del empirismo.

## DESTRUCCIÓN DE LA CAPA DE OZONO

La mayoría de los contaminantes emitidos por el hombre están en forma oxidada, bajo la cual se disuelven en el agua de lluvia. Ello hace que, por lo general, difícilmente alcancen altitudes elevadas antes de retornar a la superficie terrestre. Las sustancias que se encuentran en fase gaseosa que no son solubles en agua, tienen mayor probabilidad de ascender a la capa superior. En este caso, existe una barrera química en el seno de la troposfera que dificulta, sino impide, que los contaminantes permanezcan mucho tiempo en la atmósfera. Esta barrera química está protagonizada por los radicales OH-, los cuales están presentes en la troposfera con mucha profusión. Estos radicales son muy reactivos y provocan la degradación de la mayoría de los contaminantes orgánicos e inorgánicos que se emiten desde la superficie terrestre (Bundestag, 1991). Además existe otra barrera que dificulta la ascensión de los contaminantes mas allá de la troposfera, una barrera térmica que de hecho, constituye

una zona que limita la troposfera de la estratosfera, que significa que en el límite entre ambas regiones se forma una capa de inversión, la cual impide el ascenso vertical de las masas de aire y, en consecuencia, dificulta el camino ascensorial de los contaminantes.

A pesar de que la estratosfera es una zona muy tranquila, la química que en ella se desarrolla es muy activa y tiene una gran trascendencia para la vida de nuestro planeta (Domenech, 1995). En efecto en la estratosfera es donde se genera el ozono cuyo papel es absorber buena parte de las radiaciones mas energéticas emitidas por el sol. En este sentido el ozono tiene una función eminentemente protectora, actúa como un filtro o escudo protector, impidiendo la incidencia de radiación ultravioleta de alta energía, muy nociva para los seres vivos, permitiendo que pasen otras como la ultravioleta de onda larga que llega a la superficie asegurando la vida en el planeta. Esta radiación ultravioleta de onda larga, es la que permite que se realice la fotosíntesis del reino vegetal, que se encuentra en la base de la pirámide trófica.

El ozono es una especie muy oxidante, muy reactiva, y muy sensible a la presencia anómala de otras especies en la estratosfera que puedan provocar su eliminación. Afortunadamente, las barreras térmica y química presentes en la troposfera posibilitan que sean pocos y en poca cantidad los contaminantes que penetran la estratosfera y reaccionan con el oxígeno. A pesar de ello, debido a la acción antrópica, y a contaminantes de origen natural, se emiten desde la superficie algunas especies químicas, lo suficientemente estables que vencen las barreras naturales y son capaces de introducirse en la estratosfera, participando en la destrucción del ozono (Carmona, 2006).

Los científicos alertan del ingente agujero de ozono que existe en nuestra atmósfera y de los peligros que puede entrañar, en particular por la incidencia de cáncer dermatológico, melanoma, cataratas oculares, supresión del sistema inmunitario, etc. También afecta a los cultivos sensibles a la luz ultravioleta.

El seguimiento de la capa de ozono en las últimas décadas, lleva a la conclusión de que dicha capa esta siendo seriamente amenazada. Este fue el motivo principal por el que se reunió la Asamblea General de las Naciones Unidas el 16 de Septiembre de 1987, firmando el Protocolo de Montreal. En 1994 la Asamblea General de las Naciones Unidas proclamó el 16 de Septiembre como el Día Internacional para la Preservación de la Capa de Ozono.

Se ha responsabilizado de esta disminución progresiva de la capa de ozono a lo compuestos clorofluorcarbonados (CFCs) que son liberados a la atmósfera por los refrigeradores, aparatos de aire acondicionado, contenedores de aerosoles, y los fungicidas del suelo, especialmente el bromuro de metilo, que destruye la capa de ozono a un ritmo 50 veces superior a los CFCs. La sociedad debe concienciarse de la gran cantidad de moléculas de ozono que se destruyen diariamente por culpa de la actividad humana y poner los medios para evitarlo.

Al margen del ozono estratosférico, el 10% de ozono restante está contenido en la troposfera. Este ozono troposférico es peligroso para los seres vivos por su fuerte carácter oxidante. Elevadas concentraciones de este compuesto a nivel superficial forma el denominado "smog" fotoquímico. El origen de este ozono se explica en un 10% como procedente de ozono transportado desde la estratosfera y el resto es creado a partir de diversos mecanismos.

## ¿POR QUÉ EL OZONO PUEDE SER UN AGENTE TERAPÉUTICO?

El OM es siempre concebido como una mezcla gaseosa de oxígeno y ozono en concentraciones variables (1- 100 µg / ml). Esta mezcla se obtiene a partir de una fuente de oxígeno puro 100% que, a través de una descarga eléctrica de alto voltaje, se ioniza en forma de ozono (O<sub>3</sub>). Cuando la mezcla de OM entra en contacto con la sangre ambos gases se diluyen en el plasma. El O<sub>2</sub> equilibra rápidamente sus concentraciones pero, el O<sub>3</sub>, entra en reacción con los ácidos grasos polinsaturados y los antioxidantes presentes en el plasma. Esta reacción libera, por un lado, productos de degradación del O<sub>2</sub> (esencialmente peróxido de hidrógeno) y, por otro, productos de oxidación lipídicos (LOPs).

