



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



Trabajo Fin de Grado en Enfermería
Curso 2018/2019

La calidad de vida de los pacientes con
afecciones crónicas en tratamiento con
ozono: una revisión bibliográfica

Autor: Damián González Beltrán

Tutora: Josefa María Ramal López

En Las Palmas de Gran Canaria, a 30 de mayo de 2019

INDICE	Pág.
1. Introducción	1
1.1. Objetivo general	3
1.2. Objetivos específicos	3
2. Metodología	3
3. Resultados	6
4. Análisis y discusión	11
5. Conclusiones	18
Bibliografía	19

Mi agradecimiento hacia mi tutora por depositar su confianza en cada reto que me he propuesto y guiarme en el camino del buen quehacer enfermero; al equipo de la Unidad de Investigación y Dolor Crónico del Hospital Dr. Negrín por contagiarme la vena investigadora; al grupo de Farmacología Molecular y Traslacional-IUIBS por acoger a un enfermero en potencia y, sobre todo, a mi familia por brindarme de su apoyo incondicional a lo largo de estos años.

Gracias a todos a los que han hecho hoy de un enfermero en acción.

Resumen

Las enfermedades crónicas son afecciones de larga duración, con una progresión generalmente lenta que constituyen una gran fuente de complejidad para su gestión y abordaje por los sistemas sanitarios y para la sociedad. Frente a la resistencia de los tratamientos convencionales, la ozonoterapia considerada una tecnología sanitaria e incorporada en 2011 en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud español, está indicada como tratamiento complementario de síntomas y enfermedades inflamatorias crónicas. Este trabajo pretende analizar los fundamentos del uso del ozono como tratamiento en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con afecciones crónicas y los cuidados enfermeros asociados al tratamiento; para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica entre los meses de enero y abril de 2019. Los resultados obtenidos de los estudios publicados en los últimos 5 años demuestran la escasez de estudios existentes sobre sus efectos en la calidad de vida y en la aplicación de los cuidados enfermeros en ozonoterapia, todos ellos con escasa evidencia, lo que plantea la necesidad de nuevos estudios y ensayos clínicos con muestras amplias, que permitan evaluar la repercusión de esta terapia sobre la calidad de vida de las personas con distintos procesos crónicos de enfermedad.

Palabras claves: enfermedad crónica, ozonoterapia, calidad de vida, cuidados enfermeros.

1. Introducción

Las enfermedades crónicas se definen según la Organización Mundial de la Salud (OMS), como aquellas afecciones de larga duración y con una progresión generalmente lenta¹. Entre ellas se encuentran las enfermedades cardiovasculares, cánceres, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas, afecciones transmisibles, maternas, perinatales, nutricionales, y lesiones en general¹. Procesos crónicos que constituyen una gran fuente de complejidad en cuanto a su gestión y abordaje por los sistemas sanitarios y para la sociedad; y que deriva de los cambios en los estilos de vida de las personas (consumo nocivo de alcohol, inactividad física, consumo de sodio, tabaco, tensión arterial elevada, diabetes)², así como, del marcado envejecimiento de la población que presenta diversas pluripatologías y comorbilidades³.

Las enfermedades crónicas son las causantes de 41 millones de muertes en todo el mundo cada año y representan el 71% del total de las muertes globales¹. En España, este índice aumenta hasta el 91% del total de muertes, debido en mayor medida, a las enfermedades cardiovasculares², aunque la mayor prevalencia de procesos crónicos la sustentan las enfermedades músculo-esqueléticas (dolores de espalda, lumbar, ciática y hernia discal)³.

En Canarias, estas enfermedades se relacionan con la depresión, diabetes, cardiopatía isquémica y EPOC; de ellas, las dos primeras son las más prevalentes respecto a la media estatal, pero solo un 9% de la población entre 16 y más años las identifica como problemas de salud; en contraste, con el 30% de la población canaria que asocia la falta de salud con las enfermedades músculo-esqueléticas³. En relación con la prevalencia de enfermos crónicos en la Comunidad Canaria, es inferior (cuatro puntos porcentuales por debajo) al del conjunto de la población nacional³. Así, el 26,4% de las mujeres en Canarias tienen una o más patologías crónicas, más de cuatro puntos por encima, de la prevalencia registrada en hombres. Además, la población femenina tiene una mayor percepción de enfermedad crónica, tanto a nivel estatal, como autonómico, siendo esta percepción superior a doce puntos en Canarias³.

En la actualidad, numerosos procesos crónicos asociados con síntomas inflamatorios y un amplio grupo de enfermedades inflamatorias crónicas se revelan resistentes a los tratamientos convencionales⁴, y en ellos, los expertos indican como terapia complementaria la ozonoterapia⁴⁻⁷, es decir, la administración de un gas oxidante descubierto en 1.785 por el químico alemán Maritinus Van Marum, cuya aplicación en humanos se remonta a principios del siglo XIX, como tratamiento de gangrenas cutáneas en soldados alemanes⁸.

Esta terapia genera gran expectación entre los profesionales de la salud acerca de su funcionamiento, bajo coste, distintas vías de administración, efectos terapéuticos⁹ y la

sensación de bienestar percibida por los pacientes^{4,7,10,11} tras el tratamiento, considerando que son aspectos que influyen en su calidad de vida. A pesar de ello, también generó controversia por parte de algunas Consejerías sanitarias al considerarla una pseudociencia; de ahí, la aprobación de la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia, con el objeto de contrastar la evidencia científica existente, debido a la prohibición de esta terapia en la Comunidad Autónoma de Madrid en el año 2006. Esta declaración, se ha convertido a su vez, en el primer documento mundial elaborado por los distintos expertos en la materia, permitiendo, no solo la instauración nuevamente de la terapia en esta Comunidad, sino servir de documento estandarizado en el ámbito internacional, siendo Rusia, Cuba, España e Italia los países donde existe una regulación legal en relación con la aplicación asistencial de este tratamiento complementario⁹.

No obstante, en España no existen leyes, ni normas establecidas sobre ozonoterapia, por lo que son las Comunidades Autónomas las que desarrollan sus propias normativas sanitarias. En este caso, de manera genérica, se debe disponer de un profesional formado y con experiencia, emplear equipos de ozono médico autorizados por la Unión Europea, tener protocolos de actuación según las vías de administración, firmar el consentimiento informado médico-paciente, administración intradiscal de ozono en el ámbito quirúrgico o cirugía mayor ambulatoria, identificarla como terapia no convencional, disponer de oxígeno médico y practicar la terapia con total autonomía científica. En Canarias, se atiende a las normativas y recomendaciones publicadas por las asociaciones científicas⁹.

Desde 2011, esta terapia se engloba en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud de 15 Comunidades Autónomas y en 22 Unidades del Dolor Crónico¹². No está considerada una pseudociencia, ni tampoco un fármaco, no contemplada por el Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social, ni por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), quedando establecida como una tecnología sanitaria, remitida a estudio por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)⁹.

Durante la administración de esta terapia no convencional, son los profesionales de enfermería los que tienen a su cargo la aplicación de este gas por las distintas vías, el cuidado y la acomodación del paciente¹³, la preparación de los materiales para la ejecución de técnicas y procedimientos^{5,13} (infiltración de anestésicos, extracciones de sangre)⁵, control y monitorización de signos vitales^{5,13}, detección y alertas sobre posibles reacciones y complicaciones¹³, mostrar apoyo psicoemocional al paciente y su familia o realizar educación para la salud pre y post-terapia, entre otros⁵.

Las enfermeras que desarrollan su actividad en el entorno más próximo del paciente y su familia, parecen los profesionales idóneos para desarrollar investigación sobre la calidad de la vida de las personas a las que atiende, sobre todo, al constatarse el incremento progresivo en la prevalencia de las patologías crónicas, que desencadenan *per se* una disminución en su calidad de vida³.

Todo ello, dirige y justifica la realización de esta revisión bibliográfica, con el propósito de comprobar la evidencia existente en la literatura científica de los últimos 5 años, sobre la influencia del tratamiento con ozono en la calidad de vida de los pacientes con enfermedades crónicas y los cuidados enfermeros asociados.

1.1. Objetivo general

Fundamentar el uso del ozono como tratamiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes con afecciones crónicas.

1.2. Objetivos específicos

1. Describir el concepto de ozonoterapia.
2. Distinguir las enfermedades crónicas en las que está indicado el tratamiento con ozono.
3. Explicar los efectos del ozono aplicado como tratamiento.
4. Identificar las posibles complicaciones o efectos adversos de la terapia con ozono.
5. Mostrar el efecto del tratamiento con ozono sobre la calidad de vida.
6. Diseñar un protocolo de actuación sobre los cuidados enfermeros a pacientes en tratamiento con ozonoterapia.

2. Metodología

El diseño de este trabajo es el de una revisión bibliográfica de tipo narrativo. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica sistematizada en las distintas fuentes de información y bases de datos como PubMed, CINAHL, CUIDEN, Scopus, Web Of Science, Biblioteca Cochrane y bibliotecas electrónicas como SciELO, entre los meses de enero y abril de 2019. Los tesauros o palabras claves utilizados en la búsqueda fueron “*enfermedad crónica*”, “*ozonoterapia*”, “*atención de enfermería*”, “*calidad de vida*”. Los descriptores o palabras claves se emplearon tanto en español - según la terminología empleada de Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) – como en inglés - “*chronic disease*”, “*ozone therapy*”, “*nursing care*”, “*quality of life*”, según los Medical Subjects Heading [MeSH]-, en las bases de datos y/o bibliotecas electrónicas seleccionadas. Un ejemplo de las estrategias de

búsquedas empleadas en la base de datos PubMed se expone en la *figura 1*. Además, se realizó una búsqueda inversa de las referencias bibliográficas de las revisiones y artículos que fueron identificados en la sistemática de búsqueda (*tabla 1*). A los estudios seleccionados, tras la estrategia de búsqueda (*figura 4*), se les aplicó el nivel de evidencia (*figura 2*) y el grado de recomendación (*figura 3*) del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*¹⁴. Como criterios de inclusión se atendió a los estudios aplicados en humanos, con acceso al texto completo, de libre disposición, que respondían a las palabras claves, publicados entre enero de 2014 y febrero de 2019. Se incluyeron revisiones sistemáticas (con o sin metaanálisis), ensayos clínicos, estudios de casos, estudios observaciones y revisiones bibliográficas, publicados en español y/o inglés. Fueron excluidos los artículos que solo disponían de resumen, realizados en animales, libros y/o capítulos de libro.

```
Clinical Prediction Guides/Broad[filter] AND (("chronic disease"[MeSH Terms] OR ("chronic"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic disease"[All Fields]) AND (("ozone"[MeSH Terms] OR "ozone"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))) AND ("loattrfree full text"[sb] AND ("2014/01/01"[PDAT] : "2019/02/28"[PDAT]))

Clinical Prediction Guides/Broad[filter] AND (((("ozone"[MeSH Terms] OR "ozone"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND ("nursing"[Subheading] OR "nursing"[All Fields] OR ("nursing"[All Fields] AND "care"[All Fields]) OR "nursing care"[All Fields] OR "nursing care"[MeSH Terms] OR ("nursing"[All Fields] AND "care"[All Fields]))) AND ("loattrfree full text"[sb] AND ("2014/01/01"[PDAT] : "2019/02/28"[PDAT]))

Clinical Prediction Guides/Broad[filter] AND (("quality of life"[MeSH Terms] OR ("quality"[All Fields] AND "life"[All Fields]) OR "quality of life"[All Fields]) AND (("ozone"[MeSH Terms] OR "ozone"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))) AND ("loattrfree full text"[sb] AND ("2014/02/28"[PDAT] : "2019/02/28"[PDAT]))
```

Figura 1. Estrategias de búsqueda en PubMed.

