

MINISTERIO DE SALUD
SUBSECRETARIA DE REDES ASISTENCIALES
DIVISION DE PRESUPUESTO E INVERSIONES
DEPARTAMENTO DE CALIDAD EN SALUD
UNIDAD DE EVALUACION DE TECNOLOGIAS DE SALUD

Nota Técnica

OZONOTERAPIA: EFECTIVIDAD Y RIESGOS SINTESIS DE EVIDENCIA

Enero 2006

Departamento de Calidad en Salud
Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud

Informe elaborado por: Dr. Miguel Araujo
Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud
Departamento de Calidad en Salud
División de Presupuesto e Inversiones
Subsecretaría de Redes Asistenciales

Búsqueda Bibliográfica: Dr. Miguel Araujo
Sra. Patricia Kraemer
Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud

INDICE

I. INTRODUCCION Y JUSTIFICACION DEL TEMA	4
II. OBJETIVO	5
III. DESCRIPCION DE LA TECNOLOGIA	5
IV. POSICION DE ALGUNAS AGENCIAS REGULADORAS INTERNACIONALES RESPECTO AL USO TERAPÉUTICO DEL OZONO	7
V. METODOS	9
VI. RESULTADOS	12
A. Revisiones sistemáticas	12
B. Ensayos clínicos	14
Toxicidad y Efectos Adversos	17
VII. SINTESIS DE EVIDENCIA Y CONCLUSIONES	18
ANEXO 1 ^a : Indicaciones para el uso de la ozonoterapia según la Medical Society for Ozone Application in Prevention and Therapy de Alemania	20
ANEXO 1b: Métodos de aplicación de la ozonoterapia según la Medical Society for Ozone Application in Prevention and Therapy de Alemania	21
ANEXO 2: Estudios excluidos de la revisión	23
VIII. REFERENCIAS	27

I. INTRODUCCION Y JUSTIFICACION DEL TEMA

La presente nota técnica responde a una solicitud de la Subsecretaría de Redes Asistenciales, deriva de incertidumbres sobre la efectividad y riesgos del uso del ozono con fines medicinales, y pretende aportar para el establecimiento de requisitos de autorización sanitaria, que regulen las condiciones bajo las cuales deba aplicarse las terapias o procedimientos a base de ozono.

Las terapias con ozono se han utilizado por más de un siglo. Consideradas dentro de los tratamientos “alternativos”, han sido miradas con recelo –o derechamente objetadas- por la medicina ortodoxa.^{1 2} Ciertamente, la base racional de muchas de sus aplicaciones es bastante feble, y alude a supuestas propiedades “biorreguladoras”, de “activación fisiológica”, de “inhibición del stress oxidativo intracelular responsable de enfermedades degenerativas y del envejecimiento”, de su capacidad de “corrección multifactorial” de estados patológicos, de aumento de la actividad inmunológica, reducción de procesos inflamatorios, etc. A lo anterior se ha sumado la escasez de ensayos clínicos controlados confiables que hayan evaluado su efectividad.³

En el contexto chileno actual, se observa una utilización cada vez más amplia de este tipo de terapias, administradas por vía rectal y otras, especialmente en centros de cosmética, y por personas sin formación profesional en salud ni supervisión médica. Por su parte, las autoridades sanitarias regionales no disponen de directrices claras respecto a la regulación de tales actividades.

¹ Bocci V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? Br J Biomed Sci. 1999;56(4):270-9.

² Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. Mediators Inflamm. 2004 Feb;13(1):3-11.

³ Bocci V. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today. J Biol Regul Homeost Agents. 1996 Apr-Sep;10(2-3):31-53.

II. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible sobre la efectividad y riesgos del ozono en sus distintas presentaciones y vías de administración, utilizado con fines preventivos o terapéuticos en seres humanos.

III. DESCRIPCION DE LA TECNOLOGIA

En la naturaleza el Ozono se produce principalmente por la interacción del oxígeno con la luz ultravioleta que llega del sol. Artificialmente se puede generar usando la misma luz UV, por métodos eléctricos o por el llamado método de plasma frío.

Los primeros generadores de ozono con fines medicinales fueron utilizados –para “purificar” sangre- hacia 1870 en Alemania. Existen reportes del uso del ozono como desinfectante ya desde 1881, y en 1893 se instaló la primera planta de tratamiento de aguas a base de ozono, aplicación vigente hasta hoy.

El uso del ozono en medicina continuó durante todo el siglo XX en Estados Unidos y Europa, pero muy especialmente en Alemania. Se ha postulado que sería útil en una serie de condiciones, que incluyen infecciones crónicas, vasculopatías, glaucoma, retinitis pigmentosa, cáncer, quemaduras, en ortopedia y en procesos dentales.⁴ Actualmente las terapias médicas con ozono están reconocidas en Bulgaria, Cuba, República Checa, Francia, Alemania, Israel, Italia, México, Rumania y Rusia. También se encuentran autorizadas en algunos estados de EE.UU.

En cuanto a las vías de administración una de las más conocidas es la autohemotransfusión, que consiste en extraer sangre al sujeto (50-100 ml), exponerla a concentraciones de ozono por tiempo breve y retransfundirla. También se aplica por vía subcutánea, intramuscular,

⁴ Madej P, Antoszewski Z, Madej JA. Ozonotherapy. Mater Med Pol. 1995 Apr-Jun;27(2):53-6.

intracavitaria (intrarticular), endorectal, o externamente en gotas, mediante compresas o lociones (agua o aceites ozonizados).

En anexo 1 se encuentran las indicaciones del uso de la ozonoterapia y los mecanismos de aplicación recomendados por la “Medical Society for Ozone application in Prevention and Therapy” de alemania (<http://www.ozongesellschaft.de/index-e.html>).

La concentración del ozono médico aplicada se expresa en microgramos (μg) de ozono por mililitro (cc) de la mezcla de gas con oxígeno. Según quienes promocionan el uso del gas, 5% o 70 $\mu\text{g}/\text{cc}$ se considera la concentración máxima aceptable para uso médico “interno”.