### Peróxido de hidrógeno

El rápido aumento del peróxido de hidrógeno plasmático genera un gradiente que facilita su difusión intracelular y origina la puesta en marcha de diferentes sistemas antioxidantes intracelulares como las glutatión peroxidases y las catalasas. Esta hiperestimulación del sistema oxidativo, a la vez que reduce el peróxido de hidrógeno a H<sub>2</sub>O, es responsable también de notables beneficios funcionales en las células sanguíneas. La hiperactivación de los sistemas oxidativos, en los eritrocitos, es responsable de una mejor liberación del O<sub>2</sub> a los tejidos, en los leucocitos, de la liberación de múltiples interleucinas y, en las plaquetas, de la liberación de autacoides y factores del crecimiento (2-6). El peróxido de hidrógeno no reducido por las peroxidases y catalasas, a concentraciones adecuadas, puede tener también un efecto beneficioso directo sobre el metabolismo celular. A través de la activación de varios dominios tirosin-kinasas intracitoplasmáticas y la síntesis del Factor Nuclear kappa-β, el peróxido de hidrógeno puede facilitar la liberación de múltiples mediadores intracelulares de perfil anti-inflamatorio (Bocci & al., 1993b). Por otro, el peróxido de hidrógeno puede tener un potencial terapéutico inhibiendo directamente el crecimiento de ciertos tumores, como los carcinomas en ratones (Bocci & al., 1993c; 1994). En cualquier caso, este supuesto aumento beneficioso del stress oxidativo celular solo es posible cuando el O<sub>3</sub> se emplea a concentraciones adecuadas, nunca superiores a 80 µg/ml, ya que tratamientos con dosis mayores podrían producir concentraciones intracelulares de peróxido de hidrógeno citotóxicas, perniciosas y nocivas (Bocci & Paulesu, 1990).

### LOPs (productos de oxidación lipídicos)

La generación de LOPs tras la infusión de OM también tiene importantes repercusiones biológicas a medio y largo plazo. Tradicionalmente los LOPs son productos de degradación celular bien conocidos por su elevado poder citotóxico. Sin embargo, esta toxicidad parece relacionada con las diferentes concentraciones parciales de éstos y con el tipo de tejido en el que éstas se producen. En el caso concreto de la sangre, diana terapéutica de la autohemotransfusión, este efecto citotóxico parece neutralizado ya que al tratarse de un tejido eminentemente ozono-resistente, las concentraciones parciales de LOPs no superan el nivel submicromolar. En estas bajas concentraciones los LOPs, lejos de ser tóxicos, podrían tener un notable protagonismo en la adecuación celular al stress oxidativo mediante una super-regulación de las enzimas antioxidantes, sólo en aquellos casos, en que los tratamientos de ozonización sanguínea son muy continuados (Barnes & al., 1997).

## ¿CÓMO SE UTILIZA EL OZONO EN BENEFICIO DE LA SALUD?

Básicamente se distinguen cinco formas de administración del OM que se utilizan de manera única o combinada, dependiendo de la patología de base.

*Autohemoterapia mayor (AHM).* Se trata de una extracción de sangre venosa (50-100 ml) que mediante un sistema cerrado llega a un contenedor estéril donde se trata con concentraciones variables de OM. Una vez ozonizada, la sangre venosa vuelve a reinfundirse en el torrente sanguíneo por el mismo sistema cerrado diseñado al efecto. Dicha forma de tratamiento requiere de una periodicidad variable que varía según la patología y requiere de unos cuidados mínimos de enfermería en régimen ambulatorio de Hospital de día. Esta forma de tratamiento se utiliza sobre todo en geriatría, angiología, viriasis sistémicas y como terapia para la "inmuno-activación general".

*Autohemoterapia menor.* Usando el mismo principio la AHM la sangre ozonizada, en este caso, no es reinfundida sino inyectada intramuscularmente. Este régimen de administración puede utilizarse en enfermedades alérgicas o, de una forma general, para mejorar la resistencia del organismo al stress.

*Tópico.* El tratamiento tópico se realiza mediante un sistema cerrado en forma de bolsas, campanas o "botas" de plástico especiales para extremidades, donde el OM en fase gaseosa adquiere la concentración deseada y actúa sobre la superficie a tratar, previamente humedecida. Esta forma de administración es idónea para el tratamiento de úlceras de origen vascular, heridas contusas, escaras, herpes y, en general, para cualquier tipo de infección cutánea. El uso tópico del OM también se aplica en forma de agua pura ozonizada (para tratamientos dentales) o en ungüentos de aceite de oliva puro ozonizado (para erupciones y eczemas amplos).

