



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
OZONOTERAPIA**

Autor: Esther Campo Barrios

Fecha: Febrero

Tutor: África Martínez Alonso

## **ÍNDICE**

1. RESUMEN .....	2
2. ABSTRACT.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	2
3.1. Antecedentes históricos .....	2
4. OBJETIVOS .....	3
5. METODOLOGÍA .....	3
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	3
6.1. Propiedades fisicoquímicas del ozono .....	3
6.2. Producción de ozono .....	4
6.2.1. Preparación de agua y aceite ozonizados:.....	5
6.2.2. Determinación de concentración de ozono .....	5
6.3 Mecanismo de acción del ozono .....	6
6.4 Efectos de la ozonoterapia .....	8
6.4.1. Efecto sobre el metabolismo del oxígeno .....	8
6.4.2 Efecto modulador de la respuesta inmune .....	9
6.4.3 Efecto bactericida .....	9
6.4.4. Efecto sobre el dolor .....	10
6.5 Vías de administración del ozono .....	12
6.6. Relación Dosis-Efecto de la ozonoterapia.....	14
6.7. Contraindicaciones de la ozonoterapia.....	15
6.8. Reacciones adversas de la ozonoterapia.....	15
7. CONCLUSIONES .....	16
8. BIBLIOGRAFÍA.....	17

## 1. RESUMEN

La ozonoterapia es una pseudoterapia que consiste en introducir ozono disuelto bien en la propia sangre del paciente, o bien en agua o aceite ozonizado; dependiendo de las vías de administración (tópica, intravenosa, intramuscular, rectal, vaginal...) y en función de la patología a la que vaya dirigido. El mecanismo de acción del ozono está basado principalmente en la producción de una serie de sustancias tras su metabolismo, que llamamos “segundos mensajeros”. Estos segundos mensajeros (peróxido de hidrogeno, aldehídos, ozónidos...) son los responsables de los efectos biológicos obtenidos y por lo tanto de su aplicación en numerosas patologías.

Estudiaremos como generar el ozono médico, así como los diferentes efectos terapéuticos y en función de ello las aplicaciones a las que va dirigido este tratamiento; así como las contraindicaciones y posibles reacciones adversas que pueden producirse tras su administración.

## 2. ABSTRACT

Ozonotherapy is a pseudotherapy that consists in the introduction of ozone gas dissolved in the main blood of the patient, or in ozonated water and oil; depending on its different administrations means (topic, intravenous, intramuscular, rectal, vaginal...) and the disease. The mechanism of the ozone is based on the production of metabolism's substances called “second messengers”. These substances (hydrogen peroxide, aldehydes, ozonides...) produce the biologic effects and therefore can be applicate in most diseases.

We will study how to produce de clinic ozone, as well as its different therapeutics effects according to the possible applications, together with adverse and unintended reactions to administration.

## 3. INTRODUCCIÓN

### 3.1. Antecedentes históricos

Se ha introducido el ozono como terapia para numerosas patologías desde el siglo XVIII con numerosos resultados biológicos.

La primera vez que se menciona el ozono, es en 1785 por el científico Martin va Marum el cual descubrió que, al pasar corriente eléctrica a través del aire, surgía una sustancia con un olor característico y capacidad oxidante. Basilea Cristian Frederick Schönbein, también conocido por el descubrimiento de la nitrocelulosa, en 1840 denomino a dicho gas “ozono”, de la palabra griega *ozein* (“oloroso”). En 1857, Werner Siemens fabricó una máquina de ozonización aplicada a la potabilización del agua.

A partir de ahí, se realizaron numerosas publicaciones acerca de su posible uso en terapéutica; así como de las diferentes técnicas de administración del mismo.

- En 1898 se creó en *Instituto para la Sanación con Ozonoterapia*, en Berlín.
- En 1902, en un periódico de Washington, aparece un artículo del Dr. Charles Linder donde introduce el uso de ozono inyectado.
- En 1904 Charles Marchand escribe el libro “*Usos medicinales del hidrozon y glicozon*” siendo el primero agua ozonizada y el segundo aceite de oliva ozonizado, el cual fue aprobado por la Asociación de Cirujanos Generales de Estados Unidos.

- En la Primera Guerra Mundial, el Dr. Albert Wolff de Berlín, utiliza el ozono para heridas, pie congelado, gangrena, efectos del gas venenoso; así como cáncer de colon y cervical o úlceras de decúbito.
- En 1926, el Dr. Otto Warburg de Berlín, Premio Nobel de 1930, demuestra la importancia de la falta de oxígeno en el cáncer.
- En 1933, la AMA (Asociación Médica Americana) presiona al gobierno para prohibir aquellas terapias que no fueran debidamente registradas ni autorizadas lo que disminuye el uso de la ozonoterapia. En concreto, el Dr. Josephson escribió “(...) conspiración para restringir el comercio, y extorsión (...) casi todas las áreas del Gobierno Federal activas en el campo de la medicina, estaban completamente dominadas por la AMA”<sup>[1]</sup>
- En 1953 se fundó la primera escuela de ozonoterapia por el Dr. Hans Wolff.
- En 1990 aparece el primer Centro de Investigación de Ozono, en Cuba.
- En 2002 se publica el libro *Ozono, un nuevo fármaco* por Velio Bocci, el cual ha servido de referencia en cuanto a la práctica clínica.

La Dra. Adriana Schwartz Tapia, publica en la Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia (AEPROMO), en 2011, el libro “*Guía para el uso médico del ozono: fundamentos terapéuticos e indicaciones*” considerado referente en cuanto a publicaciones sobre este tema.<sup>[2]</sup> En la actualidad, existen numerosas revistas especializadas, cursos de formación y congresos sobre la ozonoterapia, además de asociaciones nacionales e internacionales. El 4 de junio de 2010 se firmó la *Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia*<sup>[3]</sup> en un encuentro organizado por la AEPROMO. Este documento recoge las recomendaciones de ozonoterapia a nivel global.

#### 4. OBJETIVOS

- Descripción de las características físicas y químicas del ozono que expliquen su aplicación a nivel terapéutico.
- Descripción del mecanismo de acción del ozono en terapéutica, vías de administración, efectos biológicos, reacciones adversas de la ozonoterapia, así como sus principales indicaciones terapéuticas.

