



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Facultad de Ciencias de la Salud



El uso de la ozonoterapia como tratamiento complementario en el cáncer: una revisión bibliográfica

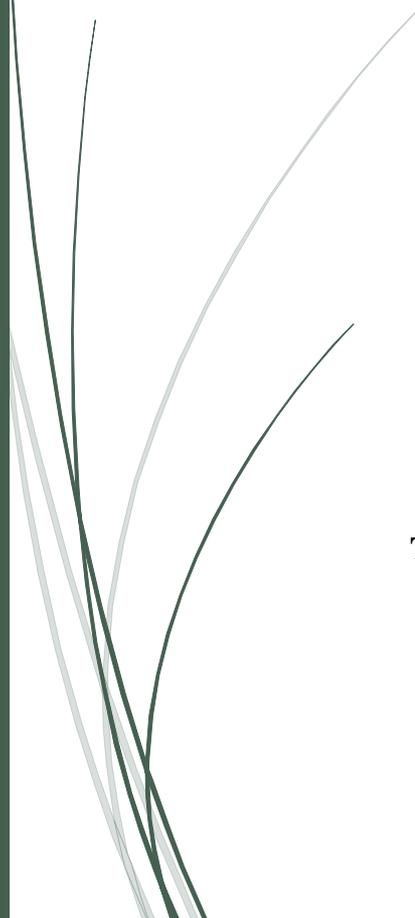
Trabajo de Fin de Grado en Enfermería (2017 – 2018)

Autora: Raquel Cerpa Pérez

Tutora: Daniela Celia Montesdeoca Ramírez

Universidad de Las Palmas de G.C.

Junio 2018



RESUMEN

La ozonoterapia (OT) es una terapia complementaria que se ha utilizado en el tratamiento de determinadas enfermedades, entre las que destaca en los últimos años el cáncer. Por ello, este trabajo pretende definir en qué consiste esta terapia, así como analizar los efectos que tiene la misma en pacientes con cáncer, principalmente aquellos sometidos a tratamientos quimioterápicos o radioterápicos. Se ha realizado una revisión bibliográfica con búsqueda electrónica exhaustiva en diferentes bases de datos durante un periodo de 6 meses.

Entre los diversos estudios encontrados, la mayoría coincide en que el ozono médico por sus propiedades y mecanismo de acción resulta beneficioso en pacientes con cáncer sometidos a algún tratamiento.

Los pacientes con radioterapia en el área de cabeza o cuello tienen riesgo de osteonecrosis de mandíbula, lo cual genera dolor, entre otras molestias. Como medida terapéutica, el ozono médico regenera el tejido y la mucosa bucal, que se relaciona a su vez con la capacidad de aportar mayor flujo sanguíneo a los tejidos, lo que se traduce en un mayor aporte de oxígeno. Esto se debe a que la capacidad revitalizante y oxigenadora del ozono hace frente a la hipoxia tumoral característica en estos procesos patológicos, junto al daño tisular que se produce en las zonas donde se aplica radioterapia. De igual manera, la osteonecrosis mandibular también puede ser producida por fármacos quimioterápicos en ciertas dosis.

Palabras clave: ozono médico, ozonoterapia, cáncer, radioterapia, sistema inmune, enfermería.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad en la que las células de nuestro cuerpo comienzan a dividirse sin control, pudiéndose diseminar a otros tejidos, dificultando el funcionamiento normal del organismo. Para ello, la medicina recurre a diferentes alternativas terapéuticas como la cirugía, quimioterapia y radioterapia, siendo estos los tres tratamientos oncológicos más conocidos. Sin embargo, estos procedimientos causan efectos secundarios en el paciente oncológico, como la osteonecrosis de mandíbula (ONM), caída del cabello, vómitos, cansancio, cambios de peso, entre otros. Para ello, la ozonoterapia (OT) puede constituir un tratamiento complementario eficaz, que puede favorecer al paciente sin riesgo alguno en la evolución de la enfermedad^[1-3].

La ozonoterapia utiliza el ozono médico como herramienta de trabajo, el cual se obtiene a través de un generador de ozono, donde se mezcla el ozono del medio ambiente a pequeñas dosis con oxígeno. Destacar que el motivo por el que la ozonoterapia no recurre al ozono ambiental directamente se debe a la alta toxicidad de este^[2-3].

Se recurre a esta terapia alternativa por su mecanismo de acción sobre el sistema inmunitario, ya que mejora la actividad celular antioxidante al lograr, con su aplicación, un reequilibrio del gradiente de óxido-reducción celular de manera directa, lo que favorece la eliminación de radicales libres y otras especies reactivas de oxígeno (ROS), que se encuentran en cantidades superiores a lo normal durante los procesos cancerígenos^[2-4].

Cabe señalar que, en condiciones fisiológicas, la formación y eliminación de ROS está estrictamente regulada por antioxidantes endógenos y neutralizadores de ROS con el objetivo de mantener la homeostasis y evitar los efectos nocivos del estrés oxidativo. Sin embargo, cuando el proceso de eliminación no se realiza correctamente, se produce una mayor acumulación de ROS, factor que conduce a cambios permanentes y perjudiciales, como muerte celular, carcinogénesis y fibrosis. Ante esta situación, el ozono médico es capaz de activar el factor nuclear 2 relacionado con el eritroide 2 (Nrf2), que, a su vez, implica la activación de los antioxidantes endógenos, como glutatión peroxidasa (GPx), catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD) y glutatión (GSH)^[5-6].

En relación al estrés oxidativo, la administración repetida de ozono médico, también conocida como acondicionamiento, a dosis no tóxicas, proporciona una adaptación de los tejidos al estrés oxidativo por inducción de enzimas, manteniendo un equilibrio redox, como el aumento de GSH y la disminución de la peroxidación lipídica^[7].

Además, el estrés oxidativo también se relaciona con otro de los beneficios de la OT, siendo este la capacidad oxigenadora, la cual permite la activación del metabolismo celular, lo que incluye reacciones de oxidación reducción. Esto permite generar a la célula la energía que necesita, combatiendo así el daño tisular a consecuencia de falta de oxigenación producida en procesos cancerígenos.

Asimismo, aporta efectos anti-inflamatorios, inmunomoduladores y revitalizantes que, junto a los demás beneficios explicados, estimula las defensas inmunológicas y promueve la recuperación de los usuarios. Por lo tanto, y en base a la evidencia científica, la ozonoterapia actúa como medida terapéutica complementaria en los pacientes oncológicos tratados con quimioterapia y/o radioterapia, al disminuir los efectos secundarios de estos tratamientos, así como de la propia patología, mejorando la calidad de vida, siendo este uno de los objetivos de la labor enfermera^[3-6].

Tal es así que, entre las complicaciones más relevantes de la radioterapia en tumores pélvicos se encuentra la prostatitis, cuya sintomatología más común es la hemorragia rectal, para la cual las insuflaciones de ozono rectal, unido a la aplicación tópica de aceite ozonizado, son dos terapias capaces de disminuir este tipo de hemorragia secundaria a la radioterapia en zona pélvica, como sucede en el cáncer de próstata^[8-9].

Asimismo, la radioterapia en el área de la cabeza y el cuello provoca numerosos efectos secundarios en el tejido de la cavidad oral, generando ulceración, mucosa necrótica, junto a la exposición del hueso necrótico, acompañado, en algunas ocasiones, de una ligera parestesia. Ante esto, la capacidad oxigenadora y antioxidante del ozono médico es efectiva para paliar estos efectos secundarios, ya que estimula la proliferación celular y la cicatrización de los tejidos blandos, paliando los síntomas, según estudios^[10-11].

Al igual que la radioterapia, los fármacos quimioterápicos generan ONM, siendo adecuado también el uso de ozono médico. Uno de los fármacos quimioterápicos que generan esta

alteración en la mucosa bucal son los bifosfanatos, conocidos en tratamientos de afecciones relacionadas con el cáncer, como en metástasis óseas asociadas a mieloma de mama, próstata o pulmón, junto con quimioterapia^[12-13].