*Rectal.* La aplicación de OM a través de la ruta rectal en forma de insuflaciones no resulta demasiado incómoda, ya que el gas es rápidamente absorbido por la mucosa intestinal. Es una de las formas de

administración más utilizadas debido a que, a diferencia de la AHM, permite su autoadministración. Éste método está principalmente indicado para enfermedades inflamatorias intestinales (Crohn o colitis ulcerosa), especialmente cuando existe afectación colo-rectal, aunque también se ha incrementado su uso para procesos de revitalización general.

*Intra-articular.* La inyección intra-articular de ozono precisa de la participación de un especialista en reumatología o traumatología y resulta idónea para procesos degenerativos artrósicos o inflamatorios artríticos de las grandes articulaciones (cadera, rodilla y hombro). Como variante, también puede aplicarse de forma periódica, localmente, sobre músculos contracturados o notablemente inflamados.

### ¿QUÉ ENFERMEDADES PUEDEN MEJORAR CON EL OZONO?

El OM se abrió campo empíricamente en el mundo de la medicina gracias a sus virtudes antisépticas como potente bactericida, fungicida y viroestático durante las dos guerras mundiales. Reconocidas estas propiedades, en un segundo tiempo, se intentó dar respuesta a cuál o cuáles son los mecanismos de acción que hacen de este gas un agente antiséptico tan completo y universal. Investigaciones *in vitro* en la Universidad de Siena sugieren varios hipotéticos mecanismos de acción que actuarían, tanto sobre el patógeno, como sobre su huésped. Por un lado, el ozono actuaría directamente sobre el patógeno mediante la generación de radicales libres superóxido (ROS) altamente tóxicos para la supervivencia celular bacteriana o fúngica. Por otro, el ozono también actuaría sobre el huésped optimizando su capacidad de respuesta, gracias a la supuesta mejora global del metabolismo y a la superestimulación de la respuesta inmune (Weitzel & *al.*, 1961a). De este modo, el OM se utiliza ampliamente en el tratamiento de abscesos, micosis, fístulas, forunculosis, vulvo-vaginitis, osteomielitis, herpes zóster e incluso, fascitis necrotizantes (Weitzel & *al.*, 1961b; Bocci & *al.*, 1998). La forma de administración más habitual para este tipo de infecciones suele ser tópico, bien mediante el uso de campanas, bien vehiculizado en agua o aceite de oliva ozonizados. Generalmente, ambas formas son complementarias y se utilizan simultáneamente. En el caso de infecciones menos localizadas, o más severas, también se utiliza la AHM (Bocci & *al.*, 1998). El entusiasmo general despertado por la capacidad antiviral del OM trajo consigo algunos ensayos clínicos sobre pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Un primer estudio piloto detectó cierta tendencia a la mejoría de los marcadores de respuesta inmune en 3 pacientes infectados por HIV tratados con AHM (Bocci, 2006). Sin embargo, otro posterior ensayo, esta vez controlado, no evidenció ningún beneficio de la AHM para la inmuno-activación de los pacientes crónicamente infectados por HIV, ni tampoco para el aclaramiento plasmático del antígeno p24 (Bocci, 2006). Esta falta de eficacia del OM en pacientes infectados por HIV ha sido posteriormente corroborada por otros autores.

### Trastornos isquémicos

Muy probablemente los trastornos "isquémicos" sean el otro gran grupo que, junto con los infecciosos, más experiencias positivas hayan acumulado en el manejo terapéutico del OM. Por trastornos "isquémicos" generalmente se hace mención a todas aquellas enfermedades en las que, por un mecanismo lesional u otro, el resultado final es la falta de riego sanguíneo (isquemia) y la consecuente falta de O<sub>2</sub> (hipoxia) en los tejidos. Uno de los máximos exponentes nacionales de la Ozonoterapia aplicada al mundo de la angiología es el Dr. Sala Planell del Departamento de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital de San Pablo (Barcelona). Para Sala Planell, el efecto beneficioso del OM parece estar asociado con la preservación de los mecanismos antioxidantes endógenos (superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa), responsables de un menor estrés oxidativo. Los efectos bioquímicos beneficiosos del OM en este tipo de enfermedades se relacionan con el bloqueo del sistema enzimático xantina/xantina oxidasa, que es el responsable de la generación de los radicales libres de oxígeno, tan tóxicos para el metabolismo celular (Rokitansky, 1981). Tanto en investigación animal (en colaboración con científicos del CSIC y de la Universidad Autónoma de Barcelona) como en la práctica clínica diaria, Sala Planell viene utilizando con éxito el OM como tratamiento complementario de sus tratamientos angiológicos desde la década de los ochenta, aunque también otros grupos han recurrido al OM para tratar la isquemia crónica. Primero Rokitansky (1981) y posteriormente otros autores (Garber & *al.*, 1991; Bocci & *al.*, 1998; Di Paolo & *al.*, 2002; Del Monte & *al.*, 2005) demostraron el beneficio del OM, tanto en el dolor, como en la claudicación y la disminución del número de amputaciones de pacientes con isquemias crónicas preterminales (estadios III y IV) tras ciclos de 14 sesiones de AHM. En el pie diabético, Dorstewitz y cols. recurren con cierto éxito a un tratamiento combinado, tópico (en campana) y sistémico con AHM, para mejorar la vascularización y los trastornos tróficos del pie diabético (Di Paolo & *al.*, 2005). Igualmente, el OM se ha mostrado útil en otra patología vascular compleja y de difícil, la enfermedad de Raynaud (Giunta & *al.*, 2001), en la que es habitual el fracaso de muchos tratamientos farmacológicos.