IV. POSICION DE ALGUNAS AGENCIAS REGULADORAS INTERNACIONALES RESPECTO AL USO TERAPÉUTICO DEL OZONO

A. US Food and Drug Administration (FDA)

En 1999, un artículo de FDA Consumer¹ comentaba a raíz de un juicio relacionado con la comercialización de generadores de ozono (extracto traducido por los autores de este informe): “La FDA nunca ha aprobado generadores de ozono o el gas de ozono para tratar alguna condición médica ... la FDA no conoce ningún dato científico que apoye la efectividad o seguridad de los generadores de ozono para tratar condiciones médicas.” Y señala que las peticiones para aportar dicha información a los fabricantes no tuvieron respuesta.

El “US Food and Drug Administration Code of Federal Regulations Title 21 – Food and Drugs” en “Subpart H--Special Requirements for Specific Devices Sec. 801.415 Maximum acceptable level of ozone.”, establece que el ozono es un gas tóxico sin ninguna aplicación médica de utilidad conocida, ya sea como terapia específica, adyudante o preventiva, y que para ser efectivo como germicida, debe encontrarse en una concentración mucho mayor de la que puede ser tolerada con seguridad por el ser humano.

Esta regulación señala además que el principal efecto adverso del ozono es la irritación de mucosas, que puede llevar a producir edema pulmonar, y prohíbe los generadores que produzcan ozono en concentraciones > 0.05 partes por millón de volumen del aire que circula a través del equipo o que cause una acumulación de ozono en ese mismo nivel en la atmósfera de espacios cerrados, que se espera estén ocupados por personas por períodos prolongados (incluyendo hospitales y consultas).

La prohibición es extensiva al uso del ozono “En cualquier condición médica para la cual no existan pruebas de seguridad y efectividad”.

Por último, iniciativas vinculadas a la FDA como el Canada-US-Mexico Health Fraud Group han calificado a las terapias con ozono como un riesgo directo e indirecto para la salud. Directo, en tanto la intervención misma puede causar el daño, e indirecto, porque la confianza en el producto

puede llevar al usuario a retrasar o discontinuar un tratamiento médico apropiado y con ello empeorar su condición.

B. Health Canada, Medical Devices Bureau

Health Canada no reconoce ningún beneficio derivado de la exposición humana al ozono y no ha otorgado licencia a ningún generador de ozono para estos propósitos.²

Por otra parte, existe coincidencia en las agencias reguladoras en que los generadores de ozono que se comercializan como “purificadores de aire” pueden ser dañinos para la salud. El fundamento es que cuando se inhala, el ozono –aún pequeñas cantidades- puede producir inflamación de vías respiratorias (lo que a su vez puede acarrear tos, disnea y dolor toraxico), y empeorar condiciones respiratorias crónicas como el asma, facilitando la ocurrencia de infecciones respiratorias. A esto se suma que es difícil controlar las concentraciones del gas porque dependen no sólo de las características intrínsecas del generador, sino también de diversas condiciones ambientales (ventilación, materiales del recinto con los que reacciona el gas, volumen del recinto, etc).

V. METODOS

Se llevó a cabo una revisión sobre la efectividad y seguridad del ozono utilizado con fines medicinales a partir de la literatura publicada y fuentes de literatura gris.

Consideraciones generales:

No existen razones de peso, respecto de las terapias a base de ozono, para no hacer exigible la demostración de eficacia de cada forma de tratamiento a través de estudios metodológicamente sólidos y con el mínimo potencial de sesgo, esto es, ensayos controlados con asignación aleatoria y ciegos, considerando que:

- Existen placebos simples de implementar y de bajo costo para todas las formas de administración.
- Existe con estas terapias potencial de daño indirecto en caso de que, en ausencia de estudios que hayan demostrado su efectividad, se publiciten y prescriban para patologías de pronóstico reservado en las que sí existen tratamientos de efectividad demostrada. A modo de ejemplo, ha sido citada como la única terapia capaz de curar la infección por VIH.

Fuentes:

Bases de datos bibliográficas: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Register of Controlled Trials, Medline, y Lilacs desde inicio a Diciembre 2005. Listas de referencias de los artículos identificados. Google.

Palabras clave:

Ozone (como término [MeSH] y de texto libre)

Criterios de inclusión:

Se consideraron elegibles estudios sobre cualquier categoría de paciente, problema de salud, y método de administración, en el que el ozono fuera el agente principal utilizado, ya sea con fines terapéuticos o preventivos, que aportara resultados clínicos y no exclusivamente subrogantes. Se excluyó todos los ensayos en los que el objetivo primario fue evaluar la toxicidad o efectos adversos del ozono sobre la función pulmonar, el rendimiento físico, la respuesta a la terapia o a los alérgenos en pacientes con enfermedades respiratorias.

Efectividad del tratamiento: Desde el punto de vista del diseño, la búsqueda estuvo dirigida a identificar revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis, informes de evaluación de tecnologías de salud, y en ausencia de o como complemento a los anteriores, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o cuasialeatorizados (ECC) primarios, en los que se hubiera comparado cualquier modalidad de tratamiento a base de ozono versus no tratamiento, placebo, u otra forma de tratamiento. En caso de encontrarse disponible al menos 1 ECA para una determinada comparación, no se consideró los estudios de no aleatorizados. En ausencia de ECA, se consideró solamente ECC. Se excluyó cualquier estudio de inferior diseño (en cuanto a su potencial de sesgo), por ejemplo, estudios antes-después no controlados, estudios cuasiexperimentales, estudios no experimentales –cohortes, casos y controles-, series de casos, recomendaciones de expertos sin una base de evidencia verificable.

Efectos adversos del ozono: Las mismas fuentes antes indicadas, y cualquier otro reporte de efectos adversos en estudios observacionales, series de casos y reportes de casos.

Análisis:

En las revisiones sistemáticas el análisis de validez se limitó en general a evaluar la cobertura de la búsqueda bibliográfica, porque en la mayoría de ellas no se identificaron estudios que ameritaran un análisis crítico formal.

Respecto a los ensayos clínicos, la presente revisión se basó en los resúmenes de los estudios, por lo que sólo se aporta la información contenida en éstos respecto a la asignación aleatoria de los pacientes, el uso de ciego, o pérdidas de seguimiento, según haya sido citada.

