

Ozonoterapia para reducir el dolor en la osteoartritis de rodilla

Ozone therapy to reduce pain in knee osteoarthritis

Jesús Sánchez Lozano^{1*} <https://orcid.org/0009-0003-7595-5733>

Sandra Martínez Pizarro² <https://orcid.org/0000-0003-3070-8299>

¹Centro de fisioterapia policlínica Baza. Granada, España.

²Distrito Sanitario Granada Nordeste. Hospital comarcal de Huércal Overa, España.

*Autor para la correspondencia: jesus-dbz@hotmail.com

RESUMEN

La osteoartritis es una enfermedad multifactorial crónica caracterizada por una degeneración articular progresiva, dolor y limitación funcional. Se estima que afecta a más de 240 millones de personas, siendo la osteoartritis de rodilla la más frecuente. Recientemente se ha propuesto el uso de la ozonoterapia en estos pacientes ya que se induce un estrés oxidativo que aumenta los antioxidantes, la perfusión local y el suministro de oxígeno. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sobre la eficacia de la ozonoterapia para reducir el dolor en pacientes con osteoartritis de rodilla. Se realizó una revisión siguiendo la normativa PRISMA. Se consultaron las bases de datos de PubMed, Cinahl, PsycINFO, SPORTDiscus, Academic Search Complete, Lilacs, IBECS, CENTRAL, SciELO, y WOS. Se utilizó la herramienta Cochrane para valorar el riesgo de sesgo. Los resultados mostraron que la ozonoterapia es eficaz en la reducción del dolor en los pacientes con osteoartritis de rodilla. La muestra total fue de 635 pacientes de un total de seis estudios. En todos los ensayos se administró el tratamiento una vez por semana. Sin embargo, la duración total fue osciló entre 4 y 12 semanas. Respecto a los parámetros medidos en todas las investigaciones se analizó el dolor mediante la escala visual analógica (EVA). Además, algunos estudios analizaron la función, calidad de vida, flexión, derrame y rigidez. La ozonoterapia alivia la intensidad y duración del dolor, mejora la funcionalidad y la

calidad de vida, y reduce el periodo de incapacidad laboral en pacientes con osteoartritis de rodilla.

Palabras clave: ozonoterapia; osteoartritis; rodilla; dolor; tratamiento.

ABSTRACT

Osteoarthritis is a chronic multifactorial disease characterized by progressive joint degeneration, pain and functional limitation. It is estimated that it affects more than 240 million people, with knee osteoarthritis being the most common. Recently, the use of ozone therapy has been proposed in these patients since it induces oxidative stress that increases antioxidants, local perfusion and oxygen supply. The objective of this work is to conduct a review on the effectiveness of ozone therapy to reduce pain in patients with knee osteoarthritis. A review was carried out following the PRISMA regulations. The databases of PubMed, Cinahl, PsycINFO, SPORTDiscus, Academic Search Complete, Lilacs, IBECs, CENTRAL, SciELO, and WOS were consulted. The Cochrane tool was used to assess the risk of bias. Ozone therapy is effective in reducing pain in patients with knee osteoarthritis. The total sample was 635 patients from a total of six studies. In all trials the treatment was administered once a week. However, the total duration ranged between 4 and 12 weeks. Regarding the parameters measured in all investigations, pain was analyzed using the visual analogue scale (VAS). Additionally, some studies looked at function, quality of life, flexion, effusion, and stiffness. Ozone therapy relieves the intensity and duration of pain, improves functionality and quality of life, and reduces the period of work disability in patients with knee osteoarthritis.

Keywords: ozone therapy; osteoarthritis; knee; pain; treatment.

Recibido: 21/01/2024

Aprobado: 22/04/2024

Introducción

La osteoartritis (OA) es una enfermedad multifactorial crónica caracterizada por una degeneración articular progresiva. Se trata del trastorno ortopédico más común. El proceso inflamatorio de la osteoartritis comienza en la membrana sinovial con la activación del sistema inmunológico, involucrando mediadores tanto humorales como celulares.^{(1),(2)}

Hoy en día sabemos que la osteoartritis no es una enfermedad caracterizada por la pérdida de cartílago debido únicamente a una carga mecánica, sino una afección que afecta a todos los tejidos de la articulación, provocando cambios detectables en la arquitectura del tejido, su metabolismo y su función.^{(3),(4)}