NE	Interpretación
1++	Meta-análisis de alta calidad, RS de EC ó EC de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Meta-análisis bien realizados, RS de EC ó EC bien realizados con poco riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis, RS de EC ó EC con alto riesgo de sesgos
2++	RS de alta calidad de estudios cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con bajo riesgo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

Figura 2. Niveles de evidencia para estudios de tratamiento (SIGN)¹⁴.

Grados de recomendación	Interpretación
A	Al menos un metaanálisis, RS ó EC clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población blanco de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+
C	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+, directamente aplicable a la población blanco de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+

Figura 3. Grados de recomendación para estudios de tratamiento (SIGN)¹⁴.

BASES DE DATOS	Nº de artículos encontrados	Nº de artículos seleccionados por seguimiento	Nº de artículos desestimados por contenido	Nº de artículos desestimados por estas duplicados	Total
PubMed	13	3	6	---	10
Cinahl	2	---	---	2	---
Cuiden	1	---	---	---	1
Scopus	24	3	4	16	7
Web Of Science	25	1	1	22	3
Biblioteca Cochrane	7	---	---	7	---
SciELO	1	---	---	1	---
Total	73	7	11	48	21

Tabla 1. Sistemática de búsqueda.

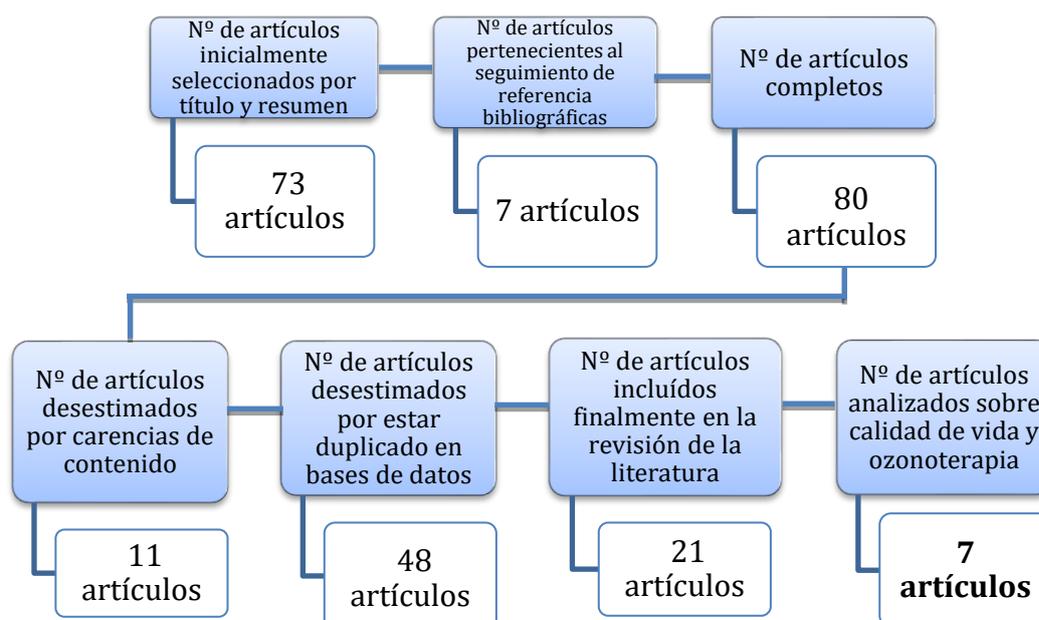


Figura 4. Diagrama de flujo: estrategia de búsqueda en bases de datos.

3. Resultados

ANÁLISIS DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE OZONOTERAPIA EN ENFERMEDADES CRÓNICAS – SELECCIONADOS ENTRE 2014 Y 2019								
Autores	Año	Título	Tipo de estudio	NE/GR	Muestra y características	Procedimiento desarrollado	Resultados obtenidos	Observaciones y limitaciones
Fitzpatrick E, Hollad OJ, Vanderlelie JJ ¹⁵	2018	Ozone therapy for treatment of chronic wounds: A systematic review	Revisión sistemática	1+A	9 ensayos en humanos de cualquier edad con heridas crónicas, quemaduras, diabetes, venosas o arteriales.	O ₃ en forma de gas, agua o aceite vs cuidados de heridas estándar o valores de referencia del grupo de intervención antes de que los participantes fueran sometidos a la terapia	Todos los ensayos mostraron una mejoría en la curación vs grupo control. El O ₃ muestra un potencial como terapia efectiva en el cuidado de heridas crónicas. Vías de administración: recipiente cerrado, sangre ozonizada, aplicación directa sobre la herida con un catéter o con aceite ozonizado. No se han llevado a cabo investigaciones sobre los efectos adversos del O ₂ -O ₃ y los aceites ozonizados. No se han determinado métodos y directrices específicas para la aplicación de O ₃ , ni directrices y recomendaciones de la terapia. No hay evidencia concluyente de que la terapia sea un tto. superior para las heridas crónicas vs tto. estándar.	Estudios en su mayoría de alto estándar y bajo sesgo. Cierta sesgo en la ocultación del tto. y en la secuenciación aleatoria de la muestra.
Nabi BN, Sedighinejad A, Miebolouk AR, Farzi F, Haghghi M, Atrkarroushan Z, et al. ¹⁶	2018	The Effectiveness of Ozone Therapy in Chronic Osteomyelitis: A Randomized Controlled Clinical Trial	Ensayo clínico controlado aleatorizado	1+B	n=60, 16-70 años osteomielitis por Staphylococcus aureus. Se divide en 2 grupos: -grupo caso: ozono + antibióticos. -grupo control: vancomicina.	5-80 µg-ml de O ₃ , a 1 L/min. La terapia de O ₃ se realizó a una concentración de 30 µg-ml de 3 formas: formación de bolsas autohemoterapia e inyección intraósea y lavado del área con una solución salina ozonizada. Seguimiento de todos los pacientes durante 6 meses.	El número de sujetos recuperados del grupo de O ₃ fue mayor que el grupo control (86,66% frente a 73,33%). Ninguno de los pacientes desarrolló ninguna complicación durante el estudio. La terapia de O ₃ podría inducir efectos positivos en la osteomielitis crónica, ya que la VSG disminuyó significativamente después de la intervención. La efectividad del O ₃ como opción terapéutica no se asocia con mejores resultados clínicos, incluida la tasa y el tiempo de recuperación.	Se trata de un diseño centro único. El tamaño de la muestra era limitado. Se restringió la evaluación de los marcadores inflamatorios y resultados. Corta duración del seguimiento de efectos.
Viebahn-Hänsler R, León OS, Fahmy Z ⁶	2016	Ozone in Medicine: Clinical Evaluation and Evidence Classification of the Systemic Ozone Applications, Major Autohemotherapy and Rectal Insufflation, According to the Requirements for Evidence-Based Medic	Revisión sistemática	1+B	Estudios clínicos y estudios de casos. - Para AHTM, n=21(2 ECA, 10 EC, 2 No EC, 3 CC, 4 reportes de casos). - Para IR, n=13 (2 ECA, 4 EC, 6 No EC, 1 reporte de casos).	Autohemoterapia de ozono mayor (AHTM) e insuflación rectal (IR) o una combinación de ambos. Los efectos adversos y reacciones se buscarán sin ninguna limitación de tiempo en cuanto a contenido.	- AHMT: Mejora en los parámetros clínicos y/o sustancias de referencia (estado antioxidante o estrés oxidativo). No se produjeron reacciones adversas. Alto nivel de eficacia y seguridad del método en todos los estudios. Los pacientes no reciben ozonoterapia hasta que los tratamientos convencionales ya no son tolerados o los resultados están ausentes o son insatisfactorios; generalmente indicadas en enfermedades vasculares inflamatorias, trastornos circulatorios arteriales, hepatitis crónica, inflamación crónica, deficiencia inmunológica). - IR: Mejora en los parámetros clínicos y/o sustancias de referencia (estado antioxidante o estrés oxidativo). Pocas reacciones adversas (irritaciones leves de flatulencia transitoria). Alto nivel de eficacia y seguridad del método. Se recomienda dosis ≤25 µg-ml para las enfermedades inflamatorias crónicas. Es un método de bajo riesgo, efectivo, seguro y simple.	
Izadi M, Jafari NJ, Hossein MS, Saafaat O ¹⁷	2017	Therapeutic effects of ozone in patients with diabetic foot ulcers: Review of the literature	Revisión sistemática	1-	Estudios de ensayos controlados y aleatorizados de pacientes adultos con diabetes tipo 1 o 2 y úlceras activas en miembros inferiores.	Ozonoterapia vs otras intervenciones (antibióticos, agentes tópicos o cuidados convencionales).	Mejoró el control glucémico. Las aplicaciones repetidas de O ₃ pueden contribuir al control de la diabetes y sus complicaciones. El O ₃ normalizó los niveles de peróxidos orgánicos y activó las enzimas antioxidantes. Resulta más efectiva en términos de colonización. Puede inhibir las infecciones y ayudar al tto. antimicrobiano durante la infección. Se cree que los efectos en la cicatrización de las heridas se deben a la reducción de la infección bacteriana, el aumento del suministro de O ₂ al área de la herida. El aceite no mostró un efecto específico sobre la neoangiogénesis en el proceso de cicatrización en quemaduras de 2º grado.	