### Enfermedades neurodegenerativas y degeneración macular senil

Los mismos argumentos terapéuticos que han justificado el uso del OM en la patología arterial isquémica periférica han propiciado también su uso en la patología arterial isquémica central, específicamente, en gran parte de las enfermedades cerebro-vasculares isquémicas. En éstas, el OM se ha mostrado como un importante tratamiento coadyuvante que contribuye a disminuir la severidad del déficit neurológico, a acortar los tiempos de recuperación y a disminuir el número de secuelas permanentes, ya que facilita la liberación de oxígeno en los territorios isquémicos (Mattassi & *al.*, 1987; Tylicki & *al.*, 2001). A pesar de este aparente beneficio, la eficacia del OM en la patología isquémica cerebral no ha sido todavía contrastada mediante ensayos clínicos controlados. El OM también se ha empleado, con



resultados dispares, en diversas enfermedades neurodegenerativas como la demencia senil, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Parkinson o parálisis cerebral infantil. En todas ellas se le ha supuesto una potencial acción regeneradora celular y los resultados no han sido muy reproducibles. Quizá los resultados más esperanzadores puedan encontrarse en el tratamiento de la degeneración macular senil (DMS). La DMS es una patología retiniana, de origen desconocido, que conduce indefectiblemente a la ceguera debido a la muerte y degeneración de las células retinianas. Hasta la fecha, ningún tratamiento ha mostrado eficacia en el control de sus síntomas. Sin embargo, Diadori y colaboradores en un ensayo clínico controlado sobre 90 pacientes diagnosticados de DMS, que fueron tratados con 13-14 sesiones de AHM, obtuvieron un porcentaje significativo de mejora de la agudeza visual con respecto al grupo control, sin efectos adversos significativos (Dorstewitz, 2008). A pesar de la importancia de este hallazgo, hasta la fecha no se ha vuelto a contrastar dicha información mediante otros ensayos clínicos.

## Odontología

El uso del OM en odontología también ha sido históricamente un campo de abundantes éxitos, debido a la efectividad del OM en el control de infecciones buco-dentales. Desde mediados del siglo pasado, han sido muchas y muy variadas sus formas de aplicación, casi siempre persiguiendo potenciar sus propiedades antisépticas. Con el advenimiento de nuevos dispensadores locales de OM, se ha permitido un tratamiento más eficaz y seguro de toda la patología infecciosa buco-dental, muy especialmente de las caries, donde al parecer el OM podría suponer una alternativa a los clásicos empastes (Cooke & al., 1997).

## Patología musculoesquelética

El beneficio del OM en las enfermedades inflamatorias musculoesqueléticas pivota sobre sus múltiples formas de administración. Por un lado, el tratamiento sistémico con OM (AHM), parece beneficiar el aclaramiento plasmático y articular de radicales superóxido en base a la estimulación de enzimas antioxidantes, muy particularmente la superóxido dismutasa, que eliminarían los radicales superóxido tradicionalmente implicados en procesos de inflamación, dolor crónico y degeneración. A su vez, como se ha mencionado anteriormente, el peróxido de hidrógeno es capaz de estimular a nivel leucocitario la secreción de varias interleucinas anti-inflamatorias (Domenech, 1995; Halliwell & Gutteridge, 1986). Cuando el OM es aplicado localmente a nivel intra-articular, éste es capaz de ejercer un potente efecto anti-inflamatorio sobre la membrana sinovial debido a su poder antioxidante, pero también, puede iniciar una labor de reparación gracias a la estimulación de la producción del Factor Transformativo de Crecimiento (TGF- $\beta$ ), interleucina clásicamente implicada en los procesos de cicatrización y reparación tisular (Wolff, 1974). A nivel articular, el TGF- $\beta$  produce una marcada disminución de la producción de proteasas y metaloproteinasas, enzimas degradantes el cartilago

y, a su vez, favorece la producción de colágeno tipo II, proteínas de matriz y ácido hialurónico que son elementos esenciales para la renovación y reparación del mismo (Devesa, 1993; Gómez, 1995).