Se entrega finalmente una síntesis cualitativa de los resultados de los estudios.

En relación a las complicaciones del uso del ozono, es importante hacer notar la dificultad para estimar riesgo en eventos adversos de muy baja ocurrencia, por la falta de poder de los estudios, la necesidad de contar con grupos control altamente comparables, y de investigar cada caso específico para establecer si existe una potencial relación de causa efecto entre el evento y la exposición. En términos prácticos ello implica que, en la mayoría de los casos, los esfuerzos por determinar una frecuencia precisa del evento son inconducentes o dan origen a cifras sin sustento sólido. Teniendo esto presente, la frecuencia de los eventos encontrados se calificó en las siguientes categorías generales propuestas por el Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) ³, a partir de la información disponible sobre el número de casos notificados, el tamaño de las muestras de pacientes de los que provienen, y/o el volumen de prescripciones de ozonoterapia conocidas o estimadas:

Tabla 1: Categorías de efectos adversos según su frecuencia

Categoría	Frecuencia
Efectos adversos comunes o frecuentes	> 1 %
Efectos adversos poco comunes o infrecuentes	> 0.1 % y < 1 %
Efectos adversos raros	> 0.01 % y < 0.1 %
Efectos adversos muy raros	< 0.01 %

VI. RESULTADOS

A. Revisiones sistemáticas

Se identificó 8 revisiones sistemáticas, cuyos resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Revisiones sistemáticas sobre ozonoterapia

Revisión	Referencia	Calidad de la revisión	Resultados y conclusiones
CCOHTA, 2002 (Canadá)	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Pre assessment, Topical Ozone Therapy for the Treatment of Diabetic Leg Ulcers. No. 8, Oct. 2002.	Revisión desarrollada por agencia de evaluación de tecnologías sanitarias calificada como “pre-assessment”, autores no la consideran una revisión sistemática exhaustiva. Búsqueda de literatura exhaustiva en principales bases de datos y fuentes de literatura gris.	Revisión orientada al uso del ozono en el tratamiento de las úlceras de los pies en pacientes diabéticos. <i>Resultados:</i> Sólo se identificó pequeñas series de casos y un estudio no controlado en 73 pacientes. <i>Conclusiones de los autores:</i> No existe en la literatura evidencia suficiente para evaluar la efectividad de la ozonoterapia en el tratamiento del pie diabético (se requieren ensayos aleatorizados); la exposición al ozono tiene efectos adversos conocidos, particularmente en la función respiratoria. No se reportaron efectos adversos relevantes.
KBV, 2001 (Alemania)	Köln (DE): Geschäftsführung des Arbeitsausschusses,, Arztlische Behandlung” des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen;2001.	Revisión desarrollada por agencia de evaluación de tecnologías sanitarias. Informe en alemán (no se tuvo acceso a versión traducida al inglés o español).	<i>Resultados:</i> La revisión no identificó estudios que aportaran pruebas sobre la efectividad de las terapias a base de ozono, y recomendó que éstas no fueran cubiertas por los sistemas de seguro de salud. No se reportaron efectos adversos relevantes.
IECS, 2005 (Argentina)	Lopez A, Pichon Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S. Ozone therapy for the management of lumbar disc pathologies. Ciudad de Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS), 2005.	Revisión desarrollada por agencia de evaluación de tecnologías sanitarias, calificada como “Informe técnico breve”. Búsqueda de literatura exhaustiva en principales bases de datos y fuentes de literatura gris; criterios de inclusión explícitos.	Revisión orientada al uso del ozono en el tratamiento de la discopatía de columna. <i>Resultados:</i> Se identificó un solo ensayo aleatorizado ⁴ que comparó infiltraciones (quimiodiscólisis) con ozono versus corticoides, que no encontró diferencias entre los grupos. <i>Conclusiones de los autores:</i> Tecnología nueva para esta aplicación, estudios no experimentales en su mayoría, falta comparación con métodos tradicionales de tratamiento. No se reportaron efectos adversos relevantes.

Revisión	Referencia	Calidad de la revisión	Resultados y conclusiones
Avalia-t, 2004 (España)	Paz-Valiñas, I. Oxígeno-ozonoterapia en el tratamiento de la hernia discal. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia /Avalia-t. Consultas técnicas; 2004/03.	Revisión desarrollada por agencia de evaluación de tecnologías sanitarias, calificada como “Consulta técnica”. Búsqueda de literatura exhaustiva en principales bases de datos y fuentes de literatura gris.	Revisión orientada al uso del ozono en el tratamiento de la hernia discal. <i>Resultados:</i> Estudios de muy baja calidad metodológica en general (series de casos). Sugieren que técnica es efectiva sin efectos adversos de importancia. No se reportaron efectos adversos relevantes.
AETSA, 2003 (España)	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Andalucía Eficacia y efectividad de la Ozono terapia en la hernia discal	Revisión desarrollada por agencia de evaluación de tecnologías sanitarias, calificada como “Informe de respuesta corta”. Búsqueda de literatura exhaustiva en principales bases de datos y fuentes de literatura gris.	Revisión orientada al uso del ozono en el tratamiento de la hernia discal. <i>Resultados:</i> Se identificó sólo 2 ensayos clínicos no aleatorizados de baja calidad metodológica que compararon infiltraciones (quimiodiscositis) con ozono versus corticoides epidurales y kinesiterapia. Ambos sugieren que la técnica es efectiva. <i>Conclusiones de los autores:</i> Estudios con alto potencial de sesgo, existen métodos con mejor respaldo científico para tratamiento de hernia que no responde a tratamiento conservador. No se reportaron efectos adversos relevantes.
Rickard (Cochrane Review), 2005	Rickard GD, Richardson R, Johnson T, McColl D, Hooper L. Terapia de ozono para el tratamiento de la caries dental (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i> , 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.	Revisión sistemática que cumple estándares de revisiones de la Cochrane Collaboration.	Revisión orientada al uso del ozono en el tratamiento de las caries dentales. <i>Resultados:</i> Se identificaron tres ensayos, con un total combinado de 137 participantes, con 432 lesiones. El riesgo de sesgo en todos los estudios fue alto. A seis y doce meses no se observaron ventajas o desventajas consistentes del ozono sobre las caries en ninguno de los estudios. <i>Conclusiones de los autores:</i> No existen pruebas convincentes de que la aplicación de ozono es eficaz en la detención o reversión de la progresión de la caries dental. No se reportaron efectos adversos relevantes.