El motivo por el que este fármaco genera la osteonecrosis mandibular se debe a los efectos del mismo, ya que los bifosfanatos disminuyen la capacidad de la respuesta inmune, junto al deterioro de la angiogénesis, es decir, de la función osteoclástica. Ante esto, el ozono activa la circulación sanguínea, aumenta los glóbulos rojos, mejora los procesos de diapédesis y fagocitosis, y estimula el sistema mononucleótico fagocítico, disminuyendo así la sintomatología^[13-14].

A esto se añade que, a nivel renal también los fármacos quimioterápicos por la susceptibilidad del riñón pueden generar efectos indeseados, como el metotrexato (Mtx) utilizado en muchas neoplasias malignas, pero con una toxicidad renal del 2%. Esto se debe a la precipitación de Mtx que se produce en los túbulos renales, junto a la disminución de la filtración glomerular, ocasionando un daño tisular. Esta situación genera un aumento del malondialdehído (MDA), es decir, la existencia de peroxidación lipídica, siendo esta una causa importante de destrucción y daño oxidativo de las membranas celulares. Para estos casos, el ozono médico estimula las actividades de las enzimas antioxidantes como el glutatión, regulando así el estado redox de la célula. Por ello, la ozonoterapia es una buena opción terapéutica, ya que tiene efectos protectores y antioxidantes ante la nefrotoxicidad causada por Mtx^[7].

De la misma manera, la doxorubicina (DOX) es un medicamento utilizado en una amplia gama de cánceres, que causa varios efectos tóxicos, siendo el más común la cardiotoxicidad, desgastando el músculo cardíaco y generando cardiopatía dilatada, así como insuficiencia cardíaca congestiva, entre otras anormalidades cardíacas que dependen de la dosis del tratamiento. Para ello, y según estudios realizados, el precondicionamiento con ozono médico disminuye los niveles de pro – BNP, indicador sérico de insuficiencia cardíaca, junto a la reducción de tenamfetamina, lo que explica el aumento significativo en las actividades de enzimas antioxidantes. Tal es así que, la ozonoterapia aumenta la supervivencia y disminuye los efectos indeseados del tratamiento quimioterápico a base de DOX^[15].

Otra de las consecuencias en los tratamientos anticancerígenos es la intoxicación farmacológica, la cual podemos observar en el cáncer de endometrio, cuya terapéutica puede

llegar a componerse de cirugía general con hormoterapia, poliquimioterapia y radioterapia. Esto produce efectos tóxicos e inmunosupresores, con un desequilibrio del sistema antioxidante, siendo el ozono médico una manera de reducir la toxicidad farmacológica, junto a modificar el nivel de protección antioxidante y normalizar la intensidad de la peroxidación lipídica. Cabe señalar que, en estos casos, es aconsejable el agua ozonizada por sus efectos antibacterianos, debido a que normaliza los valores de linfocitos CD16+, junto a los niveles séricos de las moléculas sCD38, sCD95, sHLA-I y sHLA-DR, cuyos valores aumentan en procesos tumorales^[16].

Desde la perspectiva enfermera es relevante identificar las necesidades del paciente para elaborar un plan de cuidados adecuado, con el objetivo de mejorar la calidad de vida, intentando disminuir y/o paliar la sintomatología característica del cáncer, así como, en caso de tratamiento, contrarrestar los efectos secundarios del mismo, tales como algunos de los explicados anteriormente^[1-3].

Con este trabajo se pretende a nivel general, conocer los beneficios de la ozonoterapia en pacientes con cáncer tratados con radioterapia y/o quimioterapia, con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

De forma específica, se pretende:

1. Conocer qué es el ozono médico.
2. Analizar cómo afecta la radioterapia y quimioterapia a los pacientes oncológicos.
3. Identificar los beneficios de la ozonoterapia en pacientes expuestos a radioterapia.
4. Describir los beneficios de la ozonoterapia en pacientes con fármacos quimioterápicos.
5. Comparar los diferentes efectos que ha producido el ozono médico en individuos con cáncer para conocer la recomendación de esta terapia no convencional.

2. METODOLOGÍA

La metodología escogida para la elaboración de este trabajo ha sido una revisión bibliográfica, realizando una búsqueda electrónica en diferentes bases de datos ofertadas por la ULPGC, siendo estas PubMed, Cinahl, LILACS, ProQuest, Science Direct, Scielo, Cuiden, Google Scholar, Cochrane, Scopus, y MedLine. Para ello, se emplearon las siguientes palabras clave o descriptores: “*medical ozone*”, “*ozonotherapy*”, “*cancer*”, “*radiotherapy*”,

“*immune system*”, con el conector booleano AND, tal como se muestra en la (Tabla 1). Sin embargo, los resultados en CUIDEN, Cochrane y Scopus fueron insuficientes para la revisión bibliográfica, debido a que los artículos encontrados en estas bases no se ajustaban a los objetivos de este trabajo.

Además, como parámetros de inclusión se tomó a revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, casos clínicos, revisiones bibliográficas, ensayos clínicos, estudios de cohorte, estudios descriptivos, publicados en inglés y/o español desde enero de 2013 a marzo de 2018, de libre acceso. Como parámetros de exclusión se descartó toda página web relacionadas con ozonoterapia con ausencia de autor, así como de artículos que sólo disponían de resumen.

Tabla 1: Estrategias de búsqueda según diferentes bases de datos

Bases de Datos	Estrategias de Búsqueda
Pub Med	Ozone therapy AND cancer. Medical ozone AND cancer
Cinahl	Ozone therapy AND cancer
LILACS	Ozone Therapy AND cancer
Google scholar	Ozonoterapia AND cáncer
Scielo	Ozone Therapy AND immune system
Science Direct	Ti (Ozone Therapy) AND cancer AND radiotherapy
Proquest	Ab (Medical ozone) AND cancer
Medline	Ozone Therapy AND cancer

La búsqueda electrónica fue una búsqueda avanzada, por lo que las palabras clave tenían que estar en el descriptor del asunto, resumen, o bien, en el título del documento. De esta manera, concreté mi búsqueda para escoger los artículos que mejor abordaban el tema a estudiar desde septiembre 2017 hasta marzo 2018, revisando de manera continua las bases de datos por si hubiera nuevos estudios sobre el tema escogido.

3. RESULTADOS

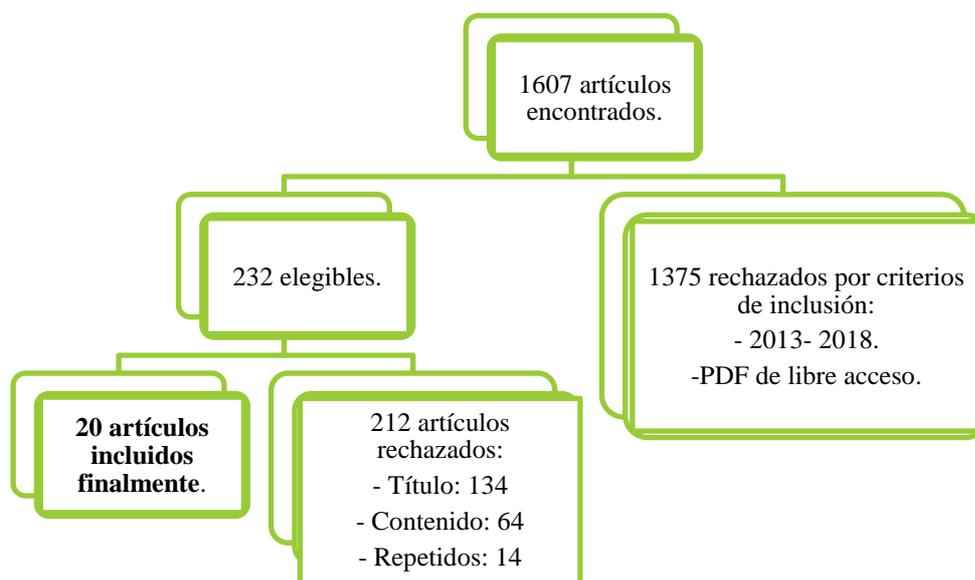
Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión, así como los diferentes filtros usados se han obtenido los siguientes resultados:

Tabla 2: Sistemática de búsqueda

Bases de datos	Nº de artículos encontrados	Nº de artículos seleccionados por seguimiento	Nº de artículos desestimados por contenido	Nº de artículos desestimados por estar duplicados	Total de artículos
PubMed	331	22	7	3	6
Cinahl	5	2	1	0	1
LILACS	9	4	3	0	1
SCIELO	2	1	0	0	1
GOOGLE SCHOLAR	599	165	32	4	5
PROQUEST	54	4	2	1	1
MEDLINE	177	24	15	5	1
Science Direct	430	10	4	1	4
TOTAL	1607	232	64	14	20

Finalmente, han sido seleccionados 20 artículos, tal como se detalla en la Figura 1.