Costa T, Linhares D, Ribeiro M, Nieves N ¹⁸	2018	Ozone therapy for low back pain. A systematic review	Revisión sistemática	2++ C	n=7(2 artículos O ₃ vs esteroide; 2 artículos O ₃ vs esteroides vs esteroides solo; 1 artículo O ₃ vs placebo; 1 artículo O ₃ vs microdissectomía; 1 artículo O ₃ vs reeducación global postural (GPR) vs GPR	Se identificaron 2 grupos: - Grupo experimental: terapia con ozono. - Grupo control: otra intervención.	La mayoría mostraron mejores resultados en el dolor. 1 artículo mostró efectos en el estado funcional con ozono vs otro tto. Diferentes protocolos fueron utilizados en cada estudio (concentraciones, vías de administración, métodos de evaluación de resultados). Solo 2 estudios informan sobre las complicaciones de esta terapia. Los efectos secundarios más genéricos son: insomnio, picor, pápulas alrededor del punto de infiltración, gastritis, mareos, taquicardia y sofocos.	No seguimiento y gestión después del tto. y cegamiento en la asignación aleatoria de la muestra. Falta de estandarización de las técnicas y metodologías de evaluación. No se realizó una evaluación cuantitativa, ni sesgo de publicación, ni evaluación de calidad.
Tang WJ, Jiang L, Wang Y, Kuang ZM ¹⁹	2017	Ozone therapy induced sinus arrest in a hypertensive patient with chronic kidney disease: A case report	Informe de caso	3D	Mujer, 54 años con AP: HTA, diabetes e IRC. Se confirma hiperpotasemia, y se detecta que la paciente recibió AHTM para tratar la HTA y la DM durante 9 días.	El método de tratamiento descrito incluyó 100 ml de sangre ozonizada (se desconocía la dosis) en una proporción de 1:1. Luego, la combinación se inyectó directamente por vía intravenosa.	La AHTM puede agravar la insuficiencia renal e inducir un aumento de potasio sérico en pacientes con IRC. Por lo tanto, se considera que la causa de la hiperpotasemia fue la ozonoterapia, ya que no tomó ningún medicamento que influyera en el K sérico, y presentaba una deformidad de los glóbulos rojos, siendo este última, más frecuente en personas con diabetes e IRC.	
Kindelán LM, Cordies BJ, Miranda MJ ²⁰	2016	Buenas prácticas clínicas de enfermería en la aplicación de ozonoterapia en pacientes con afecciones crónicas	Diseño descriptivo transversal	3D	n=120, con patologías crónicas (glaucoma, queratitis, artritis, artrosis, hernia discal, lumbalgia, ciatalgia, lesión del nervio radial y ciático, accidente vascular encefálico, hemiplejías, neuropatía diabética y periférica).	Se aplicó ozono diario durante 15 días, mediante insuflación rectal (200 cm ³ en adultos, a 3 L/min y 100 V), con un número total medio entre 11-15 sesiones.	Las afecciones crónicas más frecuentes, fueron las músculo-esqueléticas (artrosis y hernia discal). Los síntomas disminuyeron en la mayoría de los pacientes, al lograr una mejoría en 90 pacientes con enfermedades músculo-esqueléticas, y 3 pacientes empeoraron sus afecciones. La terapia fue considerada como eficaz en 108 pacientes, y 12 como mala. Se obtuvo un nivel de satisfacción elevado por parte de los pacientes, mejorando su problema de salud y permitiendo una mayor incorporación a la sociedad.	Se utilizaron instrumentos de medición no estandarizados ni validados.
Apuzzo D, Giotti C, Pasqualetti P, Ferrazza P, Soldati P, Zucco GM ²¹	2014	An observational retrospective/horizontal study to compare oxygen-ozone therapy and/or global postural re-education in complicated chronic low back pain	Diseño observacional retrospectivo/horizontal	3D	n=546, hernia de disco, protrusión discal lumbar y sacro y dolor. Se asignaron 2 grupos: GPR o GPR + O ₂ -O ₃ , O ₂ -O ₃ . El estado funcional y la discapacidad se evaluaron con la escala RL-p y VAS.	Infiltraciones intramusculares O ₂ -O ₃ bilaterales (15 ml) inyectadas en el sitio de la lesión del disco de abordaje paravertebral, 12 veces al mes y 10 sesiones de mantenimiento. La mediana del seguimiento fue de 2,4 años.	La intensidad del dolor es menor en el grupo O ₂ -O ₃ (con o sin GPR), solo GPR. El tipo de tratamiento no marcó un efecto marcado. El GPR tuvo una eficacia inferior durante el tto., siendo el único que no mostró una disminución de su seguimiento a largo plazo. La reducción del dolor después del final del tto. ocurrió solo en el grupo más joven (< 40 años). Los efectos de la terapia en ambos grupos, solo se confirmó en pacientes que no se habían beneficiado de tratamientos previos. La incidencia de efectos adversos fue bajo. Estos fueron: insomnio, picazón, pápulas en el punto de infiltración, gastritis, mareos, taquicardia, sofocos y neuralgia del trigémino. La recurrencia de síntomas en los primeros 6 meses postto. fue mayor en el grupo solo de GPR	El 41% de los cuestionarios no se realizaron.
Di Mauro R, Cantarella G, Bernardini R, Di Rosa M, Barbagallo I, Distefano A, et al. ¹⁰	2019	The Biochemical and Pharmacological Properties of Ozone: The Smell of Protection in Acute and Chronic Diseases	Revisión narrativa y opinión de expertos	4D	Artículos que describen los efectos farmacológicos del ozono en diferentes órganos y condiciones clínicas.	---	Estos efectos del ozono se describen en las enfermedades pulmonares, SNC, enfermedades de la piel y enfermedades cardiovasculares.	

Bradidy N, Izadi M, Sureda A, Jonaidi-Jafari N, Banki A, Nabavi SF, et al. ²²	2018	Therapeutic relevance of ozone therapy in degenerative diseases: Focus on diabetes and spinal pain	Revisión narrativa y opinión de expertos	4D	Artículos sobre los efectos de la ozonoterapia en relación con el estrés oxidativo crónico de la diabetes y dolor espinal.	Administración indirecta: inserción en el espacio intersomático de O ₂ -O ₃ (3-10 ml a 30µg-ml). Administración directa: una o más inyecciones en los músculos paravertebrales.	- Diabetes: aumento de los niveles de antioxidantes endógenos e inducción de enzimas antioxidantes, aumento de la síntesis de proteínas, liberación de NO, equilibrio NO/O ₂ en el endotelio, mantener la sangre normal, atenuar la liberación de citoquinas inflamatorias, reducción de la incidencia de isquemia crónica de MMI, pie diabético y enfermedades arteriales. - Dolor espinal: ampliación en diversas enfermedades ortopédicas (tendinitis, la poliartritis aguda y crónica, enfermedad de Morton, y las enfermedades dolorosas agudas y crónicas que afectan a las articulaciones).	
Luongo A, Brigida AL, Mascolo L, Gaudino G ²³	2017	Possible Therapeutic Effects of Ozone Mixture on Hypoxia in Tumor Development	Revisión narrativa y opinión de expertos	4D	---	Inyección subcutánea, intramuscular, intradiscal, intraarticular, intraforaminal, parental (intraperitoneal, intrapleural, intravenosa), rectal e intravaginal. Uso de aceites ozonizados y ungüentos. Las técnicas subcutáneas e intramusculares implican 60 ml de gas. La vía intravenosa está contraindicada.	La IR muestra una serie de beneficios vs AHTM: aumento de la oxigenación de la vena porta → mejora de la desintoxicación hepática; mantenimiento de oxigenación y pH de la mucosa intestinal; reducción de los efectos gastrointestinales de los quimioterápicos; aumento de la barrera epitelial de la mucosa intestinal; reducción de citoquinas y expresión de caspasas; contrasta la prostatitis y el sangrado rectal, en pacientes con cáncer de próstata tratados con quimioterapia. Dosis de 180 ml (3 insuflaciones de 60 ml) a 90 µg / ml durante 4 veces a la semana. El agua ozonizada, en pacientes en tt.quimioterápico, está recomendado para la prevención de las úlceras bucales. También se ha demostrado su utilidad en la reducción del tamaño del tumor. No se ha descrito ningún efecto adverso respecto a la administración del agua ozonizada.	
Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA ²⁴	2017	Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility.	Revisión narrativa y opinión de expertos	4D	Revisión desde 1980 hasta 2017, sobre la terapia de O ₃ , vías de administración y mecanismo de acción.	AHTM, AHTM _M , intradiscal, paravertebral, rectal, nasal, tubárica, oral, vaginal, vesical, pleural, peritoneal, cutánea (cámara o bolsa).	Mecanismos de acción: capacidad antioxidante, modulador vascular y hematológico, inactivación de patógenos, activación del sistema inmune. Indicaciones: enfermedades cardiovasculares, tejido subcutáneo, vascular periférica, neurológica, cabeza, cuello, ortopédica, gastrointestinal, genitourinario.	
Borrelli E, Alexandre A, Iliakis E, Alexandre A, Bocci V ⁸	2015	Disc Herniation and Knee Arthritis as Chronic Oxidative Stress Diseases: The Therapeutic Role of Oxygen Ozone Therapy	Revisión narrativa y opinión de expertos	4D	Revisión sobre el ozono en hernia de disco y artritis de rodilla.	Principales vías de administración en la hernia discal y artritis de rodilla: la vía intradiscal e intraarticular.	- Hernia discal: Eficaz, vía intradiscal (3-10 ml a 20-30 µg-ml de O ₃) o paravertebral. Aumento de efectos beneficiosos (activación del sistema antinociceptivo y acción antiinflamatoria). Probablemente destrucción del crecimiento de los nervios del anillo fibroso, con la reducción del dolor. Otros efectos: mejor oxigenación, corrección de la acidosis local, desaparición de la estasis venosa y linfática, efecto analgésico. - Artritis de rodilla: No hay estudios experimentales sobre el mecanismo de acción del O ₃ y existe variabilidad en las vías de administración, volumen y concentración.	Son obligatorios la realización de grandes estudios experimentales y clínicos sobre el efecto del ozono.
Borrelli E, Bocci V ⁷	2015	The Use of Ozone in Medicine	Revisión narrativa y opinión de expertos	4D	---	---	O ₃ 2 veces por semana, aumentando cada semana hasta 10-35 µg-ml, los pacientes informarán de una sensación de bienestar. El 85% de los pacientes refieren un aumento de la sensación de bienestar y energía. El mínimo de duración de la terapia es de 6 meses; en el 10º mes, se reduce la sintomatología y mejora el estado de rendimiento. Es efectivo en las enfermedades inflamatorias crónicas, generando un estrés oxidativo leve, mejorando el sistema inmunológico, con efectos a largo plazo, y coste bajo. El O ₃ en las enfermedades ortopédicas induce un gran alivio. Los efectos secundarios son muy raros, notificando lipotimia si se administra demasiado rápido por vía intradiscal.	