#### 5. METODOLOGÍA

Se basa en la búsqueda de información en libros y artículos científicos. Dicha información se recabo en bases de datos MEDLINE (PubMed) y en la base de datos ISCO3 (Zotero), para lo que se utilizaron descriptores como: *ozono, ozonoterapia, tratamiento ozono*. Además, se consultaron artículos publicados en la Revista Española de Ozonoterapia y en la Asociación Española de Profesionales de Ozonoterapia (AEPROMO).

#### 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

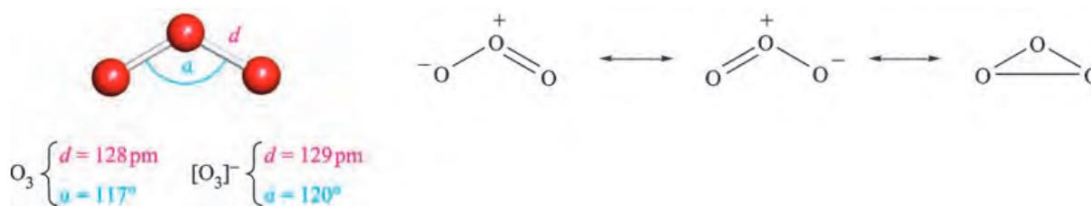
##### 6.1. Propiedades fisicoquímicas del ozono

La molécula de ozono (O<sub>3</sub>) es una forma alotrópica del oxígeno; prácticamente insoluble en agua (pero hasta 10 veces más que el O<sub>2</sub>), un poco más soluble en tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>) y bastante soluble en hidrocarburos fluorados.

Es un gas de color azul con un olor picante característico, el cual a muy bajas temperaturas de aproximadamente -112°C se condensa dando lugar a un líquido de color azul aún más intenso; pero en estado sólido (-192°C) pasa a un color casi negro. Estos cambios de colores se deben

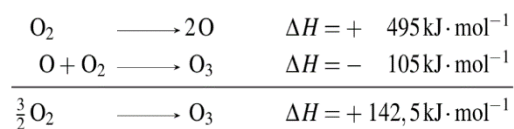
a la banda de absorción en el infrarrojo entre los 500 y 700 nm. Además, absorbe en el espectro de ultravioleta entorno a los 220 y 300 nm, lo cual hace indispensable su presencia en la atmosfera. Está formando la llamada capa de ozono donde evita el paso de rayos UV y por lo tanto unas temperaturas superiores a las necesarias para la vida. Esta propiedad de absorción en el espectro ultravioleta se utiliza también para determinar su concentración a nivel de laboratorio.

La molécula de ozono posee una geometría angular, con un ángulo de aproximadamente 117°. Además, posee dos pares de electrones no compartidos en los oxígenos de los extremos ocupando un orbital molecular no enlazante; luego se podría decir que los enlaces entre oxígenos tienen cierto carácter de doble enlace. Estos electrones libres, son los que dan lugar a las distintas formas de resonancia.



## 6.2. Producción de ozono

La producción de ozono se realiza a partir de moléculas de oxígeno ( $O_2$ ), mediante una serie de reacciones altamente endotérmicas, dando como intermediario moléculas de oxígeno atómico (O), que serán las que reaccionen para dar lugar al  $O_3$ .



Se puede producir el ozono mediante 3 técnicas principalmente: a) electrolisis química, b) descargas eléctricas y c) radiaciones de luz UV. En cambio, para producir el ozono médico la técnica más utilizada sería la descarga eléctrica silente, dado que las concentraciones deben estar en un rango determinado (1-100µg/ml) y las otras dos formas de obtener ozono, dan rendimientos mucho menores y por lo tanto no servirían para este tipo de técnicas.



Actualmente, existe maquinaria específica para la producción de ozono médico, que son los llamados “ozonizadores” basados en la técnica de descarga eléctrica. La Unión Europea considera a los generadores de ozono dentro de la categoría II-b de productos sanitarios y siempre deben de estar registrados en el organismo notificado de referencia para el fabricante.

Se suele utilizar  $O_2$  puro, y no mezclas de aire dado que la presencia de otro tipo de gases como el  $N_2$  puede interferir en la producción de  $O_3$  dando lugar a óxidos de nitrógenos tóxicos.

Siempre que se genere ozono en exceso, debe ser reconvertido a oxígeno para evitar afecciones respiratorias u otros problemas relacionados con la administración. Normalmente, este procedimiento se lleva a cabo mediante una desintegración térmica o bien mediante la introducción de agentes reductores como soluciones de tiosulfito. Es decir, en los generadores de ozono debe existir siempre una manera de destruir el ozono residual en exceso después de cada aplicación.

El ozono médico es generado en el momento, *in situ*, a no ser que este almacenado en fase líquida a altas presiones. Es una mezcla de ozono en oxígeno de aproximadamente entre 0.5 y 5% de concentración de ozono. La dosis total del ozono se calcula mediante la multiplicación del volumen del gas (ml) por la concentración de ozono ( $\mu\text{g/ml}$ ). El ozono médico tiene diferentes presentaciones, en función de la vía de administración que se vaya a utilizar, pero de forma general se preparan bien sobre agua o bien sobre aceite. El aceite ozonizado se utiliza sobre todo en tratamiento tópico, mientras que el agua ozonizada se usa principalmente para vías de administración inyectable. En la autohemoterapia, se diluye el gas directamente sobre la sangre del paciente.

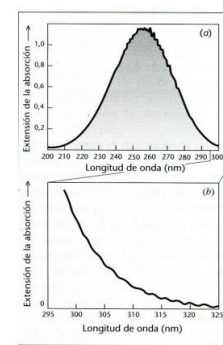
### 6.2.1. Preparación de agua y aceite ozonizados:

En ambos casos se va a preparar burbujeando la mezcla de gases de oxígeno y ozono. En el caso del agua ozonizada se utiliza agua bidestilada y únicamente se necesitan unos 5 min para 2 o incluso 3 litros. En cambio, solo para 100g de aceite vegetal se podrían necesitar hasta horas; además hay que tener mucha precaución porque el ozono puede reaccionar con los componentes del aceite y generar ozónidos explosivos potencialmente peligrosos. Por eso, los aceites ozonizados se realizan bajo medidas de seguridad y personal cualificado.

La producción en el caso del agua es mucho más eficiente dado que en poco tiempo se consiguen grandes volúmenes, y además la concentración final de ozono en dicho agua es de aproximadamente el 25% de la concentración de ozono que había en el gas inicial utilizado. El problema es que la estabilidad es muy baja dado que aún conservado en frío, solo se mantiene durante máximo 24 horas. En cambio, en el caso del aceite ozonizado, únicamente puede llegar a absorber unos 160 mg de ozono, pero si se conserva en frío puede mantener su estabilidad hasta 2 años.