Su uso en el campo de las enfermedades osteo-musculares (Carmona, 2006) ha cobrado gran relevancia debido a sus éxitos terapéuticos en el tratamiento de las hernias discales si bien, como ya se ha mencionado, también se emplea en el tratamiento de la patología articular tanto inflamatoria, como degenerativa así como en las tendinitis y las contracturas musculares. Una reciente revisión sistemática de la literatura ha puesto al día la evidencia científica que apoya el uso del OM en la patología musculoesquelética. A pesar del gran espectro de utilización y su frecuente uso en patología osteoarticular, la evidencia científica se reduce a tan sólo 9 estudios, de los cuales 1 es un caso clínico (Cortina, 2000) y otro es una revisión no sistemática (Baysan & al., 2000). En definitiva, únicamente 7 artículos fundamentan de alguna manera la eficacia de la ozonoterapia en las enfermedades reumáticas, 5 en hernias discales (Pribluda, 1963; Bonetti & al., 2000; Andreula & al., 2003; Blaney & al., 2007 y Sandell, 2007) y 1 en síndrome de Raynaud (Giunta & al., 2001).

La hipótesis terapéutica que apoyaría el beneficio del OM en el tratamiento de las hernias discales resulta de un doble mecanismo de acción del ozono. La herniación del núcleo pulposo del disco desencadena, por un lado, una reacción autoinmune, pero también, provoca inflamación local. El OM, debido a la mejora de la oxigenación tisular, a la inhibición de proteinasas y a la producción de citoquinas inmunosupresoras contribuiría, tanto a la disminución de la inflamación local, como a la desecación o "momificación" del disco y, por consiguiente, a la pérdida de volumen de la hernia (Pribluda, 1963). Los estudios de eficacia del OM en hernias discales, encontrados hasta 2006, incluyen 3 ensayos clínicos controlados no aleatorizados (Pribluda, 1963; Andreula & al., 2003 y Blaney & al., 2007) y 2 estudios observacionales (Sandell, 2007 y Bonetti & al., 2000). En general, se trata de pacientes con raquialgia y hernias discales no muy grandes, con distintos grados de respuesta previa a otros tratamientos, que han sido sometidos a distintos programas de ozonoterapia en los que existe una amplia variación entre el número de sesiones (de 1 a 12), la concentración de O<sub>3</sub> (15 a 30  $\mu$ g/ml), el volumen de gas (4 a 20 ml) o el punto de infiltración (intradiscal/musculatura paravertebral). Debido a ello y a la pobre calidad de los estudios (no son aleatorizados ni ciegos), los resultados beneficiosos del OM están, desafortunadamente, ampliamente sesgados. En estos estudios tampoco se miden de forma sistemática los posibles efectos adversos de la técnica, lo cual dificulta evaluar la inocuidad de la intervención, aún cuando, los autores explicitan de forma general que dichos tratamientos carecieron de efectos adversos importantes. Por consiguiente, el uso extendido del OM en el tratamiento de las hernias discales está basado en estudios sesgados que hacen muy difícil valorar la verdadera eficacia o el verdadero riesgo de la terapia, haciendo necesarios ensayos clínicos de calidad para que esta forma de tratamiento pudiera ser abiertamente recomendada.

En lo que se refiere al resto de la patología musculoesquelética, se puede afirmar que no existen estudios publicados accesibles por las bases de datos bibliográficas habituales que permitan confirmar si la ozonoterapia es o no un tratamiento eficaz para la artrosis, la artritis, la fibromialgia o la patología muscular y tendinosa en general. Sin embargo, el OM se ha utilizado y se utiliza ampliamente para el alivio sintomático de la artrosis (D'Erme & al., 1998; Muto & al., 2004). En infiltraciones intra-articulares, el OM es frecuentemente empleado para el alivio sintomático del dolor, la inflamación y la rigidez articular de la rodilla artrósica. La respuesta favorable es esperable en un elevado porcentaje de los casos tratados y, en muchos casos, es bastante mantenida en el tiempo, especialmente, cuando se trata de rodillas con artrosis no muy avanzadas (Gjonovich & al., 2001). Sin embargo, como ya se ha comentado anteriormente, no están claros todavía cuáles son los regímenes de administración más idóneos, las dosis más efectivas o los volúmenes de gas que procede inyectar. Al igual que ocurre en el resto de sus aplicaciones terapéuticas, tampoco en el tratamiento intra-articular de la artrosis se han advertido mayores efectos secundarios. Con menor asiduidad que en la artrosis, el OM también se emplea en el tratamiento de la artritis reumatoide como complemento al tratamiento farmacológico convencional y otros padecimientos reumatológicos (Torri & Casadei, 1999).