Tabla 2. Análisis de estudios de investigación sobre ozonoterapia en enfermedades crónicas – seleccionados entre 2014 y 2019.

ANÁLISIS DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE CALIDAD DE VIDA EN OZONOTERAPIA – SELECCIONADOS ENTRE 2014 Y 2019

Autores	Año	Título	Tipo de estudio	NE/GR	Muestra y características	Procedimiento desarrollado	Resultados obtenidos	Observaciones y limitaciones
Lopes de Jesus CC, Dos Santos FC, de Jesus LMOB, Monteiro I, Sant'Ana MSSC, Trevisani VFM ²⁵ .	2017	Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	1+B	n=98, 60-85 años, osteoartritis de rodilla, dolor en rodilla. 2 grupos de tratamiento: 63 en O ₃ (OZ) y 35 el placebo (PBO).	- Grupo OZ recibieron una inyección intraarticular de O ₃ (20µg-ml). - Grupo PBO, una inyección intraarticular de 10 ml, 1 vez a la semana durante 8 semanas. Como instrumentos de evaluación: VAS, índice de Lequense, prueba TUG, SF-36, índice WOMAC y medida del dolor geriátrico.	Reducción del dolor en pacientes tratados con O ₃ poco después del inicio de la intervención. En la 8ª semana mayor proporción de pacientes con un bajo dolor o incomodidad en la función articular. A largo plazo, la reducción fue en ambos grupos, más significativa en el OZ. Reducción del tiempo para la actividad (< 10") en ambos grupos. Reducción de la intensidad del dolor en ambos grupos; el grupo OZ presentó puntuación más baja. El grupo OZ mantuvo mejores resultados a partir de la 4ª semana y en la semana 16ª después de tratamiento, en relación con la actividad física. También mejores resultados en la calidad de vida (estado de salud y aspectos sociales)	Hubo más pacientes en el grupo de OZ que en el de PBO. Falta de control de imagen para evaluar el impacto de tratamiento en su evolución. Más investigación en pacientes con osteoartritis de rodilla durante mayor tiempo.
Liu J, Zhang P, Tian J, Li L, Li J, Tian JH, et al. ²⁶	2015	Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes	Revisión sistemática	1-	n=3, ensayos clínicos controlados y aleatorizados, independientemente del estado de publicación o idioma, en adultos > 18 años, con DM tipo 1 o 2, con una úlcera activa de etiología neuropática, neuroisquémica o isquémica	- O ₃ vs O ₃ simulado con o sin intervenciones concomitantes (antibióticos, agentes tópicos o atención habitual), siempre que tto. concomitante se haya utilizado en ambos grupos - O ₃ vs otra intervención utilizada para promover la cicatrización (antibióticos, agentes tópicos o atención habitual). - O ₃ combinado con tto. concomitante y cualquier intervención utilizada para la cicatrización.	2 comparaciones principales de tratamiento: (ozonoterapia vs antibióticos) y (ozonoterapia + atención habitual vs terapia simulada + terapia habitual). No hubo diferencia entre los 2 grupos. La ozonoterapia se asoció a una mayor reducción en el área de la úlcera con los antibióticos en la primera intervención. En las otras, no hay evidencia de una diferencia entre los grupos de tratamiento y la reducción del área de la úlcera. Solo hubo menor hospitalización en el grupo de ozono vs tratamiento con antibióticos (diferencia de 8 días). No se observaron efectos adversos en la primera intervención; en la 2ª se notificó osteomielitis, fiebre, infección, congestión pulmonar; y en la última no considera que ningún efecto adverso haya sido causado por la propia intervención No se informaron en resultados de la calidad de vida del paciente, mediante las medidas con un cuestionario genérico estandarizado (EQ-5D, SF-36, SF-12 o SF-6). Se observó una amputación en 1 participante del grupo control de la 2ª intervención.	No descripción de los métodos de asignación al azar y ocultamiento. Riesgo de sesgo incierto. La muestra no fue grande y la duración de seguimiento fue corta. La calidad de las pruebas fue baja. Pocos estudios de investigación, escasez de resultados. La calidad general de la evidencia de los ensayos fue baja.
Hu B, Zheng J, Liu Q, Yang Y, Zhang Y ²⁷	2018	The effect and safety of ozone autohemotherapy combined with pharmacological therapy in postherpetic neuralgia	Ensayo clínico aleatorizado	2+C	n=98 con neuralgia postherpética y dolor severo durante > 1 mes, > 18 años, EVA> 4, capacidad para comunicarse en el idioma y en el seguimiento de las instrucciones. 2 grupos de terapia: farmacológica y AHTM.	-Terapia farmacológica durante 2 semanas. -AHTM. 200 ml de sangre de la vena cubital, concentración de O ₃ de 30 µg-ml, incubándose 40 ml de O ₃ en 200 ml de sangre durante 3-5 minutos, y se transfundió en 15 minutos, 3 veces por semana, durante 2 meses. Uso de cuestionarios: VAS, MPQ, PGIC, WHOQOL-BREF.	Las puntuaciones de los cuestionarios evaluados a los pacientes en el grupo de la autohemoterapia con ozono mejoraron significativamente en el VAS, MPQ, PGIC y WHOQOL-BREF (este último mejor puntuación el grupo de ozonoterapia, tanto antes del tratamiento incluso 3 meses después), en la reducción del 50 % del valor inicial después de la terapia vs grupo de terapia farmacológica. Se observan náuseas, vómitos, mareos, somnolencias, palpitaciones, opresión torácica, sangrado, infección y alergia, en ambos grupos después del tratamiento.	
Totolici IP, Pascu M, Poroch V, Mosoiu D ²⁸	2017	The Impact of Ozone Therapy on Antioxidant Status and Quality of	Diseño experimental, prospectivo	2+C	n=10 con enfermedades crónicas avanzadas (cáncer de colon, pulmón,	5 grupos de 2 pacientes, los cuales uno de ellos recibió ozonoterapia y otro placebo durante un periodo de 3	En relación con la calidad de vida de cada uno de los grupos de tratamiento: -Grupo 1: incremento progresivo de la percepción de la calidad de vida (más pronunciado en pacientes oncológicos). -Grupo 2: percepción global de un ligero aumento en la calidad de vida.	Para confirmar los datos del presente estudio, se necesita aplicar dicha confirmación en muestras de pacientes más

		Life in Palliative Care-Exploratory Study	y caso-control		próstata, mama EPOC, demencia vascular y tipo Alzheimer, antecedentes de IAM, hemiplejía izquierda a causa de ACV, enfermedad arterial periférica).	semanas. Para la monitorización/medición de los efectos, se empleó cuestionarios de medición de calidad de vida en pacientes paliativos (EORTC-QLQ-PAL)	-Grupo 3: ascenso de la curva en la mejora de la percepción global en la calidad de vida de los pacientes oncológicos y una curva de satisfacción en pacientes neurológicos. -Grupo 4: incremento progresivo de la percepción de la calidad de vida del paciente fue notificado. -Grupo 5: este grupo de pacientes mostraron el mismo patrón de curva de percepción global de mejora de la calidad de vida que el grupo 1. En general hubo un incremento de la calidad de vida después de la ozonoterapia, evidente en todos los grupos, incluido en el grupo de placebo, así como una reducción del dolor en los grupos 1 y 2.	amplias.
Borrelli E, Bocci V ²⁹	2014	Oxygen Ozone Therapy in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Integrative Approach	Diseño analítico, caso control, observacional	2+C	n=50 con EPOC moderado/grave, exfumadores, sin exacerbaciones en las 4 semanas previas al estudio y bajo tto. farmacológico regular. Esta muestra se dividió en 2 grupos: grupo A (oxigenoterapia con O ₂ + AHTM, 2 veces por semana durante 5 semanas, luego un único tto. durante 10 semanas) y grupo B (tto. estándar con broncodilatadores y corticoides inhalados)	AHTM, con 225 ml de sangre en una botella de vidrio estéril, al que se le agregaron 25 ml de citrato de sodio. Se añadió 20 µg-ml de O ₃ , en el que fue ascendiendo hasta 40 a partir del 5ºtto, y se mezcla con la sangre autóloga durante 5 minutos. Transfusión en 10-20 minutos, 2 veces a la semana, siendo solo uno en las 10 sesiones restantes. Como instrumentos de evaluación: prueba de función pulmonar, 6MWT, escala de disnea de Borg, cuestionario respiratorio St. George.	En el grupo A hubo un aumento en la prueba de caminata de 6 minutos y una disminución del grado de disnea (6MWT) después del 6MWT, y en el impacto de la actividad. Los pacientes informaron una mejora de sus condiciones generales, particularmente en mayor eficiencia, concentración mental y memoria. En un 3% de la muestra se observó enrojecimiento facial temporal. No es sorprendente que haya sido una mejora significativa en la calidad de vida del paciente y la tolerancia al ejercicio, debido a una disminución significativa del grado de disnea. Los propios pacientes estaban entusiasmados con su mejor calidad de vida. La mejora progresiva de la homeostasis redox aparece como factores críticos que justifican la mejora de la calidad de vida. De hecho, los pacientes se refieren a sentirse mucho mejor después de recibir las primeras 7-12 infusiones, es decir, de 1.575 a 2.700 ml de sangre ozonizada.	Importancia de verificar estos datos preliminares en un amplio ensayo clínico.
Izadi M, Bozorgi M, Sadat M, Khalili N, Jonaidi-Jafari N ³⁰	2018	Health-related quality of life in patients with chronic wounds before and after treatment with medical ozone	Diseño transversal	3D	n=86 con heridas crónicas. La edad media era de 58,91 años, 69,8% eran hombres, 91,9% tenía diabetes, 50% en tto. con insulina	Terapia local, AHTM y autohemoterapia menor y soluciones de aceite de O ₃ . Se empleó 2 cuestionarios de calidad de vida: Cardiff Wound Impact y SF-36.	La media de calidad de vida general informada por los pacientes fue de 6,2 y la satisfacción media de 6,02 (cuestionarios Cardiff). La calidad de vida física y mental fue 39,12 y 44,37 (cuestionario SF-36). El nº de sesiones de O ₃ fue el predictor más fuerte de la calidad de vida para ambos cuestionarios, seguido de la capacidad para vivir independientemente. La administración local + sistémica se asoció a una mejor calidad de vida. Los pacientes que solo recibieron tto.local tenían una mejor calidad de vida.	Único estudio que evalúa la calidad de vida en pacientes con O ₃ . Pequeño tamaño muestral y su relación entre las variables.
Ortiz M, De Barutell C, Domingo F ¹¹	2016	Ozonoterapia en el tratamiento de la fibromialgia	Revisión narrativa y opinión de expertos	4D	Revisión de artículos sobre la fisiopatología y los diferentes tratamientos de la fibromialgia.	Autohemoterapia menor, 3 días alternos durante 1 semana.	Aumento de serotonina, sistema enzimático oxidante y microcirculación → incremento de la oxigenación en la placa motora, producción de endorfinas y sensación de bienestar. Efectos adversos: meteorismo transitorio y estreñimiento. 20 sesiones → mejoría en la salud (parámetros emocionales, de bienestar y disminución en la percepción de negativa). La ozonoterapia mejora la calidad de vida de pacientes con fibromialgia, tras reducir el dolor, fatiga y estado de ánimo negativo, e incrementar el bienestar emocional.	