### 6.2.2. Determinación de concentración de ozono

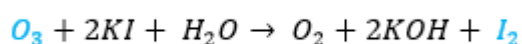
Dado que el ozono generado se va a utilizar en la práctica médica, deberemos conocer exactamente su concentración para evitar posibles efectos adversos a su administración. La técnica más utilizada y recomendada por la Asociación Internacional del Ozono en estos casos, es la medición mediante fotometría ultravioleta. La banda de absorción del ozono se encuentra entre los 200 y 300nm de longitud de onda; y mediante la ecuación de Lambert-Beer podemos conocer la concentración de ozono:



$$\text{Absorbancia} = \varepsilon \times C \times l$$

$\varepsilon$ : coeficiente de extinción molar; C: concentración; l: longitud de la celda

Otra manera de determinar la concentración de ozono es la iodometría. Se utiliza sobre todo cuando el ozono está disuelto en medios acuosos, como puede ser el agua ozonizada. Se prepara una solución de yoduro potásico sobre la que se hace pasar el ozono de forma que, el yodo liberado se recoge sobre cloroformo y lo colorea, determinando mediante la intensidad de color, la concentración del ozono. También existen los “papeles ozonoscópicos” que, al reaccionar con el ozono, el yodo liberado modifica el color de los papeles dando un tono azulado. Este tipo de metodología viene dada por la siguiente reacción química:



### 6.3 Mecanismo de acción del ozono

Dado que el ozono es un gas muy inestable reacciona rápidamente, luego los efectos terapéuticos provienen de sus metabolitos que además, poseen muy bajo peso molecular, y son capaces de penetrar en las células.

En una primera instancia, el ozono al ser un gas se disuelve en el agua, tanto del plasma como de fluidos extracelulares y de las capas de agua que cubren piel y mucosas. A una temperatura normal y presión atmosférica, no se equilibra con el ozono remanente porque su afinidad por moléculas con dobles y triples enlaces hace que reaccione muy rápido.

El ozono reacciona con numerosas moléculas del organismo, tanto orgánicas como inorgánicas que actúan como donantes de electrones, hasta la formación de agua y óxidos. Se pueden dividir dichas reacciones en dos fases diferentes:

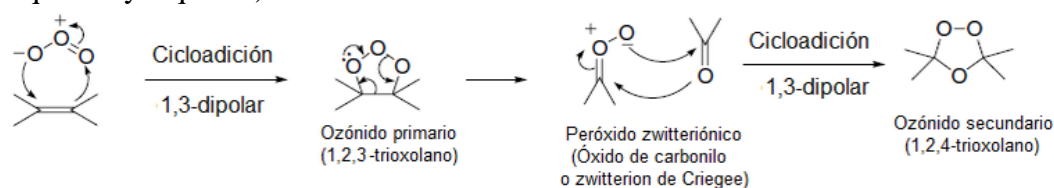
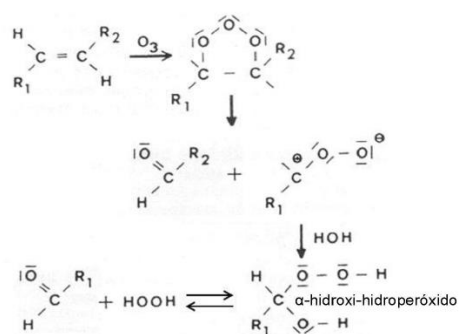
- Una *Fase Inicial* muy rápida en la que se generan moléculas ERO (especies reactivas del oxígeno) responsables de los efectos inmediatos. El ozono pasa a agua disminuyendo de forma transitoria su concentración
- Una *Fase Tardía* más lenta, en la que se generan POL (productos de oxidación lipídica) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; siendo los que entran a las células sanguíneas y activan rutas metabólicas. Estos dos últimos los responsables de los efectos biológicos tardíos del ozono.

Es decir, una vez se administra el ozono son esas sustancias producidas tras su metabolismo (EROs y POLs) las responsables de los efectos sucesivos y reacciones bioquímicas que se producen en el organismo. Por lo tanto, se podría decir que la mayoría del ozono administrado es eliminado rápidamente por las sustancias antioxidantes presentes en el plasma y solo la fase tardía es la responsable de los efectos terapéuticos.

Se cree que el ozono posee cierta selectividad hacia moléculas con dobles y triples enlaces en su estructura; y las reacciones con estas sustancias darán lugar a cuatro especies importantes que son: ozónidos, aldehídos, peróxidos y peróxido de hidrogeno.

En una primera reacción, el O<sub>3</sub> reacciona con el ácido graso insaturado generando un radical R• el cual reacciona con el oxígeno dando lugar a un radical peróxido. Posteriormente se produce otra reacción donde el O<sub>3</sub> reacciona con un donador de electrones y el anión generado reacciona con un protón para formar el radical OH• y O<sub>2</sub><sup>-</sup>

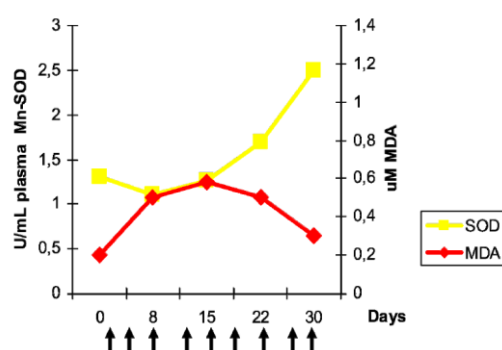
Esta capacidad de unirse a compuestos orgánicos insaturados da lugar a compuestos no insaturados unidos a la molécula de ozono, que son los llamados “ozónidos primarios”. Son 1,2,3-trioxolanos, los cuales se romperán espontáneamente dando 1,2,4-trioxolanos llamados “ozónidos secundarios”. Posteriormente estos ozónidos son reducidos a aldehídos y un tipo particular de α-hidroxiperoxidos de distintas estructuras en función del ácido graso de partida. (ozonolisis de alquenos y alquinos).



Estos derivados del ozono son los que actúan como segundos mensajeros y aportan al ozono dichos efectos biológicos gracias a la activación de enzimas, mediadores químicos y respuesta inmune. Parte de los ozónidos primarios pueden dar lugar también, aunque en menor medida, a una reacción paralela en la que además de aldehídos se genera peróxido de hidrogeno.