Revisión	Referencia	Calidad de la revisión	Resultados y conclusiones
DACEHTA, 2005 (Dinamarca)	Ozone therapy for the treatment of dental caries (2005). Danish Center for Evaluation and Health Technology Assessment. Health Technology Alert.	Revisión desarrollada por agencia de evaluación de tecnologías sanitarias, calificada como "Health Technology Alert".	Revisión orientada al uso del ozono en el tratamiento de las caries dentales. <i>Resultados:</i> Se identificaron dos estudios adicionales a los de la revisión del grupo Cochrane, pero ambos sólo aportan resultados intermedios (recuento bacteriano, dureza de dentina) y no de largo plazo. <i>Conclusiones de los autores:</i> A la fecha no existe evidencia sobre la eficacia del ozono como tratamiento de las caries dentales. No se reportaron efectos adversos relevantes.
Aberdeen HTA Group, 2004 (Reino Unido)	University of Aberdeen, Institute of Applied Health Sciences 2004. Systematic reviews of the effectiveness and cost-effectiveness of heal-ozone for the treatment of occlusal pit/fissure caries and root caries.	Revisión desarrollada por agencia de evaluación de tecnologías sanitarias, calificada como "Revisión sistemática".	Revisión orientada al uso del ozono en el tratamiento de las caries dentales. <i>Resultados:</i> Se identificaron 10 estudios aleatorizados, la mayoría no publicados o sólo con reporte de resumen. De calidad baja en general, los resultados no son consistentes, aunque algunos sugieren que podría ser efectivo. <i>Conclusiones de los autores:</i> No existe evidencia suficiente derivada de ensayos aleatorizados sobre la eficacia del ozono para el manejo de las caries dentales oclusales o radiculares. No se reportaron efectos adversos relevantes.

B. Ensayos clínicos

La búsqueda bibliográfica permitió identificar además una serie de ensayos clínicos, cuyas características se resumen en la Tabla 3. La lista no incluye los estudios en áreas en las que ya existía una revisión sistemática disponible a la fecha de su publicación.

En anexo 2 se incluye una lista de los estudios que no cumplieron los criterios de inclusión de la presente revisión.

Tabla 3: Ensayos clínicos aleatorizados y cuasialeatorizados sobre el uso de la ozonoterapia

Tópico	Estudio	Resultados	Observaciones
VIH/SIDA	Garber GE, Cameron DW, Hawley-Foss N, Greenway D, Shannon ME. The use of ozone-treated blood in the therapy of HIV infection and immune disease: a pilot study of safety and efficacy. AIDS. 1991 Aug;5(8):981-4.	Se comparó la reinyección de sangre tratada con ozono versus sangre no procesada durante 8 semanas. Al mes, el ozono no produjo efectos significativos desde el punto de vista hematológico, bioquímico, inmunológico (CD4, antígeno p24) o de toxicidad clínica.	Estudio calificado como ensayo fase II, aleatorizado, doble ciego.
Pié diabético	Eur J Pharmacol. 2005 Oct 31;523(1-3):151-61. Epub 2005 Sep 29. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. Martinez-Sanchez G, Al-Dalain SM, Menendez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, Alvarez H, Fernandez-Montequin JI, Leon OS.	Un grupo recibió ozono (local y por insuflación rectal) y el otro fue tratado con antibióticos tópicos y sistémicos. A los 20 días de tratamiento se reporta mejoría del control glicémico con el ozono y de otras variables intermedias, además de mejoría en la tasa de curación de las lesiones y menores amputaciones. El resumen no aporta datos sobre la significación estadística ni sobre la magnitud de los efectos descritos. No se observó efectos adversos.	Estudio calificado como aleatorizado. 101 pacientes con DM2 portadores de pié diabético.
Enfermedad arterial oclusiva de extremidades Enfermedad arterial oclusiva de extremidades	Romero Valdes A, Blanco Gonzalez R, Menendez Cepero S, Gomez Moraleda M, Ley Pozo J. [Arteriosclerosis obliterans and ozone therapy. Its administration by different routes]. Angiologia. 1993 Sep-Oct;45(5):177-9.	Estudio con 4 ramas: 3 de ellas recibieron tratamiento con ozono (por vía EV, IM y rectal respectivamente) y la cuarta tratamiento médico convencional. Se observó una mejoría significativa en los grupos que recibieron ozono – sin diferencias importantes entre ellos– respecto del grupo control, en el umbral de claudicación. El resumen no aporta datos sobre la significación estadística ni sobre la magnitud de los efectos descritos. Los autores califican la vía rectal como la que produce menos disconfort, la menos dañina y la más económica.	Estudio calificado como aleatorizado. 72 pacientes no diabéticos portadores aterosclerosis obliterante con claudicación intermitente.