Figura 1: Diagrama de flujo: estrategia de búsqueda en bases de datos



En la tabla 3 se detallan los artículos encontrados y seleccionados para la consecución del presente trabajo, utilizando criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)¹⁷, para la evaluación del nivel de evidencia y el grado de recomendación de los artículos seleccionados.

Tabla 3: Resumen de los artículos incluidos en el análisis de la revisión bibliográfica seleccionadas entre 2013 y 2018

Autores	Año	Título	Tipo de estudio	*NE/ **GR¹⁷	Muestra y características	Procedimiento desarrollado	Efectos obtenidos	Limitaciones a considerar y observaciones
Addison CL, Appleton A, Butterfield K, Kuchuk I, Mazzarello S ^[12] .	2013	Oral care and the use of bone-targeted agents in patients with metastatic cancers: A practical guide for dental surgeons and oncologists.	Revisión sistemática.	1+A	Revisión de datos publicados por PubMed para analizar la incidencia, factores de riesgo y posibles tratamiento ante la osteonecrosis de mandíbula en pacientes con cáncer que tienen algún tipo de tratamiento.	El bifosfanato es un tratamiento anti cancerígeno que por vía IV produce afectaciones orales en los pacientes, por lo que es recomendable un profilaxis antibióticas o el uso de terapias alternativas como la ozonoterapia para reducir su incidencia, teniendo en cuenta que hay un porcentaje a tener en cuenta que sufre ONM, de los cuales aproximadamente el 30% de los pacientes presentan dolor y hueso expuesto y un 50% adicional sufre dolor, inflamación gingival y secreción purulenta. En casos severos (alrededor del 20%), algunos pacientes pueden progresar a una fractura patológica de la mandíbula, formación de fístulas, necrosis ósea extendida prolongada y un proceso de infección en los tejidos blandos.	La terapia con ozono (O ₃) en el tratamiento de la necrosis ósea o en sitios de extracción durante y después de la cirugía oral en pacientes tratados con bisfosfonato puede estimular la proliferación celular y la cicatrización de los tejidos blandos y aliviar los síntomas. Sin embargo, varios informes de casos y pequeños estudios no controlados informaron la eficacia controvertida de la formulación de gas O ₃ además del convencional en el tratamiento de la ONM . Además, otros estudios demuestran que el O ₃ médico es eficaz ante la ONJ si se administra con antibioticoterapia (azitromicina).	Incidencia y factores de riesgo de la ONM, los datos actuales sobre la prevención y el tratamiento de la ONM son relativamente pobres y se basan principalmente en informes de casos, series de casos controlados, estudios retrospectivos y opiniones de expertos.
Cabezon A, Ceballos D, Clavo B, Fiuza D, Gutierrez D, Lopez L et al ^[8] .	2013	Long – Term Control of Refractory hemorrhagic radiation proctitis with ozone therapy.	Ensayo clínico aleatorizado.	1+B	17 pacientes con una edad media de 69 años, previamente irradiados por cáncer de próstata o uterino, que sufren HRP persistente o grave sin respuesta al tratamiento convencional.	Tratamiento ozonoterápico mediante aceite ozonizado junto insuflaciones rectales de gas durante 15 – 20 min. Se realizaron una media de 38 sesiones hasta observar una notable mejoría clínica.	Esta combinación de tratamiento ozonoterápico favoreció efectos beneficiosos en los pacientes, aun aquellos que tenían cáncer de grado 2, entre otros estadios más avanzados.	

*NE = nivel de evidencia. **GR = grado de recomendación.

Tabla 3: Resumen de los artículos incluidos en el análisis de la revisión bibliográfica seleccionadas entre 2013 y 2018

Autores	Año	Título	Tipo de estudio	*NE/ **GR ¹⁷	Muestra y características	Procedimiento desarrollado	Efectos obtenidos	Limitaciones a considerar y observaciones
Díaz J, Macías C, Menéndez S ^[5] .	2013	Efecto modulador de la ozonoterapia sobre la actividad del sistema inmune.	Revisión sistemática.	1+A	Búsqueda bibliográfica con la ayuda del Hospital General Docente Roberto Rodríguez Fernández (Cuba), Instituto de Hematología e Inmunología (Cuba) y Centro Prodanza (Cuba).	La ozonoterapia es una técnica interesante en el campo de aplicación de la medicina biológica. Existen evidencias experimentales que testifican su adecuada y segura aplicación en enfermedades inmunológicas. Por ello, en este artículo se realiza una exhaustiva búsqueda bibliográfica con la finalidad de describir las propiedades inmunomoduladoras de la ozonoterapia, al caracterizar los efectos biológicos del ozono sobre las células del sistema inmune.	El ozono médico tiene efectos beneficiarios en el sistema inmune, siendo además un fármaco analgésico y antiinflamatorio. Según investigaciones científicas la aplicación de ozono intraarticular, insuflación rectal, entre otros modos de administración, produce una mejoría en los pacientes con alteraciones inmunológicas, debido a las propiedades rejuvenecedoras, oxigenadora, etc; que aporta la ozonoterapia.	
Batinjan G, Filipovic I, Vuletic M, Rupic I ^[10] .	2014	The use in the prevention of osteoradionecrosis of the jaw.	Caso clínico.	1+A	Hombre de 55 años con carcinoma planocelular metastásico en el área del cuello lateral derecho. Se somete a radioterapia durante dos meses en cuello y zona de la cabeza afectada, lo cual le genera candidiasis y xerostomía grave, causándole un intenso dolor.	El paciente se somete a cirugía con un post tratamiento de ozono médico. Gracias a esto, las heridas cicatrizaron sin complicaciones, por lo que la ozonoterapia fue una alternativa eficaz.	Los autores recomiendan la necesidad sustancial de desarrollar un nuevo protocolo para la prevención y tratamiento de la ORN, en el que se incluya la ozonoterapia como tratamiento coadyuvante.	
Bette M, Heinis J, Höffken H, Kinscherf R, Küssner O, Mandic R et al ^[18] .	2014	Intraperitoneal Oxidative Stress in Rabbits with Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancer Induces Tumoricidal Immune Response That Is Adoptively Transferable.	Ensayo clínico.	1+B	40 conejos adultos con un peso entre 2 y 3 Kg. Se mantuvieron en jaulas a una temperatura entre 20° y 22° con una humedad al 60%. Estudio realizado de acuerdo a la ley Alemana de Protección Animal.	En la primera fase se indujo el tumor a los animales, el cual se midió diariamente. Una vez que alcanzaron un volumen por encima de 2500mm ³ , se dividieron en dos grupos a los conejos. Un grupo recibió terapia de ozono hasta que el tumor VX2 auricular disminuyó un 25% de su volumen. El otro grupo tuvo tratamiento simulado recibiendo anestesia y punción peritoneal. La segunda fase experimental consistió en intervención quirúrgica para análisis el desarrollo de las posibles metástasis.	El tumor disminuyó en los animales que recibieron tratamiento con O ₃ , mientras que los ratones con tratamiento simulado recibiendo anestesia y punción peritoneal, su tumor aumento de tamaño. Por lo tanto, el estrés oxidativo que aporta el tratamiento con ozono intraperitoneal es eficaz contra el carcinoma VX ₂ en conejo asociado a papiloma, produciendo una respuesta inmunológica oncolítica sostenible.	

*NE = nivel de evidencia. **GR = grado de recomendación.