Además, a dosis controladas el O<sub>3</sub> produce un aumento de enzimas antioxidantes como la SOD (superóxido dismutasa) que convierte el ion superóxido en peróxido de hidrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); y la catalasa, o la glutatión peroxidasa las cuales se encargan de evitar que este peróxido de hidrogeno se acumule. Esto justificaría el efecto posterior, dado que son capaces de eliminar los iones y radicales libres formados en el metabolismo del ozono. La presencia de este tipo de enzimas es distinta dependiendo del tejido; por lo tanto, la dosis a administrar de ozono estará relacionada con la zona a la que vaya dirigida la terapia.

Existen varios estudios donde se pretende demostrar esta activación de sistemas antioxidantes tras la administración de ozono. En la siguiente figura se observan 9 ciclos realizados durante un mes: los peróxidos lipídicos (POLs) aumentan ligeramente al inicio y a partir del quinto ciclo, comienza a activarse la SOD mientras los POLs vuelven a disminuir a niveles normales. Por lo tanto, al final del tratamiento se podría decir que los niveles de defensas antioxidantes se encuentran elevados con respecto al inicio del tratamiento.



El peróxido de hidrogeno formado es el que se utiliza como molécula señalizadora. Es difícil de comprobar la cantidad de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en el organismo, porque por una reacción muy rápida el eritrocito lo elimina gracias al GSH y no puede ser detectado. En cambio, se ha comprobado que la disminución de GSH (glutatión) en el interior del eritrocito, es directamente proporcional a la dosis de ozono administrada, luego se confirma que el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> es capturado por el mismo.

Se debe señalar que la dosis de ozono que se administre debe ser siempre suficiente para estimular el estrés oxidativo agudo de forma transitoria, pero nunca en exceso porque puede comportarse como sustancia toxica. Provoca daños como irritación de ojos y tracto respiratorio, además de agravar enfermedades respiratorias y cardiovasculares.

Podemos resumir los efectos de la ozonoterapia en:

- Acelera el uso de glucosa por parte de la célula: uso en diabéticos
- Reacción directa con los ácidos grasos insaturados, que transforman en hidrosolubles: uso en adiposidad localizada
- Regula el estrés oxidativo: antirradicales libres
- Efecto germicida: bactericida, viricida, micocida y parasiticida
- Acción regenerativa sobre células y tejidos: estimula la cicatrización de úlceras, escaras y heridas



- Efecto analgésico: bloquea la acción de péptidos nociceptivos que intervienen en la sensación de dolor
- Efecto antiinflamatorio: mejora la circulación y la oxigenación tisular, útil en enfermedades vasculares
- Revitalizante de los sistemas de defensa del organismo: estimula las enzimas que permiten nutrir a la célula de forma correcta y retarda el envejecimiento celular.

Hay que tener en cuenta que, al exponer la sangre al ozono, atraviesa un estrés oxidativo leve y transitorio, necesario para activar mecanismos fisiológicos.

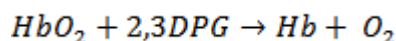
## 6.4 Efectos de la ozonoterapia

### 6.4.1. Efecto sobre el metabolismo del oxígeno

Se ha comprobado que el uso de ozonoterapia consigue aumentar el suministro de oxígeno a los tejidos. Además de mejorar la flexibilidad y plasticidad de los eritrocitos. Dichos efectos del ozono pueden explicarse debido a su acción impulsora de: a) cambios en propiedades reológicas de la sangre y el b) aumento de la velocidad de glicolisis del eritrocito.

Las modificaciones en las propiedades de la sangre se deben principalmente a que se induce una variación en las cargas eléctricas transmembrana y ATP lo que va a producir que se incremente la flexibilidad y plasticidad de los eritrocitos. Además, se consigue que disminuya la agregación y metabolismo de los mismos.

El aumento en la velocidad de glicólisis del eritrocito se comprueba con un aumento de la  $PpO_2$  (presión parcial de oxígeno) en sangre arterial y a la vez disminuye en sangre venosa. Esto aparece debido a que el ozono provoca que se aumenten las concentraciones de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), el cual disminuye directamente la afinidad de la hemoglobina (Hb) por el oxígeno, y por lo tanto aumenta la llegada de oxígeno a tejidos gracias a la liberación del mismo por la oxihemoglobina ( $HbO_2$ ).



Gracias a este efecto del ozono, disminuye mucho el daño celular en los tejidos causado por isquemia.

Cuando reacciona el  $O_3$  se generan peróxidos que son los que entran en el eritrocito, y se produce una cadena de reacciones metabólicas que finalizan con un incremento de los agentes antioxidantes.

Esto podemos explicarlo gracias a la generación de los POL (productos de oxidación lipídica) durante la fase tardía. La reacción del ozono con la bicapa lipídica genera, como hemos explicado antes, peróxidos que son los que entran en el eritrocito y van a modificar su metabolismo. Los POL generados actúan como “factores estresantes” a nivel de la medula ósea aumentando la eritrogenesis, con la diferencia de que los nuevos eritrocitos generados poseen una mayor actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) y son los que llamamos *eritrocitos superdotados*, más capaces de transportar oxígeno a tejidos y liberarlo.

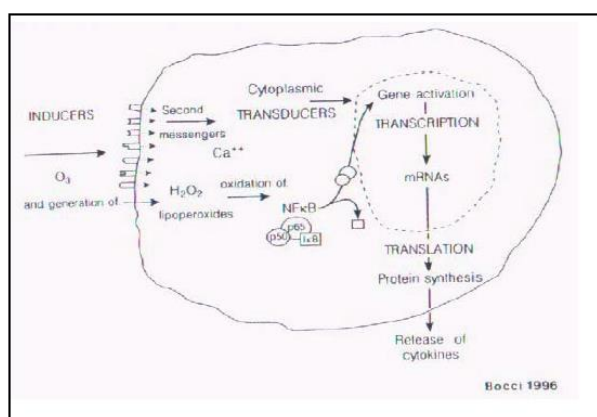
Como resultado de estos efectos, se podría decir que la aplicación de ozono médico disminuye el daño celular por falta de oxígeno en tejidos independientemente de la causa de dicha isquemia local.

### 6.4.2 Efecto modulador de la respuesta inmune

Se demostró que, pasados unos ciclos de incubación, la sangre ozonizada libera diferentes moléculas del sistema inmune como interferones y el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ). Esto se debe a que promueve la síntesis y liberación de citosinas estimuladoras o bien supresoras de la respuesta inmune.