	<p>Romero Valdés, Alexie; Menéndez Cepero, Silvia; Gómez Moraleda, Manuel; Ley Pozo, Juan. La ozonoterapia en la claudicación intermitente de la evolución desfavorable.</p> <p>Rev. cuba. cir;28(6):543-8, nov.-dic. 1989. ilus, Tab.</p>	<p>El grupo tratado con ozono presentó una mejoría estadísticamente significativa en el aumento de la distancia de claudicación. El resumen no aporta datos sobre la magnitud de los efectos descritos.</p>	<p>Estudio calificado como aleatorizado.</p> <p>30 pacientes portadores de aterosclerosis obliterante con cludicación intermitente de evolución desfavorable.</p>
Demencia tipo Alzheimer	<p>Llibre Rodriguez, Juan de J; Samper Noa, Juan A; Laucerique Pardo, Tania; Perez Gonzalez, Zoila. Tratamiento de la demencia senil tipo Alzheimer con campo magnetico y ozono / Treatment of senile dementia of the Alzheimer type with electromagnetic fields and ozone</p> <p>Rev. cuba. med. mil;24(2):69-77, jul.-dic. 1995. tab.</p>	<p><i>Estudio con 3 ramas:</i> ozonoterapia rectal, magnetoterapia y tratamiento combinado.</p> <p>Se obtuvo una respuesta de regresión o mejoría en el 60% de los casos con campo magnético y ozonoterapia combinados al mes de tratamiento (47% a 6 meses) de tratamiento. La respuesta con los métodos aislados habría sido inferior pero no se especifican datos.</p> <p>No se observó efectos adversos.</p>	<p>Estudio calificado como aleatorizado.</p> <p>45 pacientes con diagnóstico de demencia senil tipo Alzheimer.</p>
Hipodermaitis indurativa, Lipodistrofia localizada	<p>AU Franzini M., Bignamini A., Micheletti P., Valdenassi L., Agostini G., Richelmi P., Berte F. Subcutaneous oxygen-ozone therapy in indurative hypodermatitis and in localised lipodystrophies: a clinical study of efficacy and tolerability. So Acta Toxicol. Ther. Yr 1993 Pg 273-288</p>	<p>El estudio comparó el uso ozono (1 o 2 aplicaciones subcutáneas de mezcla de oxígeno-ozono con 1.2-5 µg/ml of ozono por 5 semanas consecutivas en cantidades de 5-10 cc por sitio con un máximo de 250 cc por aplicación) y una preparación tópica (Essaven gel).</p> <p>Los autores reportan que los resultados con el ozono fueron significativamente superiores en términos de área afectada, T° cutánea e impresión clínica. El resumen no aporta datos sobre la magnitud de los efectos descritos.</p> <p>No se observó efectos adversos relevantes</p>	<p>Estudio calificado como aleatorizado, de etiqueta abierta, multicéntrico.</p>

Tinea pedis	Menendez S, Falcon L, Simon DR, Landa N. Efficacy of ozonized sunflower oil in the treatment of tinea pedis. Mycoses. 2002 Oct;45(8):329-32.	El grupo tratamiento recibió aceite tópico de girasol ozonizado (Oleozone) dos veces al día durante 6 semanas, y el grupo control crema de ketoconazole al 2% (Nizoral) por igual período. Se obtuvo curación clínica y micológica completa en 75% y 81% con Oleozon y ketoconazole respectivamente, sin diferencias significativas entre los grupos. No se observó efectos adversos.	Estudio calificado como ensayo fase III, aleatorizado. 200 pacientes
Alveolitis	Cruz Guerra, Olga; Menéndez Cepero, Silvia; Martínez Jordán, María E; Clavera Vázquez, Teresita. Aplicación de la ozonoterapia en el tratamiento de la alveolitis. Rev. cuba. estomatol;34(1):21-4, ene.-abr. 1997. tab.	El grupo tratamiento recibió aceite de girasol ozonizado exclusivo (Oleozone), y en el grupo control se empleó Alvogil® y antibiótico oral. Se realizaron aplicaciones cada 72 horas. Se alcanzó curación en 46 de los pacientes tratados con Oleozon y en 41 con Alvogil, sin diferencias significativas entre ambos grupos. No se observó intolerancia al Oleozon.	Estudio calificado como aleatorizado. 100 pacientes con alveolitis.

C. Toxicidad y Efectos Adversos

Ninguno de los estudios seleccionados reportó efectos adversos relevantes con el uso del ozono. Una comunicación obtenida a través de Google, desde un sitio que promueve el uso del gas, informa que en 1980 un estudio de la “German Medical Society for Ozone Therapy” realizado entre 644 terapeutas que corresponden a 385.000 pacientes y a más de 5.500.000 de tratamientos administrados, encontró sólo 40 casos de efectos adversos (4 de ellos fatales), pero no precisa la naturaleza de éstos y bajo que condiciones se dieron.

Existe también el reporte⁵ de un caso de hemorragia vítreoretinal después de una inyección intradiscal de una mezcla ozono-oxígeno para el tratamiento de una hernia de núcleo pulposo, pero la relación causa efecto de este evento con el ozono no ha sido aclarada.

VII. SINTESIS DE EVIDENCIA Y CONCLUSIONES

Las terapias médicas a base de ozono tienen amplia difusión en algunas áreas del mundo, particularmente de Europa del este, Alemania, y en países como Cuba. Esto no necesariamente se correlaciona con el uso del ozono dentro de lo que se conoce como tratamientos alternativos, contexto en el cual se promueven las más diversas propiedades sanadoras del gas, o su utilización por parte de centros de estética, especialmente en la modalidad de administración rectal, con fines menos precisos aún.

La evidencia científica sobre la efectividad del ozono es escasa, de baja calidad metodológica en general y poco consistente. A la fecha, en ninguna de las áreas en las que se identificó estudios clínicos publicados existen pruebas suficientes de eficacia o efectividad como para recomendarla como terapia de rutina. La recomendación en este sentido es promover la ejecución de ensayos clínicos aleatorizados de poder suficiente, con enmascaramiento adecuado y medidas de resultado clínicas objetivas, en las áreas donde la investigación existente haya sugerido algún beneficio potencial con el uso del gas.

En general, las distintas modalidades de terapia parecen poseer baja toxicidad y efectos adversos (muy raros, es decir, de una frecuencia esperada < 0.01 %).

La regulación del uso de estas técnicas, sin embargo, debe contemplar al menos lo siguiente:

- Evitar la exposición de las vías respiratorias a concentraciones tóxicas de ozono entre los pacientes y quienes operan los equipos, en particular de los sujetos más susceptibles, como los pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Para este efecto resultan útiles las orientaciones de agencias reguladoras como la FDA (www.fda.gov), el Canadian Centre for Occupational Health & Safety (www.ccohs.ca), y las recomendaciones del American Conference of Governmental Industrial Hygienist (buscar por “ozone” en la sección OSH Answers de su sitio web: <http://www.ccohs.ca/oshanswers/> bajo la subsección “Chemicals & Materials”)
- Evitar potenciales daños indirectos en pacientes que, pudiendo acceder a terapias efectivas contra su patología, vean retardado o suspendan el acceso a éstas, inducidas por los supuestos

beneficios de una terapia a base de ozono. Para ello es esencial la adecuada educación del público al respecto.