Tabla 3. Análisis de estudios de investigación sobre calidad de vida en ozonoterapia – seleccionados entre 2014 y 2019.

4. Análisis y discusión

La ozonoterapia como tratamiento, consiste en la administración por diferentes vías, de un gas denominado ozono (O_3), formado por tres átomos de oxígeno (O_2), considerado el tercer agente más oxidante tras el flúor y el persulfato^{4,8}. Se administra a partir del O_2 puro utilizado en equipos de ozono autorizados, en concentraciones inferiores a un 5% del gas total^{4,5}. Presenta una solubilidad 10 veces mayor que el O_2 y una vida media que depende de la temperatura ambiental, de forma que a mayor temperatura menor vida media, y viceversa⁴.

Entre las distintas vías de administración, la más utilizada es la vía sistémica^{4,5}, por generar altos efectos beneficiosos⁴, aplicada en un número amplio de enfermedades y condiciones¹³ y por la posible combinación con otras vías de administración como la denominada autohemoterapia mayor (AHTM) o vía intavenosa^{4,6,13,24}, en la que un volumen concreto de sangre venosa periférica expuesta a O_2 - O_3 es reintroducido en la persona por la misma vía⁴. A nivel sistémico también se encuentra la autohemoterapia menor (AHTM) o vía intramuscular^{4,23,24} y la insuflación rectal (IR)^{4,5,23,24} siendo esta última, la que menor coste genera y mayor confort proporciona en los pacientes⁵. Otras vías de administración son la vía tópica^{4,5} (nasal, tubal, oral, intravesical, cutánea^{4,24}, auricular, uretral, dental, rectal⁴, vaginal^{4,23,24}), parenteral^{4,5,23} (intravenosa, subcutánea, intraarticular, intralesional^{4,23}, intramuscular, periarticular, miofascial, intraforaminal⁴, intraperitoneal, intrapleural, intadiscal^{4,23,24}, paravertebral²⁴). También se utilizan aceites ozonizados y ungüentos^{4,23} a partir de la ozonización de agua bidestilada y aceites vegetales. Existen dos vías contraindicadas para su uso, la vía inhalatoria, por su elevada toxicidad traqueobronquial⁴, y la vía intraarterial por el alto riesgo de embolia que genera^{4,23}.

En relación con el tratamiento del ozono y sus indicaciones, son escasos los estudios de revisiones sistemáticas^{6,15,17,18,26} y ensayos clínicos^{16,22,25} que concreten su aplicación a determinadas patologías, existe diversidad de criterios en relación con las vías de administración del ozono y su aplicación, siendo descritos mayoritariamente en revisiones narrativas y opiniones de expertos^{8,10,11,19,22,24} y estudios observacionales^{20,21,28-30}. En la *tabla 4*, se recogen los procesos patológicos crónicos en los que están indicados, de ellos, destacar el uso del ozono en procesos o síntomas inflamatorios crónicos, tales como la patología músculo-esqueléticas^{4,5,8,11,13,16,18,20,21,22,24,25,27,28}.

Enfermedades pulmonares	EPOC ^{6,28,29} , empiema pleural, enfisema, asma, fibrosis pulmonar idiopática, SDRA ⁴ .
Enfermedades neurológicas	dolor de cabeza y cuello ^{10,24} , funciones cognitivas y estado de ánimo ¹⁰ , esclerosis múltiple ^{6,24} , isquemia cerebral inducida por radiación ²⁴ , accidente cerebrovascular ^{4,13,20,29} , Parkinson ⁶ , Alzheimer ^{4,6,28} y demencias ⁴ , hemiplejía ²⁸ , neuropatía diabética ^{13,20} y periférica ^{20,29} , disfunciones del nervio óptico, retinitis pigmentosa, glaucoma primario de ángulo abierto ⁴ , neuralgia posherpética ^{4,27} .
Enfermedades cutáneas	quemaduras ^{4,15} , úlceras por presión ^{4,5,10} , úlcera de pie diabético ^{4,15,17,24,26,30} , úlceras venosas o arteriales ¹⁵ , heridas tórpidas ^{4,10,13,24} , úlcera de buruli ²⁴ , fístulas, lesiones por radiodermatitis ¹⁰ , psoriasis, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis atópica ⁴ .
Enfermedades cardiocirculatorias	enfermedad coronaria ^{10,24} , insuficiencia cardíaca congestiva ^{6,10} , infarto de miocardio ^{4,10,24,28} , hipertensión arterial ¹⁹ , arteriosclerosis, hiperhomocisteinemia ⁴ , trastornos circulatorios arteriales ⁶ .
Enfermedades músculo-esqueléticas	Osteomielitis ^{4,16} , poliartritis crónica, enfermedad de Morton ²² , tendinitis ^{5,22} , disco de hernia discal ^{8,20,21,24} , osteoartritis de columna y articulación ^{8,24} , primer grado de espondilolistesis y espondilólisis ²⁴ , fibromialgia ^{4,5,11} , lumbalgia ^{18,20} , cialgia, lesión del nervios radial y ciático ²⁰ , artrosis ^{24,28} , artritis, fascitis o dolores miofasciales ⁵ , enfermedades reumáticas, osteoartrosis ⁴ de rodilla ²⁵ y columna vertebral ^{4,27} .
Cánceres	colon, pulmón, próstata, mama avanzados ²⁸ , metástasis ⁴ .
Enfermedades vasculares periféricas	ateromatosis ocluyente ¹³ , enfermedad arterial periférica ^{4,6,12,13,22,24,28} , enfermedades vasculares inflamatorias ⁶ .
Enfermedades de cabeza y cuello	tumores de cabeza y cuello, síndrome vestibulo-coclear ^{4,24} , pérdida auditiva neurosensorial ^{13,24} , degeneración macular relacionada con la edad ^{4,6,24} , glaucoma, queratitis ²⁰ , retinopatía, infecciones crónicas y recurrentes de la cavidad oral ⁴ .
Enfermedades gastrointestinales	hepatitis A ¹³ , B ^{4,13,24} y C ^{4,13} , crónica ⁶ , cirrosis hepática, úlceras del tracto gastrointestinal ²⁴ , enfermedad de Crohn ^{4,13} , colitis bacteriana y ulcerativa, abscesos anales y rectales con fístulas ¹³ , nefropatías ⁴ .
Enfermedades genitourinarias	cistitis crónica, complicaciones renales secundaria a hepatitis, cistitis con hematuria inducida por radiación, infección del tracto urinario ²⁴ , infecciones crónicas rectales y vaginales ⁴ .

Tabla 4. Indicación de la ozonoterapia por grupo de patologías crónicas. Elaboración propia.

En relación con los efectos del ozono, la literatura recoge unos efectos que identifica como beneficiosos entre los que destacan:

- Ligero estrés oxidativo con un aumento de enzimas antioxidantes**^{4,5,7,11,17,22,24,28} cuando es utilizado a dosis bajas. Dada su alta solubilidad en medio acuoso^{4,24}, y su capacidad antioxidante⁴, reacciona con los ácidos grasos insaturados (PUFA) presentes en el plasma^{4,24}, creándose varios radicales como, anión superóxido (O₂⁻), monóxido de nitrógeno (NO), y los radicales hidroxilos y peróxidos⁴, como el H₂O₂, es decir, especies reactivas de oxígeno (ROS). Tras la ozonización de PUFA se forman los productos de ozonización lipídica (LOPS). Debido a este estrés oxidativo moderado, generará una serie enzimas antioxidantes, entre otros, superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx), glutatión transferasa (GST), catalasa (CAT)^{4,24}. En las enfermedades inflamatorias crónicas, las vías de administración que generan mejores sustancias antioxidantes tras su aplicación son la AHTM y la IR⁷. En pacientes con diabetes se ha observado un equilibrio de la acción oxidante-antioxidante^{17,22}. A partir de la 2ª semana de tratamiento en

pacientes oncológicos avanzados en tratamiento con IR²⁸, también se detecta un incremento notable. Este efecto también se identifica en pacientes con fibromialgia¹¹.