Tabla 3: Resumen de los artículos incluidos en el análisis de la revisión bibliográfica seleccionadas entre 2013 y 2018

Autores	Año	Título	Tipo de estudio	*NE/ **GR ¹⁷	Muestra y características	Procedimiento desarrollado	Efectos obtenidos	Limitaciones a considerar y observaciones
Cañas J, Durán I, Panadés LE ^[11] .	2014	Radionecrosis de Laringe.	Caso clínico.	1+A	Paciente masculino de 57 años con antecedentes de alcoholismo e hipertensión, al que se le diagnostica de carcinoma epidermoide de laringe tras presentar disfonía, disfagia y aspiración de alimentos.	Se lleva a cabo radioterapia para tratar el carcinoma de laringe, terapia que le produce una necrosis laríngea. Para hacer frente a este efecto secundario se aplica tratamiento de medicina natural, siendo estos laser u ozonoterapia.	Con la ozonoterapia se produce un cierre total, egresándose al paciente con alimentación por vía natural. Además, se debe tener en cuenta que la irradiación de la cabeza y cuello puede producir una amplia gama de complicaciones orales.	
Delgado L, González MR, Hernández Y, Martínez G, Medina EA, Morejón, DA ^[15] .	2014	Ozone – oxidative preconditioning prevents doxorubicin – induced cardiotoxicity in sprague dawley rats.	Ensayo clínico aleatorizado.	1+B	Ratas Sprague-Dawley con un peso entre 250 – 300 granos obtenidos del centro nacional de producción de animales de laboratorio de Cuba.	Las ratas se distribuyeron aleatoriamente en los siguientes grupos de tratamiento: el grupo 1 se trató con 2 mg/kg intraperitoneal de DOX dos veces por semana durante 50 días; el grupo 2 se trató con 0,3 mg de mezcla de O ₃ /O ₂ a 50 µg/ml de ozono por 6 ml de O ₂ mediante insuflación rectal y luego se trató con DOX. El Grupo 3 se trató como el Grupo 2, pero solo con el oxígeno, y el Grupo 4 se trató primero con oxígeno, y luego con cloruro de sodio intraperitoneal como el grupo de control.	La terapia de ozono conserva la morfología del ventrículo izquierdo, que se acompaña de una reducción en los niveles séricos de pro-BNP. El mecanismo se asoció con un aumento significativo en las actividades de enzimas antioxidantes y una reducción en la oxidación de lípidos (aumento de la MDA) y proteínas.	Los resultados de este estudio requieren más investigaciones farmacológicas y toxicológicas en seres humanos.
Akyüz C, Aslaner A, Bastürk A, Cakir T, Celik B, Özer A et al ^[7] .	2015	Does intraperitoneal medical ozone preconditioning and treatment ameliorate the methotrexate induced nephrotoxicity in rats?	Ensayo clínico.	1+B	18 ratas Wistar albino macho que pesaban entre 250 – 300 gramos de laboratorio aprobados por el Comité Ético de Experimentación Animal de la Universidad de Akdeniz.	Se dividieron en 3 grupos. Un grupo de control que sólo recibió tratamiento de solución salina. Otro grupo al que le se administró Mtx junto a solución salina intraperitoneal durante 20 días. El otro grupo fue tratado con ozono médico junto a Mtx. A las semanas se sacrificaron para realizar análisis histopatológico del tejido renal, entre otras pruebas pertinentes.	Para prevenir la nefrotoxicidad secundaria a tratamientos con Mtx, la terapia de ozono con un número de dosis pertinentes genera un efecto protector contra la lesión renal generada por el Mtx. Las enzimas antioxidantes activadas por el ozono médico previnieron la peroxidación de lípidos y la infiltración de neutrófilos de los tejidos renales de la nefrotoxicidad inducida por Mtx en ratas. Además, el precondicionamiento y el tratamiento del ozono redujeron las citocinas plasmáticas y mejoraron los cambios histopatológicos del riñón causados por Mtx.	Es necesario hacer este tipo de estudio en humanos.

*NE = nivel de evidencia. **GR = grado de recomendación

Tabla 3: Resumen de los artículos incluidos en el análisis de la revisión bibliográfica seleccionadas entre 2013 y 2018

Autores	Año	Título	Tipo de estudio	**NE/ **GR¹⁷	Muestra y características	Procedimiento	Resultados obtenidos	Limitaciones a considerar y observaciones
Aydin T, Akcakaya A, Güneş A, İdin K, Hikmet A, Mayadagli A et al ^[2] .	2015	Medical Ozone and Radiotherapy in a Peritoneal, Ehrlich-Ascites, Tumor-cell Model.	Ensayo clínico.	1+B	60 ratones albinos suizos adultos machos que se dividieron en 6 grupos, a los que se inocula células de carcinoma de ascitis de Ehrlich por vía intraperitoneal.	Los animales se dividieron en 6 grupos. Unos fueron tratados con 2 concentraciones de ozono durante 10 días. Otro grupo se trató solo con radioterapia durante 5 días. EL resto de grupos fueron tratados tanto con radioterapia durante 5 días como con terapia de ozono durante 10 días de 10 mg/l de concentración, excepto un grupo que recibió 20mg/l. Por último el grupo de control recibió 1 ml de solución salina al 0,9%, se inocularon IP durante 10 días.	Hubo diferencias en cuanto a peso y circunferencia abdominal entre los diferentes grupos, lo que demostró que la terapia de ozono junto a la radioterapia medica aumenta la tasa de supervivencia, disminuyendo síntomas como es la ascitis y pérdida de apetito característico de este tipo de cáncer.	
Azuma K, Imagwa T, Itoh F, Kawamoto K, Kuroda K, Mori T et al ^[19] .	2015	The Safety and Anti-Tumor Effects of Ozonated Water in Vivo.	Ensayo clínico.	1+B	Ratones BALB hembras de 4 – 5 semanas a los que se prepararon para ser portadores de tumor colon.	Se dividieron en 4 grupos dependiendo de la vía de administración de ozono. Uno fue tratado por vía intraperitoneal, otro por vía subcutánea, y otro por vía IM. El grupo restante no obtuvo ningún tipo de tratamiento ante el cáncer de colon.	En el grupo 1 a quien se le administró ozono por vía intraperitoneal no se observaron anomalías en los órganos como ascitis, al igual que el grupo 3 con ozono IM. Por el contrario, el grupo al que se administró ozono de forma local (subcutánea) obtuvo anomalías subcutáneas. Sin embargo, en el grupo sin tratamiento, la tasa de crecimiento tumoral era mayor con respecto a los otros grupos.	La administración de agua ozonizada es un complemento o alternativa segura y potencialmente simple a los tratamientos antineoplásicos existentes. Sin embargo, es necesario seguir estudiando en este campo para ampliar los conocimientos.
Bermúdez EB ^[13] .	2015	Análisis de los diferentes protocolos terapéuticos en la osteonecrosis maxilar inducida por bifosfanatos.	Revisión sistemática – metanálisis.	1+A	Se examinaron diferentes variables, como la localización de ONM (mandíbula, maxilar o ambas arcadas), factores de riesgo de ONM (desencadenantes y contribuyentes), resolución de las lesiones de ONM y complicaciones posteriores (de las lesiones de ONM o a nivel sistémico).	Existen diferentes alternativas terapéuticas para el manejo de la ONM tales como tratamiento médico, tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo, tratamiento quirúrgico y medidas coadyuvantes (ozonoterapia). En base a ello, se presentan 7 protocolos que depende su eficacia del estadio en el que se encuentre el cáncer.	El Protocolo 3 es el que obtiene mayor porcentaje en la curación de las lesiones de ONM de forma global, especialmente en estadio 2. (Tratamiento conservador, seguimiento clínico y radiológico, tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo y medidas coadyuvantes.) En el Estadio 0, el que obtiene mayor porcentaje en la curación de las lesiones de ONM es el Protocolo 5 (Tratamiento conservador, seguimiento clínico y radiológico, tratamiento quirúrgico invasivo y medidas coadyuvantes.).	