- Prever que no se utilice ningún método de administración del ozono que involucre el uso de técnicas invasivas sin cumplir los requerimientos mínimos de capacitación del operador y las normas de control de infecciones (precauciones universales).



ANEXO 1a




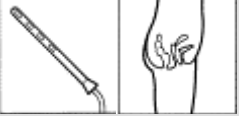
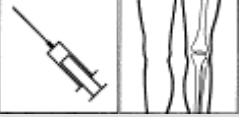
Indicaciones para el uso de la ozonoterapia según la Medical Society for Ozone Application in Prevention and Therapy de Alemania

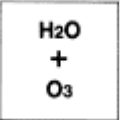


Indications	Underlying effects
1. Arteral Circulatory disorders	O ₂ -release effect Activation of RBC metabolism
2. External Ulcera and skin lesions	Disinfection Wound cleansing improved wound healing
3. Pathological intestinal conditions colitis proktitis fistulas	Disinfection Immunoactivation antiinflammatory processes
4. Infections and virus caused diseases	Immunomodulation
5. Additive therapy in carcinogenic conditions	Immunoactivation
6. Geriartric conditions	O ₂ -release effect Immuno- and enzymeactivation
7. Rheumatic diseases inflammatory conditions degenerative conditions	antiinflammatory processes Activation of antioxidative capacity Immunomodulation
8. Dentistry	Disinfection Wound cleansing improved wound healing

ANEXO 1b

Métodos de aplicación de la ozonoterapia según la Medical Society for Ozone Application in Prevention and Therapy de Alemania

Applikation	Indication	Mechanism of action
1. Systemic applications		
 <p>Major autohemotherapy as an extracorporeal blood treatment and intravenous reinfusion of the patients own blood.</p>	Arterial circulatory disorders	Activation of red blood cell metabolism with increase of 2,3-DPG and ATP plus resultant improvement in O ₂ -release
	Infections, Immunoactivation, additive therapy in carcinoma patients, geriatric field	Activation of immunocompetent cells with release of cytokins, such as Interferons and Interleukins.
	Rheumatic arthritis	Modulation of immune system with increase of IFN- β , TGF- β Increase of the antioxidative capacity by activation of SOD, GSHPx, Catalase ...
	Arterial circulatory disorders (stage II) general	see above

<p>Rectal insufflation</p>	<p>immunoactivation, adjuvant cancer therapy. Hepatitis A,B,C</p>	
 <p>Minor autohemotherapy as extracorporeal blood treatment and intramuscular injection.</p>	<p>Allergies, acne, furunculosis. Adjuvant cancer therapy.</p>	<p>Non-specific activation of the immune-system general stimulation.</p>
<p>2. Topical application</p>		
 <p>Transcutaneous gas bath in ozone resistant plastic bag</p>	<p>Ulcus cruris; dermatosis, fungus infections</p>	<p>Microbicidal effect of ozone: baktericidal, fungicidal, virus inactivating effect</p>
 <p>Low-pressure application with suction cup or in plastic boot</p>	<p>Decubitus, diabetic gangrene badly healing wounds, fistulas, radiation damage</p>	<p>wound cleansing improved wound healing immunoactivation (TGF-β)</p>
 <p>Rectal Insufflation</p>	<p>Proctitis; colitis</p>	<p>Antiinflammatory effect, better O2-supply, wound healing effect</p>
<p>Vaginal Insufflation</p>	<p>e.g. candida infection</p>	<p>fungicidal effect</p>
 <p>Intraarticular injection (mainly knee and shoulder)</p>	<p>Rheumatoid arthritis, Knee arthrosis, Gonarthrosis; traumatic knee</p>	<p>antiflammatory effect, activation of SOD as radical scavenger, activation of immunocompetent and</p>

	disorders	cartilage cells, release of TGF-β
"Blistering" paravertebral injection and intramuscular injections (in combination with tonanalgetic treatment)	Myotraumatic syndrome, myogelosis, triggerpoints	Activation of cell metabolism, ATP-increase Activation of antioxidants
 Ozonized water as spray or compresses	fresh lesions, burns, fungus infections, herpes	Wound cleansing, antiinflammatory effects, activation of cell metabolism, immunoactivation (TGF-β)
dropwise application	Otitis	immunoactivation (TGF-β)
 Ozonized water as spray, or rinsing with O3-water	Dental medicine: following tooth extractions, buccal infections (e.g. candida) apthae, parodontosis	Disinfection, wound healing effect, see above.
 Topical treatment	Fungus infections, bacterialinfections, burns, skin lesions.	fungicidal and baktericidal effect, wound healing.

Contraindications	"Contraapplications"
Hyperthyreosis Glucose-6-Phosphate-	direct gasinjections: intravenous injections: strictly prohibited. intramuscular injections (antibio. Gammaglob.) not

Dehydrogenase-deficiency (favism)	rejected on very special conditions
-----------------------------------	-------------------------------------