#### Otras patologías

Existen múltiples comunicaciones acerca de los efectos del OM en una miscelánea de padecimientos que incluyen enfermedades tan dispares como la tinea pedis (Wong, 1991), la dislipemia (Portela, 2004), la hipoacusia aguda neurosensorial (Zotes, 2004) o las hemoglobinopatías (Fahmy, 1995). Como ya es costumbre en la literatura del OM, la evidencia científica disponible se reduce a series de pacientes, generalmente con pocos pacientes, o a casos clínicos esporádicos que, desgraciadamente, aportan una información sesgada con conclusiones muy limitadas.

#### CONCLUSIONES

El ozono estratosférico protege a los seres vivos de un modo natural, contra la incidencia de la radiación ultravioleta emitida por el sol y del impacto del hombre sobre ella, en cuanto a la continua emisión de gases contaminantes. La disminución del espesor de la capa de ozono ("agujero de ozono") provoca enfermedades muy severas en el hombre, como el cáncer de piel, del que anualmente mueren miles de personas en todo el mundo. Por ello, la preservación de la capa de ozono es rigurosamente imprescindible. Afortunadamente existe, en la actualidad, una mayor concienciación a nivel internacional, de evitar arrojar a la Atmósfera gases contaminantes y sustancias tóxicas, responsables de la disminución de la capa de ozono.

El OM ayuda a restablecer la salud del hombre. El ozono goza de un amplio historial de usos y aplicaciones médicas que apuntan hacia unos efectos terapéuticos, por regla general beneficiosos, basados en unos mecanismos de acción bastante verosímiles, como son su

acción sobre el metabolismo oxidativo, potenciando los sistemas antioxidantes celulares. Sin embargo, los efectos beneficiosos observados en muchos casos, carecen todavía de suficiente sustento científico y de reproducibilidad, sin quedar tampoco nítidamente acotados los límites de la toxicidad de este gas que puede ser verdaderamente nocivo para la homeostasis celular. En este sentido, sería deseable encontrar más y mejor información, no sólo de experimentación in vitro, sino también de experiencias in vivo sobre modelos animales. La falta de rigor en la experimentación clínica deja también inconclusas muchas lagunas en sus usos y aplicaciones, que no han parecido importar mucho a la hora de generalizar su uso en patologías que nada tienen que ver entre sí. La supuesta inocuidad del tratamiento y la audacia de un buen número de investigadores, han facilitado su universalización sin la cautela ni el respeto debido a una terapia con efectos tan poderosos sobre el metabolismo celular. Resulta demasiado inocente pensar que un tratamiento de estas características es inocuo per se. El ozono es un elemento que se utiliza frecuentemente como mutagénico en modelos animales, con el que se han comunicado casos de aumento del ADN linfocitario secundario a la desregulación del ciclo celular por radicales superóxido mutagénicos (Menéndez & al., 2002). Del mismo modo, no conviene olvidar, que la literatura está salpicada de un número no despreciable de comunicaciones que revelan importantes efectos adversos con los diferentes usos clínicos de OM, como embolia (Hernández & al., 1995), psicosis alucinatorias (Bocci & al., 2009), hemorragias vítreo-retinianas (Bocci & al., 2004) y complicaciones locales como enfisemas orbitarios o subcutáneos (Foksinski & al., 1999).

En resumen, los logros clínicos del OM, aliviando los síntomas adversos de numerosas enfermedades, contrastan con una valoración aún poco rigurosa de sus riesgos y sus beneficios. Existen suficientes argumentos clínicos para justificar ensayos clínicos de calidad que nos permitan contrastar mejor las ventajas e inconvenientes de esta forma de tratamiento para patologías concretas, huyendo así de un empirismo que en nada parece beneficiar a una herramienta terapéutica aparentemente tan útil y efectiva.  
vol. 1: 431-478.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Andreula C.F.; Simonetti L.; De Santis F.; Agati R.; Ricci R. & Leonardi, M. (2003), Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk Herniation. *Am. J. Neuroradiol.*, 24 (5): 996-1000.
- Barnes P.J. & Karin, M. (1997), Nuclear factor kappa- $\beta$ . A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N. Engl. J. Med.*, 336 (15): 1066-71.
- Bassi, P.; Sbrascini, S.; Mattassi, R.; D'Angelo, F. & Franchina, A. (1982), Ozone in the treatment of herpes zoster. *Riv. Neurobiol.*, 28 (3-4): 328-33.
- Baysan, A.; Whiley, R.A. & Lynch, E. (2000), Antimicrobial effect of