**NE = nivel de evidencia. **GR = grado de recomendación*

Tabla 3: Resumen de los artículos incluidos en el análisis de la revisión bibliográfica seleccionadas entre 2013 y 2018

Autores	Año	Título	Tipo de estudio	**NE/ **GR ¹⁷	Muestra y características	Procedimiento	Efectos obtenidos	Limitaciones a considerar y observaciones
Ceballos D, Clavo B, García L, Fiuza D, Gutierrez D, Martínez G et al ^[9] .	2015	Ozone Therapy in the Management of Persistent Radiation-Induced Rectal Bleeding in Prostate Cancer Patients.	Estudio de cohortes.	2+B	Estudio a 12 pacientes previamente irradiados para cáncer de próstata con sangrado rectal del Hospital Universitario Doctor Negrín, revisando previamente estudios realizados anteriormente.	Insuflaciones rectales de ozono con concentraciones de 5ug/ml y 10 ug/ml, con un incremento posterior a 20 ug/ml y 30ug/ml. Se sometieron a esta terapia 3 veces a la semana, hasta mejoría clínica, pasando a 2 sesiones mensuales,. Al final en 8 de los pacientes se aplico aceite tópico ozonizado a una mezcla del 25%.	La necesidad de procesos endoscópicos y de transfusiones sanguíneas disminuyo notablemente tras tratar a los pacientes con sangrado rectal con ozonoterapia. Aún más, las insuflaciones rectales de O3 proporcionaron un efecto sistémico y local y la aplicación tópica de aceite ozonizado proporcionó un efecto local adicional.	La muestra del estudio es muy limitada, además de ser un estudio no controlado.
Vélez, M ^[20] .	2015	Terapia adyuvante con ozono en paciente con cáncer de páncreas metastásico.	Caso clínico.	1+A	Seguimiento a paciente de 50 años diagnóstico de cáncer de páncreas como tumor primario con metástasis a hígado, tratado con quimioterapia 40 junto a 27 sesiones de radioterapia.	De manera concomitante a la quimio y radioterapia el paciente recibió 157 sesiones de ozonoterapia. Se realiza seguimiento, estudiando evolución mediante controles.	Desde el punto de vista hematológico, hubo variaciones positivas en plaquetas leucocitos, hematocrito eritrocitos, etc; volviendo a valores más normales. Desde el punto de vista bioquímico, se estudiaron el glutamil transferasa y fosfatasa alcalina, enzimas que se alteran en procesos oncológicos. Tras las sesiones, el paciente presenta un deterioro a nivel físico y psicológico. Sin embargo, una vez que comenzó el tratamiento con ozono se aprecia una mejoría considerable en su calidad de vida y cuadro psico-somático.	La terapia de ozono en el cáncer no ha sido suficientemente documentada, sin embargo, con estudios, tales como este, afirman los beneficios que aporta el ozono médico, como la disminución de la alteración de la quimio y radioterapia.
Farooqui M, Hassali MA, Shatar AKA, Shafie AA, Farooqui MA, Saleem F et al ^[21] .	2016	Use of complementary and alternative medicines among Malaysian cancer patients: A descriptive study.	Estudio descriptivo.	2+B	393 pacientes con algún tipo de cáncer desde hace 6 meses como mínimo y sin una duración de tratamiento convencional mayor de 5 años.	Se hicieron dos estudios cualitativos en el que exploraban el comportamiento de los pacientes hacia el cáncer, las percepciones de la efectividad de terapias alternativas como la ozonoterapia y sus razones de uso desde sus creencias.	Alrededor del 46,1% de los pacientes afirmaron utilizar algún modo de terapia complementaria, especialmente mujeres adultas con cáncer de mama. Sin embargo, entre las diferentes CAM, los pacientes de este estudio recurrieron a suplementos dietéticos y vitamínicos, junto a hierbas medicinales. Las terapias medicina complementaria y alternativas se dividieron en categorías, siendo la ozonoterapia una terapia energética de la medicina según este estudio.	Ha sido un estudio realizado en Malasia, por lo que se necesitaría realizarlo en otros lugares y hospitales para hallazgos más contundentes.

*NE = nivel de evidencia. **GR = grado de recomendación.

Tabla 3: Resumen de los artículos incluidos en el análisis de la revisión bibliográfica seleccionadas entre 2013 y 2018

Autores	Año	Título	Tipo de estudio.	**NE/ **GR ¹⁷	Muestra y características	Procedimiento	Efectos obtenidos	Limitaciones a considerar y observaciones.
Goncalves FC, Lopez GS, Moraes B, Nascimento RD, Santos LM, Raldi FV ^[14] .	2016	Use of ozone therapy together to low power laser in osteonecrosis induced bisphosphonates.	Caso clínico	1+A	Paciente femenina 53 años con evolución a metástasis de cáncer de mama tratada con quimioterapia intravenosa.	Lesión bucal secundaria a los bifosfanatos intravenosos. Se le diagnosticó de osteonecrosis en la región premolar maxilar izquierda con pequeña exposición ósea. Ante esto, se aplica aceite ozonizado a una concentración de 30 mg/ml.	Clínicamente, tras dos semanas de tratamiento la paciente informa de una disminución del dolor. Además, tras tres meses con aceite ozonizado se observa una mejoría clínica con reparación ósea de la mandíbula.	
Cebeci O, Dillioglugil MO, Dillioglugil O, Keles ME, Ozkan L, Ozkan T et al ^[3] .	2017	Preventive effect of intravesical ozone supplementation on n – methyl.n-nitrosourea – induced non – muscle invasive bladder cancer in male rats.	Ensayo clínico aleatorizado.	1+A	Se usaron ratas Wistar-Albino macho (n = 51) que pesaban 200-250 g en nuestro experimento a las 7-8 semanas de edad.	Los animales se alojaron a una temperatura de 21 ± 2 ° C con un ciclo de luz oscura de 12 h. Las ratas se aleatorizaron en cuatro grupos: simulación, instilación con O ₃ solamente, mnu (inducir el cáncer) solo, o mnu + O ₃ .	Los oxidantes aumentan potencialmente en respuesta al O ₃ , lo cual se contrarresta por el aumento simultáneo de antioxidantes en el tejido vesical normal. Tal es así que, el grupo mnu + O ₃ tuvo un 28,1% menos de lesiones de alto grado y la carcinogénesis vesical se previno completamente en el 16,7% de las ratas de este grupo en comparación con el grupo de mnu solo. Es digno de mención que no se observó ningún efecto secundario después de la aplicación de O ₃ , aunque no fue estadísticamente significativo.	
Franzini M, Giustetto P, Iaffaioli V, Quagliariello V, Simonetti V ^[4] .	2017	Association of Ozone with 5-Fluorouracil and Cisplatin in Regulation of Human Colon Cancer Cell Viability: In Vitro Anti-Inflammatory Properties of Ozone in Colon Cancer Cells Exposed to Lipopolysaccharides	Estudio de cohortes.	2+B	Cultivo de células de cáncer de colon humano.	Tras horas de cultivo con crecimiento apropiado, se probaron diferentes soluciones: cisplatino, cisplatino y ozono, 5-FU y 5-FU con ozono. Las células con estas disoluciones se incubaron durante 24 horas en condiciones estándar. Posteriormente, se incubaron durante 4 horas a 37° e una solución de MTT.	Este estudio demuestra los efectos positivos del ozono asociado con los fármacos anticancerígenos comunes cisplatino y 5-FU, de modo que esta combinación aumenta la citotoxicidad celular de las células humanas de cáncer de colon. Además, el ozono se relaciona a la Nrf2, el cual disminuye el factor nuclear KAPPA b, siendo este el factor transcripcional más importante involucrado en varios procesos inflamatorios, así como el metabolismo del cáncer.	La limitación que encuentran estos autores es comparación crítica con los efectos biológicos del ozono en células no cancerosas.