ANEXO 2

Estudios excluidos de la revisión⁵

#	Estudio	Causal de exclusión
1	Acta Neurochir Suppl. 2005;92:139-42. The different outcomes of patients with disc herniation treated either by microdiscectomy, or by intradiscal ozone injection. Paradiso R, Alexandre A.	Serie de casos, grupo control sin asignación aleatoria/cuasialeatoria.
2	Acta Neurochir Suppl. 2005;92:93-7. Ozone chemonucleolysis in non-contained lumbar disc herniations: a pilot study with 12 months follow-up. Buric J, Molino Lova R.	Serie de casos.
3	Acta Neurochir Suppl. 2005;92:87-92. CT-guided oxygen-ozone treatment for first degree spondylolisthesis and spondylolysis. Bonetti M, Fontana A, Albertini F.	Serie de casos.
4	Acta Neurochir Suppl. 2005;92:79-82. Intradiscal injection of oxygen-ozone gas mixture for the treatment of cervical disc herniations. Alexandre A, Coro L, Azuelos A, Buric J, Salgado H, Murga M, Marin F, Giocoli H.	Serie de casos.
5	Mediators Inflamm. 2004 Dec;13(5-6):377-80. No effects of ozonated autohemotherapy on inflammation response in hemodialyzed patients. Tylicki L, Biedunkiewicz B, Rachon D, Nieweglowski T, Hak L, Chamienia A, Debska-Slizien A, Aleksandrowicz E, Mysliwska J, Rutkowski B.	Ensayo cruzado, sin asignación aleatoria/cuasialeatoria.
6	Am J Dent. 2004 Feb;17(1):56-60. Effect of ozone on the oral microbiota and clinical severity of primary root caries. Baysan A, Lynch E.	Serie de casos.
7	Artif Organs. 2004 May;28(5):513-7. Fistula function and dialysis adequacy during ozonotherapy in chronically hemodialyzed patients. Tylicki L, Biedunkiewicz B, Nieweglowski T, Grabowska M, Chamienia A, Slizien AD, Rutkowski B.	Ensayo cruzado, sin asignación aleatoria/cuasialeatoria.
8	Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 2004 Jan-Feb;(1):24-5. [Use of autohemoozonotherapy in the treatment of nodular thyroid in adolescents]. [Article in Russian] Kuz'michev PP, Kuz'micheva NE.	Estudio cuasiexperimental (sin asignación aleatoria/cuasialeatoria).
9	Artif Organs. 2004 Feb;28(2):234-7. Ozonated autohemotherapy in patients on maintenance hemodialysis: influence on lipid profile and endothelium. Tylicki L, Biedunkiewicz B, Nieweglowski T, Chamienia A, Slizien AD, Luty J, Lysiak-Szydłowska W, Rutkowski B.	Ensayo cruzado, sin asignación aleatoria/cuasialeatoria.
10	Gerodontology. 2003 Dec;20(2):106-14. Clinical reversal of root caries using ozone, double-blind, randomised, controlled 18-month trial. Holmes J.	Existe revisión sistemática posterior disponible en el tema.
11	Int J Artif Organs. 2003 Apr;26(4):297-303. The influence of ozonated autohemotherapy on oxidative stress in hemodialyzed patients with	Ensayo cruzado, sin asignación aleatoria/cuasialeatoria.

⁵ Las causales de exclusión se refieren en general al diseño de los estudios: se trata principalmente de series de casos, estudios con grupos controles seleccionados sin asignación aleatoria o cuasialeatoria, ensayos cruzados sin asignación aleatoria o cuasialeatoria de la secuencia de tratamiento. También se incluyen en esta lista los estudios en áreas en las que ya existía una revisión sistemática disponible a la fecha de su publicación.

	atherosclerotic ischemia of lower limbs. Tylicki L, Nieweglowski T, Biedunkiewicz B, Chamienia A, Debska-Slizien A, Aleksandrowicz E, Lysiak-Szydłowska W, Rutkowski B.	
#	Estudio	Causal de exclusión
12	AJNR Am J Neuroradiol. 2003 May;24(5):996-1000. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. Andreula CF, Simonetti L, De Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M.	Existe revisión sistemática posterior disponible en el tema.
13	Vestn Oftalmol. 2000 Jan-Feb;116(2):20-2. [New prospects in the treatment of intraocular infection] [Article in Russian] Iuzhakov AM, Bykov VP, Ziurniaeva ID, Gogodze MG.	No señala que sea aleatorizado ni menciona método de asignación de pacientes a los grupos.
14	Stomatologiya (Mosk). 2000;79(2):20-1. [The effect of ozone on the microbiological characteristics of the oral fluid in patients with mandibular fractures][Article in Russian] Korotkikh NG, Lazutikov OV, Dmitriev VV.	Serie de casos.
15	Radiol Med (Torino). 1998 Jan-Feb;95(1-2):21-4. [Ozone therapy in lumbar sciatic pain][Article in Italian] D'Erme M, Scarchilli A, Artale AM, Pasquali Lasagni M.	Existe revisión sistemática posterior disponible en el tema.
16	Int Angiol. 1997 Dec;16(4):250-4. Treatment of severe Raynaud's syndrome by injection of autologous blood pretreated by heating, ozonation and exposure to ultraviolet light (H-O-U) therapy. Cooke ED, Pockley AG, Tucker AT, Kirby JD, Bolton AE.	Serie de casos.
17	Khirurgiya (Mosk). 1997;(3):36-41. [Ozone therapy of diffuse peritonitis in the early postoperative period][Article in Russian] Kudriavtsev EP, Miroshin SI, Semenov SV, Snigorenko AS, Sidorovich IA.	Serie de casos.
18	Langenbecks Arch Chir. 1995;380(3):144-8. Effects of ozone on how well split-thickness skin grafts according to Thiersch take in war wounds. Results of prospective study. Turcic J, Hancevic J, Antoljak T, Zic R, Alfirevic I.	Serie de casos. Ozono se aplicó en lesiones de miembros inferiores y como control se utilizó lesiones de miembros superiores
19	Angiologia. 1993 Jul-Aug;45(4):146-8. [Ozone therapy in the advanced stages of arteriosclerosis obliterans][Article in Spanish] Romero Valdes A, Menendez Cepero S, Gomez Moraleda M, Ley Pozo J.	No señala que sea aleatorizado ni menciona método de asignación a los grupos.
20	Klin Oczna. 1992 May-Jun;94(5-6):137-8. [Preliminary report on using therapeutic ozone in infectious conjunctivitis and keratitis and in corneal degeneration][Article in Polish] Gierek-Lapinska A, Antoszewski Z, Myga B, Skowron J.	Serie de casos.
21	Andreula CF, Simonetti L, De Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. AJNR Am J Neuroradiol. 2003 May;24(5):784-7.	Existe revisión sistemática posterior disponible en el tema.
22	Ecio del Pino, Eulalia; Rias Serrano, Maritza; Rodríguez del Río, Magalys; Garrido, María de los Angeles. Aspectos de la ozonoterapia en pacientes con neuropatía periférica epidémica. Rev. cuba. enferm;15(2):114-8, mayo-ago. 1999. tab.	Serie de casos.
23	Blood Coagul Fibrinolysis. 2004 Oct;15(7):619-22. Platelet function unaffected by ozonated autohaemotherapy in chronically haemodialysed patients. Tylicki L, Lizakowski S, Biedunkiewicz B, Skibowska A, Nieweglowski T, Chamienia A, Debska-Slizien A, Rutkowski B.	Ensayo cruzado, sin asignación aleatoria/cuasialeatoria.
24	Garduño Garduño, María Patricia; González Quijano, José Ignacio;	No señala que sea aleatorizado