Aunque el O<sub>3</sub> aumenta la producción de este tipo de moléculas, los niveles de citosinas no se verán drásticamente afectados gracias a los mecanismos contrarreguladores que poseen ellas mismas.

La terapia con ozono va dirigida principalmente a monocitos y a los linfocitos T, que serán los que, una vez activados, modificarán la liberación de las citosinas. Esto lo hace gracias a la producción de los segundos mensajeros (peróxidos, ozónidos, aldehídos...) que activan factores transcripcionales, los cuales, a nivel de ADN, inducen dicho incremento o disminución de producción de citosinas.



La regulación inmunológica del ozono se debe gracias a la activación del NFK- $\beta$ , el cual va a inducir la transcripción y la síntesis de proteínas; y con ello de citosinas.

Este efecto supone un recurso terapéutico importante para numerosas enfermedades, pero es difícil de demostrar y por eso se ha intentado justificar con la capacidad antioxidante, lo mismo que su efecto sobre situaciones de isquemia.

### 6.4.3 Efecto bactericida

Los efectos desinfectantes del ozono se deben a su capacidad oxidante tan alta, que actúa sobre las paredes bacterianas. Al principio se creía que el peróxido de hidrogeno generado durante la fase tardía del metabolismo del ozono, era el que permitía este efecto biológico; pero se ha comprobado que los niveles de dicho segundo mensajero deberían ser muy altos para producir dicho efecto toxico sobre la pared.

Este efecto bactericida del ozono no solo es aplicable a terapéutica, sino que además se usa para la desinfección de superficies a nivel hospitalario, piscinas y potabilizadoras, entre otras zonas, en vez de usar químicos más agresivos que pueden dejar restos perjudiciales para la salud y que además deben ser eliminados posteriormente. Este efecto bactericida ha sido muy utilizado en el tratamiento de aguas residuales con mucha mayor eficacia que la desinfección con cloro, y consta de dos pasos: primero se precipitan metales pesados, materia orgánica o sustancias que no se eliminan con la oxidación; y un segundo paso donde entra la ozonización del agua para terminar con agua potable.

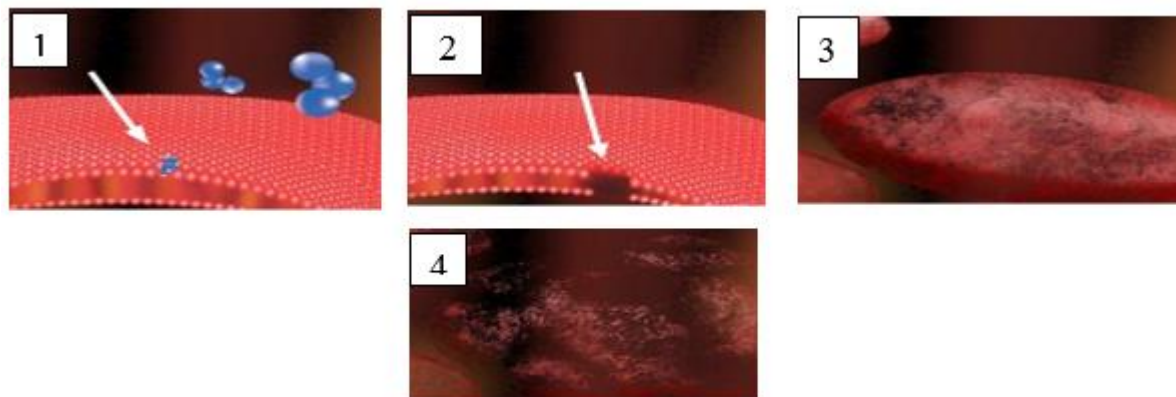
El mecanismo de acción que permite la destrucción de las bacterias podemos esquematizarlo en cuatro pasos:

1° Se administra ozono sobre la superficie que queremos desinfectar, entrando en contacto las partículas de ozono con la pared de las bacterias.

2° Las moléculas de ozono penetran en la pared bacteriana mediante la producción de una reacción que denominamos “explosión oxidativa”, la cual crea un pequeño agujero en la pared.

3° Las moléculas de ozono siguen penetrando en la pared bacteriana, produciendo que se vaya deformando poco a poco.

4° Finalmente, la bacteria no puede mantener la forma y se rompe, liberando el contenido de su interior al medio.



Usando el ozono como desinfectante y germicida, se disminuyen tiempos de exposición del químico, se disminuyen concentraciones necesarias para la desinfección, se evita la posterior eliminación de restos tóxicos, y finalmente se abaratan costes.

En un estudio realizado sobre la acción del agua ozonizada contra los biofilms formados por *Staphylococcus aureus* y contra *Pseudomonas aeruginosa* in vitro; se comprobó que, con apenas 30 segundos de exposición, la actividad bacteriana disminuía considerablemente; y si además se mantenía dicha exposición durante más tiempo, el número de células viables era aún menor en ambos casos de cultivos.

Este tipo de efecto estará indicado sobre todo para limpieza de heridas y mejora en la curación de las mismas.

#### 6.4.4. Efecto sobre el dolor

Se cree que el ozono tiene una acción doble en la modulación del dolor: antiinflamatoria y analgésica. Esto es debido a su capacidad de neutralizar la liberación de sustancias proinflamatorias y provocadoras del dolor. Además, la mejora de circulación sanguínea que permite la llegada de oxígeno a los tejidos, favorece la regeneración de las estructuras atómicas así como la eliminación de las sustancias generadoras del dolor.

Los efectos analgésicos del ozono se cree que provienen de un mecanismo “reflejo” que se basa en un estímulo sobre una zona concreta, siendo en este caso la punción y administración del ozono. Este estímulo producirá la liberación de endorfinas que tienen efecto analgésico.



En esta imagen aparecen dibujados los puntos en los que se aplica ozono médico mediante punciones. Se observa que, tras la administración del ozono; se enrojece la zona dolorosa (zona derecha); mientras que la zona en la que el paciente no refiere dolor, apenas se enrojece (zona izquierda).

Se comprobó que el ozono se puede generar *in vivo* por los neutrófilos activados, lo que podría demostrar que posee una

participación activa en mecanismos como la inflamación y activación de otras vías analgésicas. Este dato está aún en estudio, dado que es difícil de demostrar clínicamente.