*NE = nivel de evidencia. **GR = grado de recomendación

Tabla 3: Resumen de los artículos incluidos en el análisis de la revisión bibliográfica seleccionadas entre 2013 y 2018

Autores	Año	Título	Tipo de estudio	**NE/ **GR ¹⁷	Muestras y características	Procedimiento.	Efectos obtenidos	Limitaciones a considerar y observaciones
Kachalina E, Kontorschikova E, Novikov V, Yanchenko O ^[16] .	2017	The use of Ozonized Physiologic Saline in Gynecologic patients with Uterine Myoma and Endometrial Cancer in the Postsurgical Period.	Caso clínico.	1+A	100 mujeres tratadas en la clínica ginecológica del hospital clínico regional de Nizhny Novgorod con cáncer de endometrio o mioma uterino en estadio 1, fueron sometidas a cirugía radical.	Se dividieron en dos grupos; uno recibió terapia postquirúrgica, en cambio el otro grupo recibió la terapia estándar con 10 sesiones de infusión intravenosa de solución salina fisiológica ozonizada. Se realizaron analíticas, y otras pruebas con la finalidad de estudiar parámetros como antígenos CD3, CD4, para estudiar el inmunofenotipo.	La terapia estándar en pacientes con cáncer de endometrio y pacientes con mioma uterino no recibió cambios significativos en el repertorio de PBMC. En pacientes con cáncer de endometrio, la cantidad relativa de linfocitos CD16 + así como los niveles séricos de las moléculas sCD38, sCD95, sHLA-I y sHLA-DR bajaron a la normalidad (p <0.05) solo después del tratamiento con ozono pero no después del tratamiento estándar.	
Morry J, Ngamcherdtrakul W, Yantasee W ^[6] .	2017	Oxidative stress in cancer and fibrosis: Opportunity for therapeutic intervention with antioxidant compounds, enzymes, and nanoparticles.	Revisión sistemática.	1+A	Búsqueda bibliográfica de diferentes artículos de investigación.	El estrés oxidativo, principalmente contribuido por especies reactivas de oxígeno (ROS), ha sido implicado en la patogénesis de varias enfermedades. En este trabajo se revisan dos ejemplos principales; fibrosis y cáncer. Respecto al cáncer, los ROS son responsables de su inestabilidad genómica, resistencia a la apoptosis, proliferación y angiogénesis.	Las especies reactivas se categorizan ampliamente en 4 grupos: ROS, especies de nitrógeno reactivo (RNS), especies de azufre reactivo (RSS) y especies de cloruro reactivo (RCS), siendo las ROS los más abundantes. Aún más, las ROS tienen un papel destacado en la patogénesis de la fibrosis y el cáncer, debido al estrés oxidativo.	La acción del ozono hasta la fecha tiene resultados subóptimos.
Buyukpinarbaslili N, Dogan R, Eris AH, Hafiz AM, Kiziltan HS, Ozturan O et al ^[22] .	2018	Effectiveness of radiotherapy + oz one on tumoral tissue and survival in tongue cancer rat model.	Ensayo clínico aleatorizado.	1+A	36 ratas hembras a las que se inoculó un cáncer.	Se dividieron las ratas en 4 grupos. Uno no recibió tratamiento para el cáncer inducido. Otro recibió como tratamiento radioterapia. Un tercer grupo fue tratado con radioterapia junto a ozono. Por último, un grupo recibió solo terapia de ozono. A las 20 semanas aproximadamente se sacrifican las ratas, se extirpa la lengua la cual se tiñe con hematoxilina y eosina para evaluar cambios hispatológicos.	Tras estudiar hispatológicamente las lenguas de todas la ratas, se demostró que la radioterapia más la aplicación de ozono proporcionaban una mejoría histopatológica y una supervivencia prolongada en el modelo avanzado de rata con cáncer de lengua.	

*NE = nivel de evidencia. **GR = grado de recomendación.

4. DISCUSIÓN

En relación con el rigor científico del diseño de los estudios seleccionados en este trabajo, se ha utilizado la escala de clasificación jerárquica de la evidencia SIGN¹⁷ para la evaluación de la ozonoterapia como medida terapéutica complementaria en el campo de la oncología. El nivel de evidencia de la literatura encontrada se compone mayoritariamente de artículos con un nivel de evidencia alto (85%), como casos clínicos y revisiones sistemáticas. 11 de los 20 artículos tienen un grado de recomendación A. Sin embargo, el resto de artículos, como son estudios de cohortes, estudios descriptivos y ensayos clínicos aleatorizados, tienen una evidencia moderada (15%). Además, un 45% de los artículos escogidos lo conforma un grado de recomendación B.

En la medicina biológica es de gran interés el uso de la ozonoterapia como tratamiento complementario en la terapéutica del cáncer, sin embargo, existen controversias. Este tipo de terapias alternativas ha aumentado considerablemente en los últimos años entre los pacientes con cáncer, tal como afirma un estudio realizado en Malasia, con el que se llegó a la conclusión de la mejora en calidad de vida con el uso de tratamientos complementarios, siendo la OT una alternativa médica^[5,21].

Este beneficioso efecto terapéutico se debe a las propiedades que aporta el ozono, siendo destacable su capacidad oxigenadora y antioxidante que permite contrarrestar la hipoxia tumoral y el envejecimiento celular característico en procesos cancerígenos. Sin embargo, el ozono tiene un efecto paradójico, ya que, aún teniendo una acción antioxidante cuando su dosis es baja, es de los agentes más oxidantes a dosis altas. Por este motivo, muchos estudios coinciden en su adecuado uso siempre que las dosis sean correctas^[5].

La principal relación de la OT en el campo de la oncología, no es por el proceso del cáncer en sí, sino por la efectividad que tiene el ozono médico en paliar los efectos de la radioterapia y/o quimioterapia según investigaciones realizadas. La radioterapia en áreas de la cabeza y cuello puede dar lugar a ONM que, según diversos estudios, el ozono médico tendría efectos preventivos y terapéuticos sobre la misma. Tal es así que, un estudio realizado a un paciente con carcinoma planocelular metastásico en el cuello, fue sometido a radioterapia durante 8 semanas, lo que le generó candidiasis y lesiones en la mucosa bucal debidas a xerostomía grave. Ante esta situación, se recurrió a la ozonoterapia pre-operatoria como terapia de bio-

oxigenación, la cual tuvo resultados positivos sobre la cicatrización de las heridas bucales, lo que mantiene la hipótesis de que las propiedades del ozono médico permiten la curación de la mucosa por inducir la reparación de los tejidos y reducir el infiltrado inflamatorio. Sin embargo, hay estudios que afirman que en estadios iniciales es preferible manejar la ONM con enjuagues de clorexhidina, junto a antibioterapia y analgesia ^[10-14].

A esto se añade la radionecrosis de la laringe una secuela difícil de demostrar, y por lo tanto, menos conocida, pero a tener en cuenta según un estudio hecho en Cuba. Esto se apoya en que el sistema oral es muy susceptible a los efectos tóxicos directos e indirectos de la radioterapia, pudiendo no sólo generar ONM, sino llegar a afectar a la laringe^[11-12].

Asimismo, existen medicamentos quimioterápicos que, a ciertas dosis, generan también ONM, como son los RANKL y los bifosfanatos, especialmente los administrados por vía intravenosa. Ante esta consecuencia, la administración de aceite ozonizado, por su capacidad oxigenadora, detiene el proceso necrótico de la ONM. Además, la combinación de ozono médico con terapia láser, según un estudio realizado, es suficiente para detener dicha necrosis, debido a que se promueve los vasos vasculares más pequeños, junto a la bioestimulación local del tejido conectivo y óseo^[12-13].

Por el contrario, otro estudio revela que no hay informes sobre efectos directos del ozono en células tumorales in vivo, sino que se han estudiado efectos in vitro en ensayos clínicos experimentales, principalmente, con ratas. Además, afirma que la terapia con gas ozono puede llegar a ser una terapia con resultados tóxicos para el tracto respiratorio del pulmón, siendo peligroso y difícil de manejar en Oncología. Sin embargo, considera que el agua ozonizada es una terapia más segura. En contraposición, otros autores proponen insuflaciones de gas ozono, unido a la aplicación tópica de aceite ozonizado para evitar la hemorragia en prostatitis producida por radiación en tumores pélvicos. Según estos, la aplicación de ozono tópico unido a las insuflaciones rectales confiere efectos valiosos tras aumentar el flujo sanguíneo y la oxigenación en los tejidos hipóxicos. En cambio, propone una mayor evaluación en ensayos clínicos aleatorizados, aunque señalan que la ozonoterapia puede ofrecer un efecto beneficioso antiinflamatorio similar al que se consigue con el uso de corticoides^[8].

Esto se apoya en otros estudios, los cuales afirman que la hemorragia rectal y la inflamación de próstata siguen siendo uno de los efectos secundarios de la radioterapia más relevantes en

pacientes con cáncer de próstata (tumor pélvico) sobre los que actuar con ozono médico. De igual manera, otro estudio llevado a cabo en el Servicio de Oncología del Hospital Doctor Negrín afirma que el aceite ozonizado mejora clínicamente la situación, sin la aparición de efectos adversos. Tal es así que la OT redujo el número de transfusiones sanguíneas comunes ante la hemorragia rectal, ya que esta terapia complementaria mejora los parámetros hemorreológicos, además de inducir una beneficiosa respuesta inmune inflamatoria, tal como declaran otros estudios. Igualmente, la isquemia crónica, estrés oxidativo y la inflamación suelen estar presentes en los tejidos inducidos en tratamiento por radiación, siendo el ozono médico un tratamiento que puede modular estos factores, principalmente por su efecto antiinflamatorio^[4, 9].