	Vázquez de Lara, Luis Guillermo; Nájera García, Sergio; Huitzil Muñoz, Enrique. Efectos del agua ozonificada en la placa dentobacteriana. Rev. ADM;52(6):305-8, nov.-dic. 1995. tab.	ni menciona método de asignación de pacientes a los grupos.
#	Estudio	Causal de exclusión
25	Rodríguez M, Céspedes A, Tula L, González P, Martínez J, Santamaría P, Jiménez Gladis, Calcagno E. La ozonoterapia en la neuropatía epidémica forma óptica ¿Beneficio y riesgo? Rev. cuba. oftalmol;7(1/2):39-51, ene.-dic. 1994. tab.	Estudio cuasiexperimental (sin asignación aleatoria/cuasialeatoria de los participantes).
26	Biedunkiewicz B, Tylicki L, Nieweglowski T, Burakowski S, Rutkowski B. Clinical efficacy of ozonated autohemotherapy in hemodialyzed patients with intermittent claudication: an oxygen-controlled study. The International journal of artificial organs, 2004; 27(1):29-34	No señala que sea aleatorizado ni menciona método de asignación de pacientes a los grupos.
27	Luongo C, Sammartino A, Mascolo L, Campitiello F, Golino M, Luongo M. Advanced dressings and oxigen-ozone therapy to treat ulcer's in chronic obliterant peripheral artheriopatias (AOCP). 13th Conference of the European Wound Management Association	No se tuvo acceso al texto o al resumen.
28	Bocci V, Borrelli E, Valacchi G, Luzzi E. Quasi-total-body exposure to an oxygen-ozone mixture in a sauna cabin. European Journal of Applied Physiology & Occupational Physiology, 1999; 80 (6):549-554	Ensayo cruzado, sin asignación aleatoria/cuasialeatoria.
29	Garber GE, Cameron DW, Hawley-Foss N, Greenway D, Shannon ME. The use of ozone-treated blood in the therapy of HIV infection and immune disease: a pilot study of safety and efficacy. AIDS (London, England), 1991; 5 (8):981-4	Serie de casos.
30	Quelard B, Cordier ME, Regent MC, Tenette M. Comparative study to determine the relative efficiency of two types of treatment of decubitus ulcers of sacro and ischial tuberosities: Topical ozone treatment versus the traditional methods. Annales Medicales de Nancy et de L'Est, 1985. 24(OCT): 329-334	No se tuvo acceso al texto o al resumen.
31	Gomez M, Menendez S, Espinosa E, Caplan JA. Application of medicinal ozone/oxygen in patients with sickle cell anemia [abstract]. The National Sickle Cell Disease Program Annual Meeting Conference Proceedings; 1993 May, 51a	No se tuvo acceso al texto o al resumen.
32	Kraft K, Stenkamp E, Vetter H. Effect of Autohemotherapy with Ozone on Cardiovascular Risk Factors in Mildly Hypertensive Patients. Forschende Komplementärmedizin, 1995; 2(6):352	No se tuvo acceso al texto o al resumen.
33	Comparison of Conventional Treatment vs. Ozone for Occlusal Caries with Ozone Therapy (JDR Abstract) Johnson N, Johnson J, Domingo H, Lynch E. Journal of Dental Research, 2003; 82, Special Issue B June: B-354 (Abs 2755)	Existe revisión sistemática posterior disponible en el tema.
34	Effective Treatment of Occlusal Fissure Caries Using Ozone (JDR Abstract). Johnson N, Johnson J, Johnson K, Lynch E. Journal of Dental Research, 2003; 82, Special Issue B June: B-354 (Abs 2754)	Existe revisión sistemática posterior disponible en el tema.
35	Efficacy of Ozone to Reverse Occlusal Caries (JDR Abstract). Morrison R, Lynch E. Journal of Dental Research, 2003; 82 Special Issue B June: B-354 (Abs 2753)	Existe revisión sistemática posterior disponible en el tema.
36	Management of Primary Root Carious Lesions Using Ozone In Vivo (AADR Abstract Annual Meeting March 7-10 2001). Baysan A, Lynch E. Journal of Dental Research, 2001; 80, January 2001 Special Issue AADR Abstracts: 37 (Abs No 012)	Existe revisión sistemática posterior disponible en el tema.

37	Verrazzo G, Coppola L, Luongo C, Sammartino A, Giunta R, Grassia A, Ragone R, Tirelli A. Hyperbaric oxygen, oxygen-ozone therapy, and rheologic parameters of blood in patients with peripheral occlusive arterial disease. <i>Undersea Hyperb Med</i> 1995 Mar;22(1):17-22	Sólo aporta resultados intermedios (subrogantes)
----	---	--

VIII. REFERENCIAS

¹ Kurtzweil P. Ozone generators generate prison terms for couple. *FDA Consum* 1999;33(6):36-7. Available: http://www.fda.gov/fdac/departs/1999/699_irs.html

² Citado en: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment CCOHTA. Pre assessment, Topical Ozone Therapy for the Treatment of Diabetic Leg Ulcers. No. 8, Oct. 2002.

³ Council for International Organizations of Medical Sciences. Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals, Report of CIOMS Working Group IV. 1998

⁴ Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, et al. "Intraforaminal O(2)-O(3) versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: randomized controlled study." *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 May;26(5):996-1000. Department of Neuroradiology and Division of Neurology, Istituto Clinico Citta di Brescia, Italy.

⁵ Lo Giudice G, Valdi F, Gismondi M, Prosdocimo G, de Belvis V. Acute bilateral vitreo-retinal hemorrhages following oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Ophthalmol.* 2004 Jul;138(1):175-7.