- a novel ozone-generating device on micro-organisms associated with primary root carious lesions in vitro. *Caries Res.*, 34 (6): 498-501.
- Blaney Davidson, E.N.; Van der Kraan, P.M. & Van der Berg, W.B. (2007), TGF- $\beta$  and osteo-arthrititis. *Osteoarthr. Cartilage*, 15 (6): 597-604.
- Bocci, V. & Paulesu, L. (1990), Studies on the biological effects of ozone: induction of interferon gamma on human leucocytes. *Haematologica*, 75 (6): 510-515.
- Bocci, V.; Luzzi, E.; Corradeschi, F. & Paulesu, L. (1993a), Studies on the biological effects of ozone: evaluation of immunological parameters and tolerability in normal volunteers receiving ambulatory autohaemotherapy. *Biotherapy*, 7 (2): 83-90.
- Bocci, V.; Luzzi, E.; Corradeschi, F.; Paulesu, L. & Di Stefano, A. (1993b), Studies on the biological effects of ozone: an attempt to define conditions for optimal induction of cytokines. *Lymphokine Cytokine Res.*, 12 (2): 121-126.
- Bocci, V.; Luzzi, E.; Corradeschi, F.; Paulesu, L.; Rossi, R.; Cardaioli, E. & Di Smplicio, P. (1993c), Studies on the biological effects of ozone. IV: Cytokine production and glutathione levels in human erythrocytes. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 7 (4): 133-138.
- Bocci, V.; Luzzi, E.; Corradeschi, F. & Silvestri, S. (1994), Studies on the biological effects of ozone: production of transforming growth factor 1 by human blood after ozone treatment. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 8 (4): 108-112.
- Bocci, V.; Valacchi, G.; Corradeschi, F. & al. (1998), Studies on the biological effects of ozone: 7. Generation of reactive oxygen species (ROS) after exposure of human blood to ozone. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 12 (3): 67-75.
- Bocci, V.; Venturi, G.; Catucci, M.; Valensin, P.E. & Zazzi, M. (1998), Lack of efficacy of ozone therapy in HIV infection. *Clin. Microbiol. Infect.*, 4 (11): 667-669.
- Bocci, V. & Aldinucci, C. (2006), Biochemical modifications induced in human blood by oxygenation-ozonation. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 20 (3): 133-138.
- Bocci, V. (2006), Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch. Med. Res.*, 37 (4): 425-435.
- Bocci, V. & Aldinucci, C. (2004), Rational bases for using oxygen-ozonotherapy as a biological response modifier in sickle cell anemia and beta-thalassemia: a therapeutic perspective. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 18 (1): 38-44.
- Bocci, V.; Travagli, V. & Zanardi, I. (2009), Randomised, double-blinded, placebo-controlled, clinical trial of ozone therapy as treatment of sudden sensorineural hearing loss. *J. Laryngol. Otol.*, 123 (1): 54-60.
- Bundestag, G. (1991), *Stratospheric Ozone Depletion. In Protecting the Earth*, Deutcher Bundestag (ed.), vol. 1, 431-478.
- Bonetti M.; Cotticelli, B.; Raimondi G. & al. (2000). Oxygen-ozone therapy vs epidural steroids injections: CT evaluation. *Riv. Neuroradiol.*, 13: 203-206.
- Carmona, L. (2006), Revisión sistemática: ozonoterapia en enfermedades reumáticas. *Reum. Clínica*, 2 (3): 1-6.
- Cooke E.D.; Pockley A.G.; Tucker A.T.; Kirby J.D. & Bolton A.E. (1997), 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.*, 16 (4): 250-254.
- Cortina, E.L. (ed.) (2000), *Ozonotherapy and age-related macular degeneration: a pilot study*. Torino.
- Devesa, E. (1993), *Ozone Therapy in ischemic brain-vascular disease*. 11th World Congress of the International Ozone Association. San Francisco.
- Domenech, X (1995), *Química Atmosférica. Origen y efectos de la contaminación*. Miraguano Ediciones. Madrid.
- Dorstewitz, H. (2008), *Diabetes y sus consecuencias vasculares tratadas con ozono*. VII Jornadas Nacionales Oxígeno-Ozono erapia Médica. Medina del Campo (Valladolid).
- D'Erme M.; Scarchilli A.; Artale A.M. & Pasquali Lasagni, M. (1998), Ozone therapy in lumbar sciatic pain. *Radiol. Med.*, 95 (1-2): 21-24.
- De Monte A.; van der Zee, H. & Bocci, V. (2005), Major ozonated autohemotherapy in chronic limb ischemia with ulcerations. *J. Altern. Complement. Med.*, 11 (2): 363-367.
- Di Paolo, N.; Bocci, V.; Cappelletti, F.; Petrini G. & Gaggiotti, E. (2002), Necrotizing fasciitis successfully treated with extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO). *Int. J. Artif. Organs*, 25 (12): 1194-1198.
- Di Paolo, N.; Bocci, V. & Salvo D.P. & al. (2005), Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO): a controlled trial in patients with peripheral artery disease. *Int. J. Artif. Organs*, 28 (10): 1039-1050.
- Fahmy, Z. (1995), *Correlation of plasma IL-1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis with and without ozone*. 12th World Congress of International Ozone Association. Lille (France).