Otro tejido susceptible al daño de ciertos fármacos quimioterápicos es el riñón, el cual es sensible al Mtx, medicamento quimioterápico citotóxico a nivel renal. En un estudio realizado se llegó a la conclusión de que el ozono tiene un efecto protector ante este tipo nefrotoxicidad, pero, para que surja dicho efecto es necesario el acondicionamiento de ozono médico, es decir, la aplicación repetida de O₃ con el fin de aumentar las enzimas antioxidantes, protegiendo al organismo contra los daños celulares causados por los radicales libres, así como mejorar los cambios histopatológicos del riñón causados por Mtx. Además, este estudio se basó en estudios previos realizados en los que se estudian los niveles de citosinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral, interleucinas, los cuales disminuyeron con acondicionamiento de ozono. Concretamente, la disminución de los niveles de MDA y el aumento de GSH en el tejido renal reveló que el acondicionamiento impedían que el riñón sufriera daño oxidativo^[7].

De la misma manera, otros estudios afirman que el acondicionamiento de ozono también es una medida eficaz para prevenir la cardiotoxicidad inducida por la Doxorubicina (DOX). Esto se debe a que, el ozono médico aumenta el número de enzimas antioxidantes y una reducción de macromoléculas oxidasas, evitando el aumento del péptido natriurético tipo B precursor de la cardiotoxicidad. Empero, este estudio refiere la necesidad de más investigaciones tanto farmacológicas como toxicológicas con el fin de determinar con más exactitud la eficacia clínica del ozono en intervenciones farmacológicas con DOX en seres humanos^[15].

Otra manera de aplicar la ozonoterapia es en forma de agua salina ozonizada, a la cual se recurre en ginecología para pacientes con mioma uterino y cáncer endometrial. En base a la evidencia científica, además de recurrir a la ozonoterapia para paliar los efectos secundarios de la quimioterapia o radioterapia, se puede utilizar como terapéutica post-operatoria en cánceres uterinos, con el objetivo de reducir el riesgo de intoxicación, modificar el nivel de protección antioxidante y normalizar la intensidad de la peroxidación lipídica y la inmunidad. Este hecho fue experimentado por Yanchenko y colaboradores quienes estudiaron la cantidad relativa de linfocitos CD 16+, entre otras moléculas, las cuales se mantuvieron en niveles normales tras tratamiento ozonoterápico, lo que explica el beneficio de esta terapia en el sistema inmunitario en pacientes con cáncer de endometrio y mioma uterino^[16].

Igualmente, otros estudios realizados consideran que, el agua ozonizada tiene efectos anti bacterianos siendo efectiva, por ejemplo, ante una peritonitis secundaria a tratamientos oncológicos, además de ser capaz de inhibir el crecimiento tumoral a través de la inducción de la necrosis de las mismas. Aún más, no se observaron efectos secundarios tras este tratamiento, lo que apoya las teorías propuestas, siendo el agua ozonizada una alternativa segura y útil en el tratamiento antitumoral, aunque sus resultados más significativos son a corto plazo^[19].

Entre las limitaciones y recomendaciones de los distintos autores revisados la ozonoterapia tiene efectos interesantes en pacientes con cáncer por las propiedades antioxidantes, revitalizadoras, oxigenadoras, entre otras que aporta. Por ello, se han llevado a cabo estudios para evaluar esta efectividad, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes sometidos a algún tipo de tratamiento. De manera general, la evidencia científica coincide en la disminución de secuelas y mejora de la sintomatología tras la aplicación de ozono médico a pequeñas dosis. Sin embargo, hay ciertas limitaciones en los estudios realizados como es la insuficiencia de pruebas, junto a la escasez de estudios en humanos, ya que mayoritariamente se han hecho experimentos en animales como ratas y/o conejos, que, aunque estos confirman la efectividad del ozono, sería aconsejable analizar los efectos de esta terapia in vivo. A esto se le añade que, es de importancia para la disciplina enfermera el conocimiento sobre esta novedosa medida terapéutica, por lo que sería interesante seguir investigando acerca de la ozonoterapia con el objetivo de conseguir que los pacientes con algún cáncer doten de una calidad de vida satisfactoria, siendo esta una de las finalidades de la labor enfermera. Por todo esto, sería necesario poner en marcha estudios más exhaustivos relacionados con la acción del

ozono médico en pacientes con cáncer que doten de resultados de mayor evidencia y grado de recomendación, con mayor duración y con menos limitaciones.

5. CONCLUSIONES

Respecto al objetivo general, la mayoría de la evidencia científica encontrada coincide en que la aplicación de ozono médico es una medida terapéutica adecuada para disminuir las secuelas que genera tratamientos como la radioterapia y/o quimioterapia, o incluso, en aquellos pacientes que se someten a intervenciones quirúrgicas para extirpar un tumor.

En cuanto a los objetivos específicos:

1. El ozono médico es una terapia médica que se ha utilizado en los últimos años para tratar diferentes patologías, entre las que se encuentra el cáncer. En oncología se recurre a la ozonoterapia por su mecanismo de acción que permite mejorar la clínica en aquellos sometidos a radioterapia o quimioterapia.
2. La radioterapia afecta a los tejidos locales, por lo que sesiones en área de cabeza y cuello, tienen el riesgo de generar úlceras gingivales e inflamación en la mucosa bucal. De igual manera, en zona pélvica tiene el peligro de producir hemorragia rectal y prostatitis. Asimismo, los quimioterápicos son agentes farmacológicos con numerosos efectos secundarios como la ONM, caída del cabello, cansancio y fatiga, que disminuye el bienestar de los usuarios, dificultando una positiva evolución clínica.
3. La conocida ONM secundaria a radioterapia se produce por la hipoxia tumoral que sufre el tejido bucal ante este tipo de tratamiento en áreas de la cabeza. Ante esta situación, la capacidad revitalizante, antioxidante, y principalmente la oxigenadora que aporta el ozono médico a la mucosa bucal aumenta el flujo sanguíneo, permitiendo la adecuada regeneración tisular. Igualmente, ante otras secuelas como la prostatitis, la OT es una terapia que combinada con el tratamiento oncológico permite mejorar la evolución clínica.
4. Los bifosfanatos tienen riesgo de generar necrosis en ciertos tejidos. Diversos estudios coinciden en recurrir a ozono médico en combinación con el fármaco quimioterápico para tratar el cáncer, sin producir secuelas, como la ONM.
5. Los tratamientos a los que se recurren para combatir al cáncer son inmunoterapias, que pueden producir efectos indeseados, los cuales disminuyen con la aplicación de la OT según la evidencia encontrada.