Actualmente, existen numerosas publicaciones sobre las posibles aplicaciones clínicas de estos efectos que es capaz de generar la ozonoterapia. Podemos clasificarlas en 3 categorías representadas en la siguiente tabla:

CLASIFICACIÓN		PATOLOGÍAS
<b>Categoría 1</b>	En este grupo se engloban aquellas afecciones sobre las que existen datos clínicos que igualan la utilidad de la ozonoterapia a los tratamientos habituales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Osteomielitis, empiema pleural, abscesos con fistulas, heridas infectadas, úlceras por presión, úlceras crónicas, pie diabético y quemaduras</li> <li>- Enfermedades isquémicas avanzadas (isquemia de las extremidades inferiores y del corazón, secuelas de accidentes vasculares encefálicos y cardiacos, posiblemente también ataque cardiaco, cuando los pacientes llegan demasiado tarde para la trombólisis</li> <li>- Degeneración macular senil (forma atrófica), porque la oftalmología aún no tiene un tratamiento significativo</li> <li>- Enfermedades neuro-degenerativas como: disfunciones del nervio óptico, retinitis pigmentosa, glaucoma primario de ángulo abierto, demencias seniles, enfermedad isquémica cerebrovascular, síndrome cócleo-vestibular</li> <li>- Enfermedades ortopédicas degenerativas e inflamatorias</li> <li>- Síndrome de fatiga crónica y fibromialgia</li> <li>- Lesiones de las raíces dentales por caries, especialmente en niños</li> <li>- Estomatología: infecciones crónicas y recurrentes en la cavidad oral</li> </ul>
<b>Categoría 2</b>	En este grupo se engloban aquellas patologías en las que se considera útil la combinación de los métodos de tratamiento habituales junto con la ozonoterapia. Pero en este caso se necesita un mayor número de pruebas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedades agudas y crónicas infecciosas, especialmente las que implican bacterias, virus y hongos, químico y antibioco-resistentes (hepatitis, VIH-SIDA, infecciones herpéticas y herpes zoster, infecciones por papilomavirus, onicomycosis, candidiasis, giardiasis)</li> </ul>

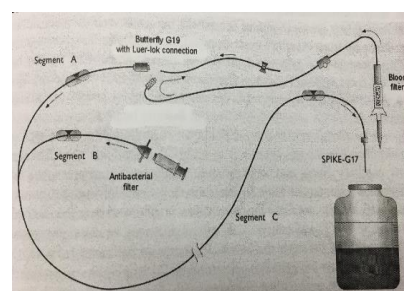
	clínicas que lo corroboren	<p>y criptosporidosis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En la fatiga por cáncer y tolerancia a los quimioterápicos, la ozonoterapia asociada con tratamientos habituales ha demostrado su utilidad al mejorar la calidad de vida y disminuir los efectos adversos asociados a la quimio y radioterapia</li> </ul>
<b>Categoría 3</b>	Ocurre lo mismo que en la categoría 2, no existen pruebas clínicas suficientes que demuestren un efecto de la ozonoterapia igual o mayor al tratamiento habitual.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedades autoinmunes: reumáticas, psoriasis, Crohn</li> <li>- Demencia senil</li> <li>- Enfermedades pulmonares: enfisema, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática y síndrome agudo de dificultad respiratoria</li> <li>- Enfermedades cutáneas: psoriasis, síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis atópica</li> <li>- Cáncer metastásico</li> <li>- Sepsis severa y disfunción múltiple de órganos</li> <li>-</li> </ul>

Dentro de todas estas posibles aplicaciones, encontramos una serie de patologías donde más se ha utilizado la ozonoterapia para su tratamiento, y donde mayores evidencias clínicas de sus efectos encontramos:

- Hernia discal: existen numerosos estudios sobre este tipo de patología tratada con mezclas de oxígeno-ozono inyectado directamente en la zona. Los síntomas disminuyen de forma rápida. Además, al ser administrado directamente en la zona se evitan muchos efectos secundarios.
- Dolor: se utiliza el ozono como potenciador de la llegada de oxígeno a las zonas afectadas, sobre todo aquellas en las que la inflamación es la causante del dolor. Además, el ozono es capaz de oxidar a las sustancias que inducen el dolor y así eliminarlo
- Trastornos de las articulaciones de rodilla: se realiza mediante la infiltración de ozono intraarticulares, periarticulares o subcutáneas

### 6.5 Vías de administración del ozono

- Auto-hemoterapia mayor: se extrae aproximadamente 100-150 ml de sangre del paciente y se añade ozono médico. Después se retransfunden. Se utiliza en caso de querer resultados a nivel sistémico, y además el rango de dosificaciones es muy amplio. Es una de las técnicas más utilizadas, y



está indicada en: trastornos circulatorios arteriales, angiopatías, enfermedades virales, inmunodeficiencias y procesos inflamatorios crónicos en reumatología.

- Auto-hemoterapia menor: en este caso, se extrae menor volumen al paciente (aproximadamente 10ml) que serán tratados con el ozono médico, y se reinyectan vía intramuscular.
- Insuflación rectal: en una jeringa que ajuste a la perfección la dosis que queremos administrar, se carga la cantidad de ozono gas. Este ozono se introduce a través de una sonda (inerte a ozono) colocada hasta unos 15 cm vía rectal; y se insuflan lentamente aproximadamente 50-300 ml.  
Es importante que en caso de tener que utilizar lubricante, dicho lubricante debe ser hidrófilo.
- Insuflación vaginal: se realiza igual que la vía rectal, con una sonda inerte al ozono y en este caso se insuflan unos 30-50 ml aunque pueden introducirse mayores volúmenes. En caso de usar lubricante, tener la misma precaución que en el caso anterior
- Local o externa: se coloca una bolsa inerte al ozono aislando la zona, y se conecta a la maquina insufladora. Se retira todo el aire contenido en la bolsa, y se rellena con ozono médico y se mantiene dicha atmosfera unos 20-30 minutos. Después, se vacía de nuevo la bolsa de ozono y se retira. También pueden utilizarse agua o aceites ozonizados en esta vía, sobre todo para afectaciones de tipo cutáneo.
- Inyección intradérmica: con una aguja de mesoterapia se introduce el ozono disuelto en agua vía intradérmica, aproximadamente 1-2ml
- Inyección intramuscular: en este caso se utiliza una aguja de 4cm y se inyectan entre 10-20ml lentamente. También puede realizarse en músculos paravertebrales
- Inyección intra-articular: igual que en el caso de la vía intramuscular, se usa una aguja de 4 cm, lo más fina posible, y se inyectan entre 5 y 20 ml, en función de la articulación donde se realiza la punción
- Inyección peri-articular: se usa una aguja de mesoterapia, con aproximadamente 10-20 ml de agua ozonizada en jeringa, que se inyectan en pequeños volúmenes
- Inyección intradiscal: este tipo de administración debe realizarse con un amplificador de brillantez en el quirófano, y se utiliza una aguja que, desde un abordaje percutáneo, llegue al disco. Es una administración complicada que necesita entrenamiento previo por parte del médico.