2. **Incremento de la proliferación celular en heridas crónicas**^{4,10,15,17,26}. Este efecto aparece en su uso en pacientes con úlceras diabéticas^{17,26}, quemaduras¹⁷ y en lesiones cutáneas por radiodermatitis¹⁰. La principal vía de administración es la tópica, mediante agua^{15,17}, aceite^{10,15,17} y sangre ozonizados, o recipiente cerrado¹⁵. A ello se añade, un incremento de la oxigenación en el área de la herida^{10,17}, la liberación de factores de crecimiento (plaquetas y células endoteliales)⁴ y la disminución del riesgo de infección¹⁰. Sin embargo, existen autores¹⁷ que plantean el uso de agua o aceite ozonizado no ocasiona ningún efecto a largo plazo en el proceso de cicatrización de quemaduras de segundo grado, en contraposición con los que afirman que en el proceso de cicatrización de heridas cutáneas es útil el aceite ozonizado¹⁰. También se ha asociado su efecto con una mayor reducción del tamaño de la herida, con la combinación de antibioterapia²⁶, aunque otros estudios muestran la falta de evidencia de la ozonoterapia en el tratamiento para heridas, en comparación con los tratamientos convencionales¹⁵.
3. **Propiedades desinfectantes**^{4,5,17,24}. Presenta un efecto antifúngico, bactericida y viricida al penetrar en las paredes celulares de los hongos, provocando la inhibición de su crecimiento, la muerte de hongos y bacterias²⁴. Previene las infecciones y actúa como tratamiento antifúngico coadyuvante¹⁷ e interfiere en el proceso reproductivo vírico²⁴.
4. **Activación del sistema inmunológico**^{7,24}. Los estudios recogen un aumento de la interleucina 2, que inicia los mecanismos de la respuesta inmune (LB, LT). A dosis bajas, se demuestra que induce la inhibición de prostaglandinas, liberación de bradicinina²⁴ causante de la vasodilatación a través de la secreción de NO^{4,22}, aumenta la proliferación de macrófagos, leucocitos²⁴ y células madre de la médula ósea⁴.
5. **Modulador vascular y hematológico**^{4,8,11,22-24}. Mejora de la circulación sanguínea²⁴ y oxigenación en tejidos isquémicos^{4,24,28}, mediante la angiogénesis⁴. En patologías músculo-esqueléticas se han encontrado efectos beneficiosos en la fibromialgia¹¹, en la hernia discal⁸ y en la desintoxicación hepática²³.
6. **Equilibrio de síntomas y procesos inflamatorios**^{4,7,8,17,20-22,26}. La AHTM y la IR producen una mejora en los parámetros clínicos en enfermedades inflamatorias crónicas después de la terapia, incluso en el 10º mes de tratamiento⁷. En un estudio realizado por profesionales de enfermería²⁰, se observó una disminución de los síntomas en pacientes con afecciones crónicas, sobre todo, en patologías músculo-esqueléticas. En la diabetes, un aumento del número de sesiones, puede generar control glucémico, así como prevenir

sus complicaciones¹⁷, además, atenúa la liberación de citoquinas inflamatorias²². En la osteomielitis crónica, disminuye la velocidad de sedimentación globular (VSG), aunque no se asocie con mejores resultados clínicos¹⁶, efectos que también se han identificado en pacientes con hernia discal^{8,21}, posiblemente, debido a una eliminación en el crecimiento de los nervios del anillo fibroso generado por el O₃⁸, aunque, existen autores²¹ que muestran que el grupo tratado con ozono presentó la reaparición de los síntomas 6 meses después del tratamiento. En suma, la aplicación del gas genera una actividad antiinflamatoria como efecto del tratamiento, en pacientes con dolores espinales²².

7. **Efecto analgésico**^{7,8,25,27,28}. Los estudios demuestran la reducción del dolor en pacientes con problemas osteoarticulares, más intensos partir de la 8ª semana de la terapia²⁵. En cambio, el 50% de los pacientes con neuralgia postherpética lo registró a partir de la 1ª semana de tratamiento²⁷. Esta acción se observó en pacientes paliativos oncológicos y neurológicos, posiblemente asociada a las vías de administración del ozono (rectal y subcutánea), más rápidas²⁸. A destacar la potenciación de este efecto, sobre todo, en las patologías músculo-esqueléticas^{5,7}, debido a la activación de los sistemas antinociceptivos descendentes y a la liberación de endorfinas⁷.
8. **Mejora de la capacidad funcional**^{25,29}. Los trabajos recogen una importante mejoría en la actividad física de los pacientes, así como en la 4ª semana de tratamiento y en la 16ª semana postratamiento²⁵. Además, se ha visto una mayor tolerancia al ejercicio físico en pacientes con EPOC tratados con AHTM²⁹. Sin embargo, otros autores registran en menos de la mitad de los pacientes con heridas crónicas, una buena percepción de calidad de vida física³⁰.
9. **Efecto gastrointestinal**^{4,23}. En relación con la administración de ozono por IR, se ha demostrado un equilibrio en la oxigenación y el pH de la mucosa intestinal, reducción de efectos gastrointestinales inducido por quimioterápicos, aumento de la barrera epitelial, disminución de citoquinas y expresión de caspasas, mejora de prostatitis y el sangrado rectal, en pacientes con carcinoma prostático tratados con quimioterapia²³. También, la administración de ozono por esta vía, produce una modificación de la flora bacteriana⁴.

En relación con las posibles complicaciones o efectos adversos de la terapia con ozono, se han notificado en la revisión de la literatura, como leves y poco recurrentes, relacionados en mucho de los casos con el uso de bolsas plásticas o materiales no resistentes al ozono desaconsejados por las sociedades científicas⁴, tal y como se muestra en la tabla 5.

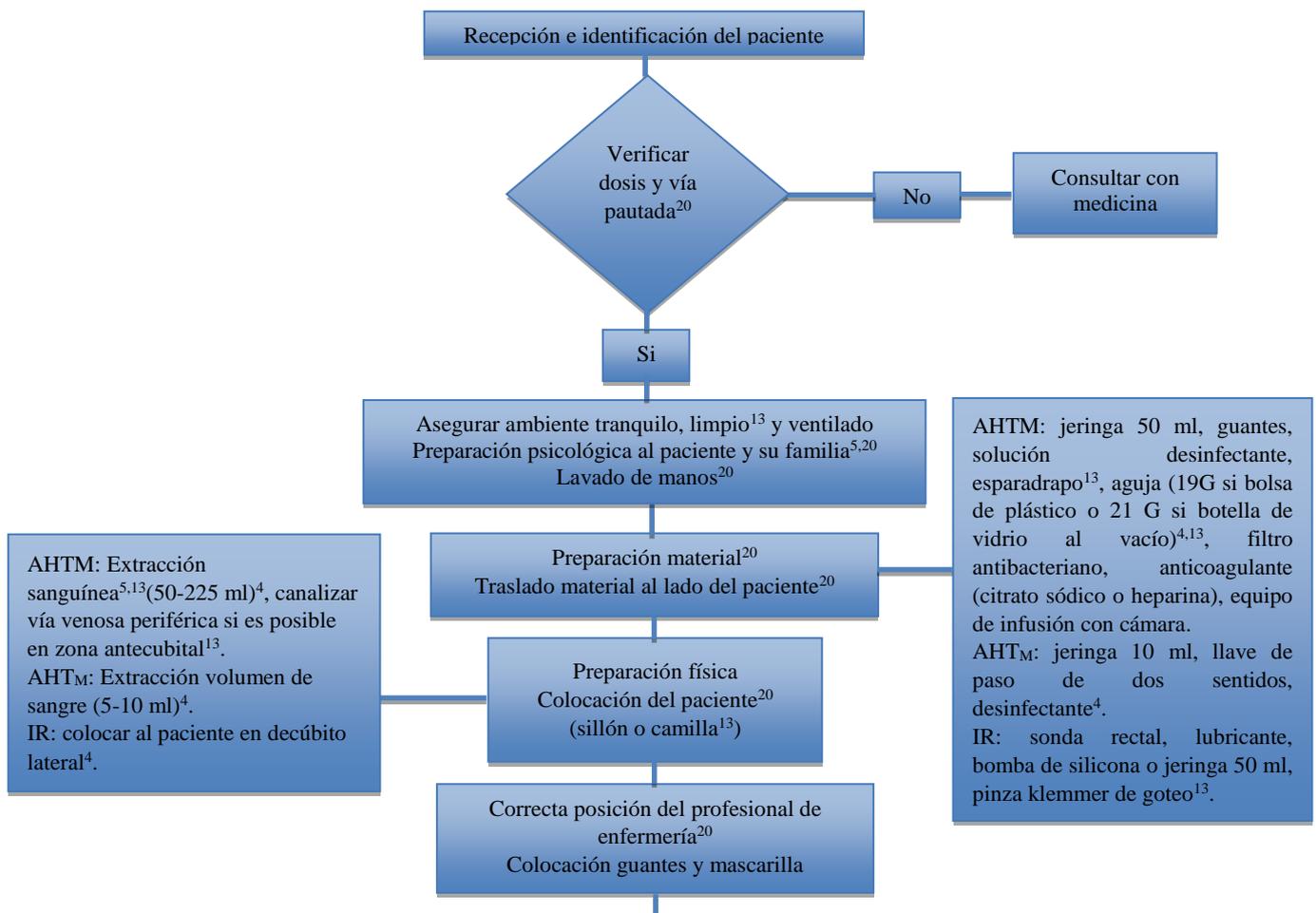
Vía administración	Enfermedades crónicas	Efectos secundarios
Autohemoterapia mayor (AHTM)	Osteomielitis crónica	Ninguna complicación ¹⁶ .
	Angiopatía, trastornos de la circulación arterial, enfermedad reumática inflamatoria crónica, enfermedades víricas, inmunodeficiencia, cáncer	No se produjeron reacciones adversas ⁶ .
	Hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia renal crónica	Hiperpotasemia y deformidad de eritrocitos ¹⁹ .
	Neuralgia postherpética	Náuseas, vómitos, mareos, somnolencias, palpitaciones, opresión torácica, sangrado, infección y alergia ²⁷ .
	EPOC	Enrojecimiento facial temporal ²⁹ .
	---	Mareo leve y transitorio, hiperventilación, hormigueos, rampas, mareos, sensaciones de frío o calor, tensión muscular, debilidad de miembros inferiores, dificultades de visión, palpitaciones, temblores, lipotimia relacionada con la ansiedad de la técnica, hipovolemia. También, sensación de hormigueo en los labios y la lengua, náuseas, sentimiento de distensión abdominal, sabor metálico, sensación de cansancio, rash cutáneo eritematoso, picor, sofocos, ligera hipotensión ⁴ .
	---	Sabor a metálico al inicio de la reinfusión, y cansancio al día siguiente ¹³ .
Autohemoterapia menor (AHTM)	Fibromialgia	Meteorismo transitorio y estreñimiento ¹¹ .
	---	Fibrinólisis, reabsorción vía vasos linfáticos, reacción inflamatoria, hinchazón en el punto de punción, hipertono vagal relacionado con dolor agudo, lipotimia transitoria ⁴ .
	Hernia de disco	Insomnio, picazón, pápulas en el punto de infiltración, gastritis, mareos, taquicardia, sofocos y neuralgia del trigémino ²¹ .
Insuflación rectal (IR)	Colitis, proctitis, fisuras anales	Irritaciones leves de flatulencias inmediatamente después de la administración del gas ⁶ .
	---	Náuseas, cefaleas, fatiga, reacción vasovagal relacionado con el dolor de la insuflación ⁵ .
Agua o aceites ozonizados	Heridas crónicas (quemaduras, úlceras diabéticas, venosas y arteriales)	No investigaciones que comparen directamente los efectos adversos ¹⁵ .
	Tumores	No se ha descrito ningún efecto adverso ²³ .
Ozono en bolsas	Osteomielitis crónica	Ninguna complicación ¹⁶ .
Intraósea	Osteomielitis crónica	Ninguna complicación ¹⁶ .
Intradiscal	Enfermedades ortopédicas	Lipotimia si el ozono es administrado rápidamente ⁷ .
	---	Cefalea transitoria ⁴ .
Intravenosa directa o intraarterial	---	Riesgo de embolia gaseosa ⁴ .
---	Dolor lumbar	Insomnio, picor, pápulas alrededor del punto de infiltración, gastritis, mareos, taquicardia y sofocos ¹⁸ .
---	Diabetes mellitus tipo I y II con úlceras activas	Osteomielitis, fiebre, infección, congestión pulmonar ²⁶ .