Se puede concluir de manera general que, la evidencia científica pone de manifiesto que la OT es adecuada para complementar los tratamientos anticancerígenos, con el objetivo de disminuir los efectos secundarios de éstos y, con ello, promover una calidad de vida satisfactoria. Sin embargo y según algunos investigadores, dadas las limitaciones encontradas, se requiere de estudios en humanos con el fin de asegurar la respuesta ante este tipo de terapia, de ahí la importancia de investigar la acción clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cámbara RL, Cámbara R, Valdés OF. Ozonoterapia. [Internet]. Libros en Red. 2017 mayo. [citado el 19/01/18]. Disponible en: URL: https://books.google.es/books?id=HIRHDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
2. Aydin T, Akcakaya A, Güneş A, İdin K, Hikmet A, Mayadagli A et al. Medical Ozone and Radiotherapy in a Peritoneal, Erlich-Ascites, Tumor-cell Model. *Alternative therapies in health and medicine*. [Internet]. 2015 abril [citado el 15/10/17]; 21(2): 24 - 29. Disponible en: URL: https://www.researchgate.net/profile/Kadir-Idin/publication/274009875_Medical_Ozone_and_Radiotherapy_in_a_Peritoneal_Erlich-Ascites_Tumor-cell_Model/links/551287cf0cf20bfdad51760b.pdf
3. Cebeci O, Dillioglugil MO, Dillioglugil O, Keles ME, Ozkan L, Ozkan T et al. Preventive Effect Of Intravesical Ozone Supplementation On *N*-Methyl-*N*-Nitrosourea-Induced Non- Muscle Invasive Bladder Cancer In Male Rats. J - Stage. [Internet]. 2017 [citado el 21/10/2017]; 66(3): 191–98. Disponible en: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5543239/>
4. Franzini M, Giustetto P, Iaffaioli V, Quagliariello V, Simonetti V. Association of ozone with 5-Fluorouracil and Cisplatin in regulation of human colon cancer cell viability: In vitro anti – inflammatory properties of ozone in colon cancer cells exposed to lipopolysaccharides. [Internet]. Italy: Hindawi; 2017 julio. [citado el 3/10/2017]. Disponible en: URL: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2017/7414083/>
5. Díaz J, Macías C, Menéndez S. Efecto modulador de la ozonoterapia sobre la actividad del sistema inmune. *Revi Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2013 [citado el 15/10/17]; 29(2). Disponible en: URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000200005
6. Morry J, Ngamcherdtrakul W, Yantasee W. Oxidative stress in cancer and fibrosis: Opportunity for therapeutic intervention with antioxidant compounds, enzymes, and nanoparticles. [Internet]. Elsevier; 2017 abril [citado el 15/10/2017]. 11:240 – 53. Disponible en: URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231716303421>
7. Akyüz C, Aslaner A, Bastürk A, Cakir T, Celik B, Özer A et al. Does intraperitoneal medical ozone preconditioning and treatment ameliorate the methotrexate induced nephrotoxicity in rats? *IJCEM: International Journal of Clinical & Experimental Medicine*. [Internet]. 2015 octubre [citado el 7/10/2017]; 8(8). PubMed PMID: 26550330; PubMed Central PMCID: PMC4613015. Disponible en: URL: https://www.researchgate.net/publication/282815817_Does_intraperitoneal_medical_ozone_preconditioning_and_treatment_ameliorate_the_methotrexate_induced_nephrotoxicity_in_rats
8. Cabezón A, Ceballos D, Clavo B, Fiuza D, Gutierrez D, Lopez L et al. Long – Term Control of refractory hemorrhagic radiation proctitis with ozone therapy. *JPSM: Journal Of pain and Symptom Management*. [Internet]. 2013 julio [citado el 7/ 10/ 2017]; 46(1): 106 – 12. Disponible en: URL: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-23102757>
9. Ceballos D, Clavo B, García L, Fiuza D, Gutierrez D, Martínez G et al. Ozone therapy in the management of persistent radiation – induced rectal bleeding in prostate cancer patients. [Internet]. 2015 agosto [citado el 7/10/2017]. doi: 10.1155/2015/480369. PubMed PMID: 26357522; PubMed Central PMCID: PMC4556325. Disponible en: URL:

https://pdfs.semanticscholar.org/f17d/c701b4fd7b616b2f99f00ce9c7d5f9dbac81.pdf?_ga=2.45366052.1899969631.1514333402-87659251.1506785504

10. Batinjan G, Filipovic I, Vuletic M, Rupic I. The use of ozone in the prevention of osteoradionecrosis of the jaw. *Saudi Med J: Saudi Medical Journal*. [Internet]. 2014 octubre [citado el 7/10/2017]; 35 (10):1260 – 63. PubMed PMID: 25316473; PubMed Central PMCID: PMC4362119. Disponible en: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4362119/pdf/SaudiMedJ-35-1260.pdf>
11. Cañas J, Durán, I, Panadés LE. Radionecrosis de Laringe. *Revista cubana otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*. [Internet]. 2014 [citado el 21/10/2017]; 2(1): 87–95. Disponible en: URL: <http://www.revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/40/129>
12. Addison CL, Appleton A, Butterfield K, Kuchuk I, Mazzarello S. Oral care and the use of bone-targeted agents in patients with metastatic cancers: A practical guide for dental surgeons and oncologists. *Journal of Bone Oncology*. [Internet]. 2013 [citado el 21/10/2017]; 2: 38–46. Disponible en: URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212137412000474?via%3Dihub>
13. Bermúdez EB. Análisis de los diferentes protocolos terapéuticos en la osteonecrosis maxilar inducida por bifosfanatos. [Internet]. Sevilla. 2015 [citado el 16/10/2017]. Disponible en: URL: https://idus.us.es/xmlui/bitstream/handle/11441/41233/TFM%2012_AN%C3%81LISIS%20DE%20LOS%20DIFERENTES%20PROTOCOLOS%20TERAP%C3%89UTICOS_%20Elena%20Beatriz%20Berm%C3%BAdez%20Bejarano.pdf?sequence=1&isAllowed=y
14. Goncalves FC, Lopez GS, Moraes B, Nascimento RD, Santos LM, Raldi FV. Use of ozone therapy together to low power laser in osteonecrosis induced bisphosphonates - Clinical case. *BDS: Brazilian Dental Science* [Internet]. 2016 [citado el 15/10/2017]; 19(1). Disponible en: URL: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-785286>
15. Delgado L, González MR, Hernández Y, Martínez G, Medina EA, Morejón, DA. Ozone-Oxidative Preconditioning Prevents Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in Sprague-Dawley Rats. *SQUMJ: Sultan Qaboos University Medical Journal*. [Internet]. 2014 [citado el 15/10/2017]; 14(3): 342 – 348. PubMed PMID: 25097769; PubMed Central PMCID: PMC4117659. Disponible en: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117659/>
16. Kachalina E, Kontorschikova E, Novikov V, Yanchenko O. The use of Ozonized Physiologic Saline in Gynecologic patients with Uterine Myoma and Endometrial Cancer in the Postsurgical Period. *ReOz: Revista Española de Ozonoterapia; AEPROMO*. [Internet]. 2017 [citado el 21/10/2017]; 7(1): 77 – 81. Disponible en: URL: <http://www.revistaespañoladeozonoterapia.es/index.php/reo/article/view/115/114>
17. Manterola C, Zavando D. Cómo interpretar los “Niveles de evidencia” en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chil Cir* [Internet]. 2009 Diciembre [citado el 29/01/2018]; 61(6): 582-95. Disponible en: URL: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262009000600017&lng=en&nrm=iso&tlng=en
18. Bette M, Heinis J, Höffken H, Kinscherf R, Küssner O, Mandic R et al. Intraperitoneal Oxidative Stress in Rabbits with Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancer Induces Tumoricidal Immune Response That Is Adoptively Transferable [Internet]. 2014 [citado el 2/01/2018]. Disponible en: URL: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/20/16/4289.full-text.pdf>
19. Azuma K, Imagwa T, Itoh F, Kawamoto K, Kuroda K, Mori T et al. The Safety and Anti-Tumor Effects of Ozonated Water in Vivo. *Int.J.Mol.Sci*. [Internet]. 2015 [citado el 7/10/2017]; 16: 25108 – 120. Disponible en: URL: <http://www.mdpi.com/1422-0067/16/10/25108/htm>
20. Vélez M. Terapia adyuvante con ozono en paciente con cáncer de páncreas metastásico. *Revista Española de Ozonoterapia*. [Internet]. 2015 [citado el 7/10/2017]; 5 (1). Disponible en: URL: <http://www.revistaespañoladeozonoterapia.es/index.php/reo/article/view/67>
21. Farooqui M, Hassali MA, Shatar AKA, Shafie AA, Farooqui MA, Saleem F et al. Use of complementary and alternative medicines among Malaysian cancer patients: A descriptive study. *JTCM: Journal of Traditional and Complementary Medicine*. [Internet]. 2016 octubre. [citado el 25/11/2017]; 6(4): 321 - 26. Disponible en: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2225411015000024>
22. Buyukpinarbaslili N, Dogan R, Eris AH, Hafiz AM, Kiziltan HS, Ozturan O et al. Effectiveness of radiotherapy and ozone on tumoral tissue and survival in tongue cancer rat model. *Auris Nasus Laryns*. [Internet]. 2018 febrero [citado el 12/03/2018]; 45 (1): 128 – 34. Disponible en: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0385814617302857>