Podemos realizar una de estas técnicas o la combinación de varias, siempre en función de los requerimientos y el diagnostico individual del paciente.

Según la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia, las principales vías **no** recomendadas de aplicación de ozonoterapia son:

- Vía inhalatoria: no solo no está recomendada, sino que está completamente prohibida debido a que es muy toxica.
- Inyección de ozono endovenoso directo: debido al riesgo de embolia gaseosa que puede producir. El ozono en caso de inyectarse debe ir siempre disuelto en algún vehículo.
- Vitaminas y ozono: durante el tratamiento con ozono se deben suspender todos los suplementos antioxidantes que contienen vitamina C y E, porque interfiere con la acción del ozono como antioxidante. Se pueden dar antes o después, pero nunca mientras.

## 6.6. Relación Dosis-Efecto de la ozonoterapia

Las diferentes dosis utilizadas se diferencian en función del mecanismo de acción, y por lo tanto irán dirigidas hacia una u otra patología:

- Dosis bajas: tienen un efecto inmunomodulador, luego irán destinadas a enfermedades donde el sistema inmunológico se vea comprometido
- Dosis medias: también son inmunomoduladoras, pero además participan en la estimulación de enzimas antioxidantes. Está dirigida a enfermedades degenerativas como diabetes, Parkinson, Alzheimer o demencia senil
- Dosis altas: se utiliza normalmente mediante vía tópica, para heridas o úlceras infectadas

En base a esto, se deciden las concentraciones y volúmenes de ozono que se deben administrar. Es importante conocer el estrés oxidativo del paciente para poder calcular la dosis necesaria en el tratamiento. Normalmente se comienzan con dosis bajas que vamos aumentando poco a poco hasta conocer dicho estrés oxidativo del paciente.

También, en la Declaración de Madrid de Ozonoterapia, encontramos estos valores para la vía rectal, la autohemoterapia mayor y la autohemoterapia menor.

- En cuanto a la autohemoterapia mayor (AHTM), según el comité Científico Internacional en Ozonoterapia; el volumen a utilizar varía entre los 50 y los 100ml y la frecuencia del tratamiento dependerá siempre de la patología, y los datos clínicos y físicos del paciente; pero normalmente se empiezan a notar resultados en el tratamiento entre la quinta y la décima sesión.

En la siguiente tabla, se describen los intervalos de dosis de AHTM según la Declaración de Madrid:

Autohemoterapia mayor				
O <sub>3</sub>	Intervalos de dosis			Observaciones
	Alto	Medio	Bajo	
C. (µg/mL)	30-40	20-30	10-20	* En algunos casos se puede considerar el uso de hasta 60 µg/ mL que ha demostrado ser seguro y con mayor capacidad de inducción de citoquinas. Volumen de sangre venosa 50 mL-100 mL.
V. (mL)	50 - 100			
Dosis (mg)	1,5-4,0 3,0-4,0	1,0-3,0 2,0-3,0	0,5-2,0 1,0-2,0	

En cambio, el mismo Comité define que para la autohemoterapia menor (MiAHT) los valores de volumen a utilizar son entre 2 y 10ml; y la frecuencia del tratamiento depende de la misma manera que en el caso de la autohemoterapia mayor de la condición general del paciente, la edad y la enfermedad principal.

Para este tipo de administración de ozono, la Declaración de Madrid también establece rangos de dosificación:

O <sub>3</sub>		High	Medium	Low
Minor Auto Hemotherapy	C. (µg/mL)	40-30	15-20	5-10
	V. (mL)	5		
	Dose (µg)	200-150	75-100	25-50

También se establecen en el caso de la insuflación rectal. En este caso, al utilizarse principalmente en enfermedades crónicas el paciente puede llegar a generar una tolerancia temporal al estrés oxidativo que queremos generar. Por eso, en este caso se realizan ciclos repartidos aumentando poco a poco la dosis, y se repite entre 3 y 4 meses. En este caso, las dosificaciones para insuflaciones rectales según la Declaración de Madrid se recogen en la siguiente tabla:

O <sub>3</sub>	Alto	Medio	Bajo
C ( $\mu\text{g/mL}$ )	30-35	20-25	10-15
V (mL)	200	150	100
Dosis (mg)	6,0 -7,0	3,0-3,75	1,0-1,5

Está demostrado que unas concentraciones superiores a 40  $\mu\text{g/ml}$  pueden dañar el enterocito. Únicamente se han utilizado concentraciones mayores a esas en caso de sangrado por colitis ulcerosa.

### 6.7. Contraindicaciones de la ozonoterapia

- Pacientes con patologías metabólicas como el fabismo (déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) que carecen de sistemas protectores frente a la oxidación. Al carecer de este enzima, el sistema antioxidante de glutatión queda desabastecido de hidrogeniones, y por lo tanto no se podrá regular la oxidación que producen los metabolitos del ozono en el organismo.
- Pacientes en situaciones de descompensación como hipertiroidismo y trombocitopenia. Se han detectado casos de pacientes con este tipo de patologías a los que no se consigue controlar la enfermedad, no se debería administrar el ozono.
- Pacientes con inestabilidad cardiovascular severa, debido a que los cambios que produce el ozono a nivel circulatorio podrían empeorar la situación del paciente.
- Pacientes en status convulsivos
- Pacientes con cuadros hemorrágicos
- Pacientes embarazadas dado que existe un riesgo de lesión que puede provocar el aborto espontaneo

### 6.8. Reacciones adversas de la ozonoterapia

Diferenciamos entre los efectos adversos producidos por la ozonoterapia en sí, y las complicaciones relativas a la técnica de administración.

Al no tratarse de un medicamento como tal, no existe prácticamente registro de reacciones adversas más frecuentes, interacciones con otros medicamentos o efectos secundarios a su administración.

El ozono sigue el principio de “hormesis”, es decir, introducido a dosis bajas tiene un efecto beneficioso sobre el organismo; mientras que a dosis altas se produce el efecto contrario pasando a ser toxico o perjudicial para el paciente. Por ello es importante que el profesional que lo administra tenga una correcta formación sobre las técnicas de administración de ozonoterapia y su dosificación.