Tabla 5. Efectos adversos o complicaciones de la ozonoterapia según vía de administración y patología crónica. Elaboración propia.

En relación con el efecto de la ozonoterapia sobre la calidad de vida en los pacientes tratados, es preciso destacar la escasez de estudios que analizan la repercusión del tratamiento con ozonoterapia en la vida de los pacientes. En concreto, solo seis estudios^{11,25,27-30}, identifican que se presenta un aumento de la calidad de vida al finalizar tratamiento con ozono, incluso 3 meses después²⁷. Según los autores, se ha informado una mayor eficiencia, concentración mental y memoria en los pacientes, y estos se encontraban animados con su mejor percepción de su calidad de vida. De hecho, se ha referido una sensación de mejoría en

las primeras 7-12 sesiones de AHTM²⁹. Esta sensación de bienestar se ha percibido en estadios iniciales de la terapia^{4,7,10,11}, posiblemente debido a la estimulación del sistema neuroendocrino (por la liberación de endorfinas)^{11,30} aumentando dicha sensación a lo largo de la terapia⁴. En pacientes con fibromialgia, hubo un incremento de los parámetros emocionales y disminución de un estado de ánimo negativo¹¹. Sin embargo, otros autores indican una baja percepción de calidad de vida mental en pacientes con heridas crónicas tratadas con ozono, pero relacionándose directamente con un mayor número de sesiones y la administración por vía sistémica y tópica³⁰. Así mismo, parece que se ha podido asociar mejores resultados de calidad de vida, con los aspectos sociales en pacientes con osteoartritis de rodilla²⁵.

En relación con los cuidados de enfermería a pacientes en tratamiento con ozono, aunque la bibliografía existente es escasa, permite el diseño de una ruta de cuidados enfermeros que permita recoger aquellas vías de administración sistémicas más relevantes⁴, durante la práctica diaria clínica en la aplicación de la autohemoterapia mayor (AHTM) y menor (AHT_M) e insuflación rectal (IR)^{4,5,13,20}.



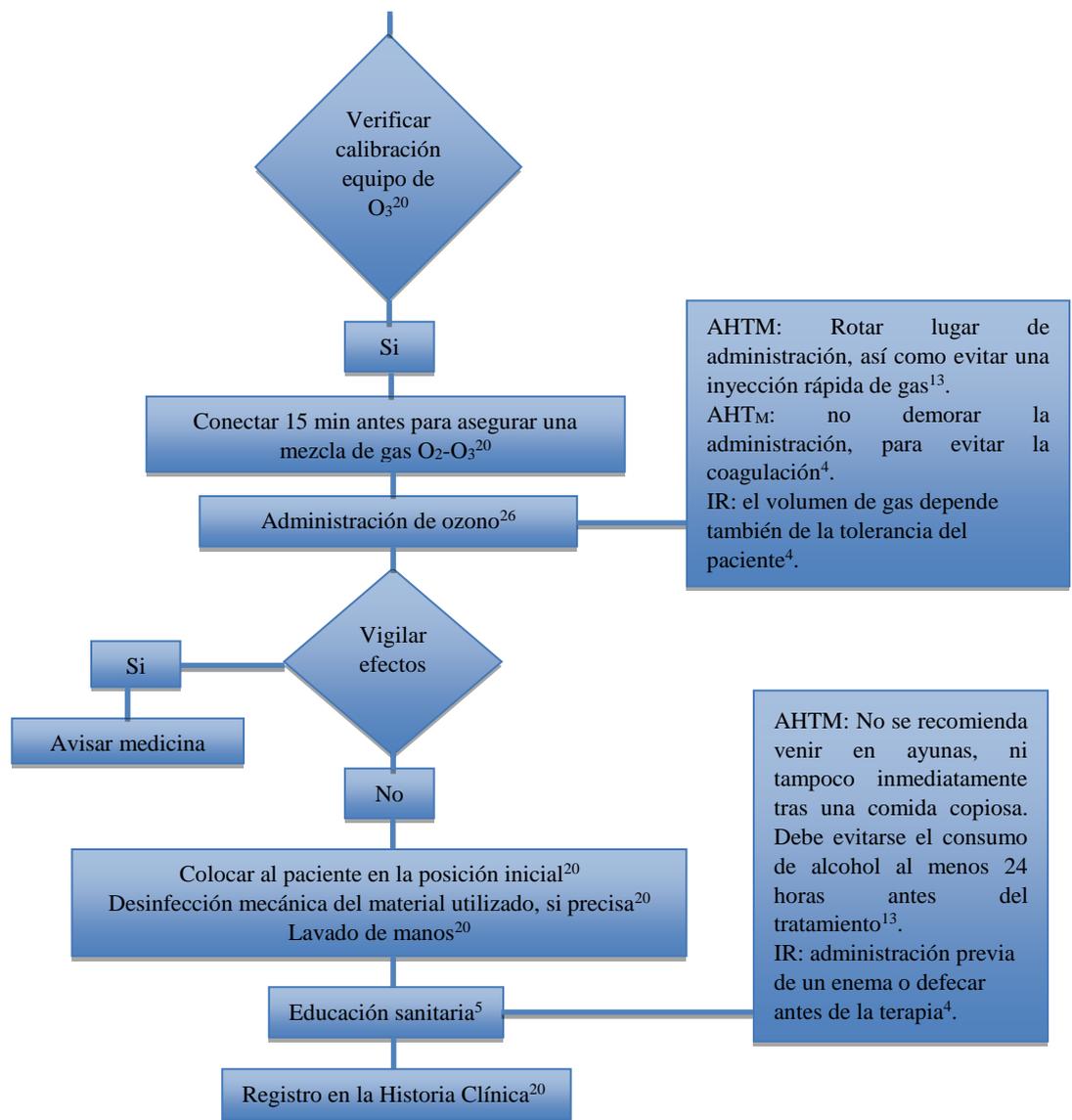


Figura 5. Algoritmo de ruta de cuidados de enfermería en ozonoterapia sistémica. Elaboración propia

En cuanto a las limitaciones y recomendaciones, existen divergencias en las concentraciones, efectos, uso, frecuencia y duración del tratamiento. Los autores, comentan un pequeño tamaño muestral^{16,26,30}, corta duración de los efectos evaluados^{16,18,26}, sesgos en la aleatorización de la muestra^{15,18,26}, falta de estandarización de instrumentos^{18,20} o evaluación de sus efectos^{18,25}. No obstante, según una revisión sistemática, los estudios son en mayoría de alto estándar y bajo sesgo¹⁵, en contraposición de otra revisión con riesgo de sesgo, calidad de evidencia baja, poca calidad de las pruebas y escasos estudios. En definitiva, los autores recomiendan evaluaciones y muestras de mayor tamaño²⁸, la realización de grandes estudios experimentales y clínicos^{7,29} y mayor tiempo de evaluación²⁵.

5. Conclusiones

En relación con el objetivo general planteado, se concluye que la bibliografía sobre la calidad de vida de los pacientes con afecciones crónicas en tratamiento con ozono, en los últimos 5 años, resulta escasa y de baja evidencia, siendo en muchos de los casos un objetivo secundario a estudio, o no considerándose como un efecto a evaluar. Algunos estudios coinciden en la percepción de una sensación de bienestar al inicio del tratamiento pareciendo repercutir de forma positiva en su calidad de vida, aunque difícil de contrastar por la ausencia de estudios que relacionen una misma vía de administración, procedimiento, patología crónica y seguimiento pos-tratamiento y, se utilizan pocas escalas validadas.

En relación con los objetivos específicos, se puede concluir que,

1. La ozonoterapia consiste en la administración de ozono, a partir del O₂ puro utilizado en equipos de ozono autorizados, por diferentes vías de administración, siendo la más utilizada la sistémica, por sus altos efectos beneficiosos en un número amplio de enfermedades y condiciones y, por la posible combinación con otras vías de administración.
2. El ozono está indicado para el tratamiento de un gran grupo de síntomas y enfermedades inflamatorias crónicas, tales como, las enfermedades pulmonares, neurológicas, cutáneas, cardiocirculatorias, ortopédicas, neoplásicas, vasculares periféricas, cabeza, cuello, gastrointestinales y genitourinarias.
3. Entre los efectos del ozono en el organismo, destacan un ligero estrés oxidativo con un aumento de enzimas antioxidantes, incremento de la proliferación celular en heridas crónicas, propiedades desinfectantes, activación del sistema inmunológico, modulador vascular y hematológico, equilibrio de síntomas y procesos inflamatorios, mejora de la capacidad funcional, efectos analgésicos y sobre la mucosa gastrointestinal.
4. Los efectos adversos se consideran leves y poco recurrentes, presentándose la mayor parte de estos en estudios de casos que los asocian con la utilización de materiales desaconsejados por las sociedades científicas.
5. Mayor eficiencia, concentración mental y memoria, mejor percepción de su calidad de vida, sensación de mejoría inicial, incremento de parámetros emocionales y disminución de un estado de ánimo negativo, aunque con menor percepción de calidad de vida mental.
6. No existen protocolos de actuación clínica sobre los cuidados enfermeros en ozonoterapia, ni conocimientos al respecto por parte de los profesionales, aunque con los datos recogidos es posible diseñar un breve proceso de actuación enfermera.