- Fokinski, M.; Bialkowski, K.; Skiba, M., Ponikowska, I.; Szmurlo, W. & Olinski, R. (1999), Evaluation of 8-oxodeoxyguanosine, typical oxidative DNA damage, in lymphocytes of ozone-treated arteriosclerotic patients. *Mutat. Res.*, 438 (1): 23-27.
- Garber, G.E.; Cameron, D.W.; Hawley-Foss, N.; Greenway, D. & Shannon, M.E. (1991), The use of ozone-treated blood in the therapy of HIV infection and immune disease: a pilot study of safety and efficacy. *AIDS*, 5 (8): 981-984.
- Giunta, R.; Coppola, A.; Luongo, C. & al. (2001), Ozonized autohemotransfusion improves hemorheological parameters and oxygen delivery to tissues in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Ann. Hematol.*, 80 (12): 745-748.
- Gjonovich, A.; Sattin, G.F.; Giroto, L.; Bordin, L.; Gallo, L. & Preciso, J. (2001), Resistant lumbar pain: Oxygen-ozone therapy compared with other methods. *Riv. Neuroradiol.* 14 (suppl 1): 35-38.
- Gómez, M. (1995), *Ozonotherapy in the functional recovery from diseases involving damage to central nervous system cells*. 12th World Congress of the International Ozone Association. Lille (France).
- Halliwell, B. & Gutteridge, J.M.C. (1986), Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Arch. Biochem. Biophys.*, 246: 501-514.
- Hernández, F.; Menéndez, S. & Wong, R. (1995), Decrease of blood cholesterol and stimulation of antioxidative response in cardiopathy patients treated with endovenous ozone therapy. *Free Radic. Biol. Med.*, 19 (1): 115-119.
- Lo Giudice, G.; Valdi, F.; Gismondi, M.; Prosdocimo, G. & de Belvis, V. (2004), Acute bilateral vitreo-retinal hemorrhages following oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am. J. Ophthalmol.*, 138 (1): 175-177.
- Marchetti, D. & La Monaca, G. (2000), An unexpected death during oxygen-ozone therapy. *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, 21 (2): 144-147.
- Mattassi, R.; D'Angelo, F.; Bissetti, P.; Colombo, R. & Vaghi, M. (1987), Terapia con ozono per via parenterale nelle arteriopatie obliteranti periferiche: meccanismo biochimico e risultati clinici. *Il Giornale Di Chirurgia*, VIII (1): 109-111.
- Mayer, C.; Soyka, M. & Naber, D. (1991), Paranoid hallucinatory psychoses in an HIV infected patient on ozone therapy. *Nervenarzt*. 62 (3): 194-197.
- Menéndez, S.; Falcón, L.; Simón, D.R. & Landa, N. (2002), Efficacy of ozonized sunflower oil in the treatment of tinea pedis. *Mycoses*, 45 (8): 329-332.
- Muto, M.; Andreula, C. & Leonardi, M. (2004), Treatment of herniated lumbar disc by intradiscal and intraforaminal oxygen-ozone (O2-O3) injection. *J. Neuroradiol.*, 31 (3): 183-189.
- Portela, A. (2004), *Tratamiento con ozono de la artrosis de manos y de tobillos*. III Jornadas Nacionales de Oxígeno-Ozonoterapia médica. Barcelona.
- Pribluda, S. (1963), Treatment of lumbosciatica and other similar syndromes with subcutaneous ozone. *Sem. Med.* 123: 1026-1028.
- Rokitansky, O. (1981), *Die Ozonotherapie bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen*. In *Ozon-weltkongress*, Wasser IOA (ed.), Wasser Berlin, 53-71.
- Sandell, L.J. (2007), Anabolic factors in degenerative joint disease. *Curr. Drug Targets* 8 (2): 359-365.
- Torri, G.; Delia, G.A. & Casadei, C. (1999), 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.* 27: 177-183.
- Van Steenberghe, D. & Van de Vijver, L. (1972), Subcutaneous emphysema and pulmonary embolism, two complications of odontostomatological practice. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* 73 (2): 141-7.
- Vaughin, J.M.; Chen, Y.S.; Novotny, F. & Strout, D. (2007), Effect of ozone treatment on the infectivity of hepatitis virus. *J. Microbiol.*, 36: 557-60.
- Weitzel, G.; Buddecke, E. & Schneider, F. (1961), Cytostatic effect of organic peroxide compounds on ascites tumor cells. *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* 323: 211-235.
- Weitzel, G.; Buddecke, E.; Schneider, F. & Pfeil, H. (1961), Effect of organic peroxide compounds on the mouse ascites carcinoma in vivo. *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* 325: 65-90.
- Wolff, H.H. (1974), Die Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen mit Ozon. *Erfabr. Hk.*, 23: 181-184.
- Wong, R. (1991), *Ozone therapy on arthrosis*. 10th World Congress of International Ozone Association. Monaco (France).
- Zotes, P. (2004), *Tratamiento de la ozonoterapia en la artrosis de rodilla*. III Jornadas Nacionales de Oxígeno-Ozonoterapia Médica. Barcelona.