La principal causa de efectos adversos es la administración incorrecta en cuanto a dosis y sus métodos de aplicación, por lo tanto, están íntimamente relacionados con la técnica a la hora de introducir el ozono. Estas complicaciones pueden ser: hematomas en la zona de punción, dolor o parestesias por contacto de la aguja con la raíz nerviosa, o disquitis en el caso de la administración intradiscal.

A pesar de todo ello, existe una controversia en cuanto a la posible toxicidad generada al estimular la producción de ERO endógeno en el organismo. Algunos autores, al exponer al ozono durante un tiempo a una serie de cultivos tisulares de eritrocitos o bien directamente sobre eritrocitos lavados, pero sin sistemas antioxidantes en ninguno de los dos casos; han descrito daños o cambios mutagénicos en estas células. Esto es debido a que, al lavar los cultivos con agua salina libre de proteínas, se eliminan los antioxidantes y el oxígeno y el ozono se vuelven tóxicos. Además, se ha demostrado que el daño celular se produce principalmente por la saturación de peróxido de hidrogeno de forma prolongada.

Este tipo de estudios se realizaron sobre todo para comprobar la toxicidad a nivel ambiental, exponiendo in vitro a los diferentes tejidos, a una concentración baja de ozono de forma continua durante un tiempo prolongado. Todo ello nos lleva a la importancia que tienen los niveles de antioxidantes en el organismo para que la ozonoterapia sea segura y efectiva. Por eso mismo, patologías en las que estos sistemas se encuentran alterados no son dianas adecuadas para este tipo de tratamiento.

## **7. CONCLUSIONES**

Desde el siglo XVIII, se han recogido numerosas publicaciones sobre la utilidad terapéutica del ozono. Tanto es así, que actualmente existen varias organizaciones en el mundo especializadas en la materia, como la Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia o el Centro de Investigación de Ozono, en Cuba.

En la revisión bibliográfica realizada, se han encontrado publicaciones acerca de los posibles efectos que produce el ozono al ser introducido en el organismo mediante las distintas vías de administración. Los efectos beneficiosos del ozono que se recogen, se deben principalmente a sus propiedades oxidantes, su capacidad de mejora del transporte de oxígeno, su actividad bactericida y su efecto modulador del dolor. En función de ello se han determinado distintas patologías sobre las que podría aplicarse esta terapia

Aun así, no existen estudios clínicos bien diseñados, y con nivel de evidencia científica suficiente, que acrediten que los efectos biológicos que produce el ozono pudieran actuar como coadyuvantes en el tratamiento de diferentes patologías. Actualmente, los procesos sobre los que se cree que el ozono tiene cierto efecto beneficioso, poseen un tratamiento farmacológico o quirúrgico establecido, y con eficacia comprobada. Por lo tanto, es difícil demostrar el beneficio de la ozonoterapia sobre dichas patologías.

Por todo lo expuesto, no existe evidencia científica de la utilidad terapéutica de la ozonoterapia, y por eso se continúa considerando una pseudociencia.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Re L, Sánchez G. *Emerging therapies; ozone. What the patient should know and how the doctor must act in*. Roma: Aracne Editrice; 2012.
2. Schwartz A, Martínez-Sánchez G. *Guía para el uso médico del ozono. Fundamentos terapéuticos e indicaciones*. Madrid: AEPROMO; 2011.
3. Declaración de Madrid sobre la ozonoterapia. Madrid, Real Academia Nacional de Medicina: ISCO3; 2010.
4. *Ozonizador para uso terapéutico OZOMED 401* [Internet]. La Habana, Cuba; 2001 [cited 9 December 2018]. Available from: <http://www.sld.cu/eventos/habana2001/arrepdf/00341.pdf>
5. GENERADOR DE OZONO ELECTROLITICO PEM – RILIZE [Internet]. Rilize.com. [cited 6 December 2018]. Available from: <http://rilize.com/generador-de-ozono-electrolitico-electrolisis-pem>
6. *Diseño de un proceso de ozonización por inyección venturi para la eliminación de pesticidas presentes en un afluyente a una estación de tratamiento de agua potable* [Internet]. rodin.uca.es. 2011 [cited 15 November 2018]. Available from: <https://rodin.uca.es/xmlui/bitstream/handle/10498/14947/b35632082.pdf;sequence=1>
7. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia [Internet]. Analesranf.com. 2005 [cited 11 November 2018]. Available from: <https://www.analesranf.com/index.php/ie/article/download/857/827>
8. Schwartz, A; Martínez-Sánchez, G. (2012). *La Ozonoterapia y su fundamentación científica*. Revista Española de Ozonoterapia. Vol. 2, nº 1, pp. 163-198
9. Viebahn D. Terapia - Indicaciones - Dr.Hänsler Ozonosan [Internet]. Ozonosan.de. [cited 10 November 2018]. Available from: <http://www.ozonosan.de/esp/es21.html>
10. Efecto del OZONO en las Bacterias [Internet]. Ozono21.com. 2012 [cited 10 November 2018]. Available from: <http://www.ozono21.com/actualidad-interna/efecto-del-ozono-bacterias/373/>
11. Greenwood N, Earnshaw A. Chemistry of the elements. Amsterdam [etc.]: Elsevier; 2016.
12. Gutiérrez Ríos E. Química inorgánica. Barcelona [etc.]: Reverté; 2016.
13. Beyer L. Química inorganica. [Place of publication not identified]: Ariel; 2000
14. Housecroft C, Sharpe A, Gil Ruiz P. Química inorgánica. Madrid: Pearson Educacion; 2006.
15. Bialoszewski D, e. (2019). Activity of ozonated water and ozone against Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa biofilms. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22037737> [Accessed 21 Jan. 2019].
16. Isco3.org. (2019). [online] Available at: <https://isco3.org/wp-content/uploads/2015/09/ISCO3-QAU0019-1.pdf> [Accessed 21 Jan. 2019].
17. Isco3.org. (2019). [online] Available at: <https://isco3.org/wp-content/uploads/2015/09/ISCO3-QAU0019-1.pdf> [Accessed 21 Jan. 2019].
18. [Internet]. Tdx.cat. 2019 [cited 22 January 2019]. Available from: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/10539/capitulo2.pdf>
19. [Internet]. Mundialsiglo21.com. 2019 [cited 22 January 2019]. Available from: [http://www.mundialsiglo21.com/novedades/2013jul\\_ozono\\_medicina.pdf](http://www.mundialsiglo21.com/novedades/2013jul_ozono_medicina.pdf)