Tras la realización de este trabajo se aprecia la necesidad de desarrollar más ensayos clínicos con muestras amplias, que permitan confirmar la evidencia sobre los efectos de la ozonoterapia en la calidad de vida de las personas con procesos crónicos de salud-enfermedad, así como la participación de los profesionales de enfermería como miembros del equipo asistencial que exige una prestación de cuidados con responsabilidad y compromiso claro con la asistencia, la formación, la prevención y la investigación. Para ello, una estandarización y formación específica en estos cuidados será imprescindible para la aplicación de esta terapia como centro de estudio en nuevas líneas de investigación emergentes.

Bibliografía

1. WHO.int [Internet]. Ginebra: OMS; 2018 [actualizado 1 Jun 2018; citado 24 Feb 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
2. Organización Mundial de la Salud. ENT Perfiles de países, 2018. [Internet]. 2018 [citado 24 Feb 2019]. p. 1. Disponible en: https://www.who.int/nmh/countries/esp_es.pdf?ua=1
3. Servicio Canario de Salud, Gobierno de Canarias. Estrategia de abordaje a la cronicidad en la Comunidad Autónoma de Canarias. Madrid: Entheos; 2015. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs//content/1e7740f8-d12e-11e4-b8de-159dab37263e/LibroCronicidadCompleto.pdf>
4. World Federation of Ozone Therapy. Revisión WFOT sobre Ozonoterapia Basada en Evidencia. 2015. p. 1–117. Disponible en: <https://www.wfoot.org/wp-content/uploads/2016/01/WFOT-OZONE-2015-ESP.pdf>
5. López S. Con E de enfermero...ozonoterapia. Metas de Enfermería [Internet]. 2016 [citado 24 Feb 2019];19(1):41-2. Disponible en: <https://www.enfermeria21.com/revistas/metas/articulo/80869/con-e-de-enfermero-ozonoterapia/>
6. Viebahn-Hänsler R, León OS, Fahmy Z. Ozone in Medicine: Clinical Evaluation and Evidence Classification of the Systemic Ozone Applications, Major Autohemotherapy and Rectal Insufflation, According to the Requirements for Evidence-Based Medicine. Ozone: Sci Eng [Internet]. 2016 [citado 24 Feb 2019];38(5):322–45. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01919512.2016.1191992>

7. Borrelli E, Bocci V. The Use of Ozone in Medicine. *Ann Med Health Sci Res* [Internet] 2015 [citado 24 Feb 2019];8(2):117–9. Disponible en: <https://www.amhsr.org/articles/the-use-of-ozone-in-medicine-4493.html>
8. Borrelli E, Alexandre A, Iliakis E, Alexandre A, Bocci V. Disc Herniation and Knee Arthritis as Chronic Oxidative Stress Diseases: The Therapeutic Role of Oxygen Ozone Therapy. *J Arthritis* [Internet] 2015 [citado 24 Feb 2019];4(3):1–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4172/2167-7921.1000161>
9. Quintero R, Schwartz A. Ozonoterapia y legislación. Análisis para su regulación. *Revista Española de Ozonoterapia* [Internet]. 2012 [citado 13 Mar 2019];2(1):5-49. Disponible en: <http://xn--revistaespaoladeozonoterapia-7xc.es/index.php/reo/article/view/14/26>
10. Di Mauro R, Cantarella G, Bernardini R, Di Rosa M, Barbagallo I, Distefano A, et al. The Biochemical and Pharmacological Properties of Ozone: The Smell of Protection in Acute and Chronic Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 [citado 24 Feb 2019];20(3):1-13. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/3/634>
11. Ortiz M, De Barutell C, Domingo F. Ozonoterapia en el tratamiento de la fibromialgia. *DOLOR* [Internet] 2016 [citado 24 Feb 2019];31: 149–55. Disponible en: http://www.dolor.es/frame_esp.php?id=1093
12. Palanca I, Puig MM, Elola J, Bernal JL, Paniagua JL, Grupo de Expertos. Unidad de tratamiento de dolor: estándares y recomendaciones [Internet]. 2011 [citado 24 Feb 2019]; p. 13-159. Disponible en: https://www.msrebs.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EERR/Unidad_de_tratamiento_del_dolor.pdf
13. Terapia CCI en O. ISCO3/MET/00/01 Gran Auto-hemoterapia. Madrid; 2017.
14. Manterola C, Asenjo C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2014 [citado 24 Feb 2019];31(6):705-18. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v31n6/art11.pdf>
15. Fitzpatrick E, Holland OJ, Vanderlelie JJ. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J* [Internet]. 2018 [citado 10 Mar 2019];15:633–44. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/iwj.12907>
16. Nabi BN, Sedighinejad A, Mirbolouk AR, Farzi F, Haghighi M, Atrkarroushan Z, et al. The Effectiveness of Ozone Therapy in Chronic Osteomyelitis: A Randomized Controlled

- Clinical Trial. Arch Clin Infect Dis [Internet]. 2018 [citado 10 Mar 2019];13(2):1-6.
Disponibile en: <http://archcid.com/en/articles/61320.html>
17. Izadi M, Jafari NJ, Hossein MS, Saafaat O. Therapeutic effects of ozone in patients with diabetic foot ulcers: Review of the literature. Biomed Res. [Internet]. 2017 [citado 10 Mar 2019];28(18):7846–50. Disponible en: <http://www.biomedres.info/biomedical-research/therapeutic-effects-of-ozone-in-patients-with-diabetic-foot-ulcers-review-of-the-literature.pdf>
 18. Costa T, Linhares D, Ribeiro da Silva M, Neves N. Ozone therapy for low back pain. A systematic review. Acta Reumatol Port [Internet]. 2018 [citado 10 Mar 2019];43(3):172–81. Disponible en: http://actareumatologica.pt/article_download.php?id=1331
 19. Tang WJ, Jiang L, Wang Y, Kuang ZM. Ozone therapy induced sinus arrest in a hypertensive patient with chronic kidney disease: A case report. Medicine [Internet]. 2017 [citado 10 mar 2019];96(50):e9265. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5815785/pdf/medi-96-e9265.pdf>
 20. Kindelán LM, Cordies BJ, Miranda MJ. Buenas prácticas clínicas de enfermería en la aplicación de ozonoterapia en pacientes con afecciones crónicas. Rev Cubana Enferm [Internet] 2016 [citado 10 Mar 2019];32(4):126–36. Disponible en: <http://www.revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/1201/204>
 21. Apuzzo D, Giotti C, Pasqualetti P, Ferrazza P, Soldati P, Zucco GM. An observational retrospective/horizontal study to compare oxygen-ozone therapy and/or global postural re-education in complicated chronic low back pain. Funct Neurol [Internet] 2014 [citado 10 Mar 2019];29(1):31–9. Disponible en: <https://www.functionalneurology.com/common/php/portiere.php?ID=de9b66b03a6f988e020885b12d6c8a8c>
 22. Braidy N, Izadi M, Sureda A, Jonaidi-Jafari N, Banki A, Nabavi SF, et al. Therapeutic relevance of ozone therapy in degenerative diseases: Focus on diabetes and spinal pain. J Cell Physiol. [Internet]. 2018 [citado 10 Mar 2019];233(4):2705–14. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcp.26044>
 23. Luongo M, Brigida AL, Mascolo L, Gaudino G. Possible Therapeutic Effects of Ozone Mixture on Hypoxia in Tumor Development. Anticancer Res. [Internet]. 2017 [citado 24 Feb 2019];37:425-36. Disponible en: [https://gtbib.ulpgc.es/sod/usu/\\$UPAL/documentos/%2145362342_%24UPAL_13900076_13900076.pdf](https://gtbib.ulpgc.es/sod/usu/$UPAL/documentos/%2145362342_%24UPAL_13900076_13900076.pdf)

24. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res* [Internet]. 2017 [citado 24 Feb 2019] ;7(3):212–9. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215752>
25. Lopes de Jesus CC, Dos Santos FC, de Jesus LMOB, Monteiro I, Sant’Ana MSSC, Trevisani VFM. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *PLoS One* [Internet]. 2017 [citado 9 Mar 2019];12(7):1-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179185>
26. Liu J, Zhang P, Tian J, Li L, Li J, Tian JH, et al. Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 [citado 9 Mar 2019];10(CD008474):1-41. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008474.pub2/full/es>
27. Hu B, Zheng J, Liu Q, Yang Y, Zhang Y. The effect and safety of ozone autohemotherapy combined with pharmacological therapy in postherpetic neuralgia. *J Pain Res* [Internet]. 2018 [citado 9 Mar 2019];11:1637–43. Disponible en: <https://www.dovepress.com/the-effect-and-safety-of-ozone-autohemotherapy-combined-with-pharmacol-peer-reviewed-article-JPR>
28. Totolici IP, Pascu M, Poroach V, Mosoiu D. The Impact of Ozone Therapy on Antioxidant Status and Quality of Life in Palliative Care-Exploratory Study. *REV. CHIM.* [Internet]. 2017 [citado 9 Mar 2019];68(10):2416-21. Disponible en: <http://abo3vet.com.br/wp-content/uploads/2018/12/Impacto-do-O3-em-paliative-care-em-oncologia.pdf>
29. Borrelli E, Bocci V. Oxygen Ozone Therapy in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Integrative Approach. *Am J Clin Exp Med* [Internet]. 2014 [citado 9 Mar 2019];2(2):9–13. Disponible en: <http://www.sciencepublishinggroup.com/journal/paperinfo.aspx?journalid=254&doi=10.11648/j.ajcem.20140202.11>
30. Izadi M, Bozorgi M, Sadat M, Khalili N, Jonaidi-Jafari N. Health-related quality of life in patients with chronic wounds before and after treatment with medical ozone. *Medicine* [Internet]. 2018 [citado 9 Mar 2019];97(48):1–6. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201811300-00001>