Todos estos cambios están mediados por una interacción compleja de citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y adipocinas proinflamatorias y antiinflamatorias; las cuales pueden medirse en el suero, la membrana sinovial y las muestras histológicas, y potencialmente sirven como biomarcadores de estadio y progresión de la enfermedad. Los indicadores radiológicos incluyen osteofitos marginales y estrechamiento del espacio articular. Todas estas modificaciones provocan en el paciente que la sufre disfunción articular, dolor, rigidez, limitación funcional y pérdida de actividades importantes, como caminar, ejercicio o bailar.⁽⁵⁾

Los factores de riesgo incluyen la edad avanzada, el sexo femenino, la obesidad, la genética y las lesiones articulares importantes. Cabe destacar que las personas con osteoartritis tienen más comorbilidades y son más sedentarias que aquellas sin osteoartritis.⁽⁶⁾

Se estima que la osteoartritis afecta a más de 240 millones de personas en todo el mundo. La osteoartritis de rodilla es la más frecuente. Su prevalencia entre adultos de 60 años o más es aproximadamente del 10 % en hombres y del 13 % en mujeres, lo que convierte a la osteoartritis de rodilla en una de las principales causas de discapacidad en la población de edad avanzada. Además, se espera que la prevalencia aumente gradualmente con el envejecimiento de la población y la creciente prevalencia de la obesidad. Sin embargo, también se debe tener en cuenta que en los últimos años, se ha observado una tendencia cada vez mayor hacia el crecimiento de la prevalencia de enfermedades articulares degenerativas-distróficas, especialmente entre los sujetos jóvenes y las personas de mediana edad.⁽⁷⁾

El tratamiento principal de la osteoartritis de rodilla incluye ejercicios, pérdida de peso si es apropiado y educación, complementada con medicamentos antiinflamatorios no esteroides tópicos u orales en aquellos sin contraindicaciones. Para personas con síntomas avanzados y daño estructural, el reemplazo total de articulaciones alivia eficazmente el dolor. Actualmente

se ha trabajado mucho en el desarrollo de opciones de tratamiento no quirúrgico para ralentizar el curso natural de la osteoartritis y posponer, o incluso reemplazar, cirugías extensas como la artroplastia total de rodilla.^{(8),(9)}

Recientemente se ha propuesto el uso de la ozonoterapia en estos pacientes. Se ha demostrado que la terapia con ozono tiene resultados positivos en el tratamiento de la osteoartritis; sin embargo, el uso de la terapia con ozono como agente terapéutico es controvertido. Existe la percepción de que el ozono siempre es tóxico, mientras que la evidencia indica que cuando se aplica siguiendo un método específico, el ozono puede ser eficaz en el tratamiento de enfermedades degenerativas.^{(10),(11)}

El ozono es una molécula oxidante altamente reactiva que consta de átomos de oxígeno triatómicos. La ozonoterapia se puede lograr mediante hidroterapia ozonizada, aceite ozonizado, autohemoterapia con ozono y otras formas de dosificación innovadoras de productos con ozono. La ozonoterapia es una estrategia de tratamiento emergente que actúa a través de mecanismos complejos, que incluyen efectos antioxidantes, capacidad inmunomoduladora y modulación de la microcirculación local.⁽¹²⁾

Específicamente, la terapia con ozono induce un estrés oxidativo moderado al interactuar con los lípidos. Esta interacción aumenta la producción endógena de antioxidantes, la perfusión local y el suministro de oxígeno, además de mejorar las respuestas inmunes.⁽¹³⁾

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura científica sobre la eficacia de la ozonoterapia para reducir el dolor en pacientes con osteoartritis de rodilla.

Métodos

Para realizar este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica siguiendo las recomendaciones de la Declaración PRISMA (Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis). En este trabajo se ha usado la declaración PRISMA 2020 y una lista de verificación con 27 ítems.⁽¹⁴⁾

La búsqueda de los estudios se ha realizado por medio de búsquedas electrónicas en diferentes bases de datos. La principal base de datos utilizada ha sido PubMed, a través de la plataforma National Library of Medicine. Además de ello, se consultó Lilacs e IBECs a través

de la plataforma Biblioteca Virtual en Salud; CENTRAL, a través de la plataforma Cochrane Library; Academic Search Complete, PsycINFO, Cinahl y SPORTDiscus, a través de la plataforma EBSCO Host; WOS Core y SciELO, a través de la Web of Science.

La estrategia de búsqueda está basada en la siguiente estrategia PICOS (Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study):⁽¹⁵⁾

- P (paciente): osteoartritis de rodilla.
- I (Intervención): ozonoterapia.
- C (Intervención de comparación): No procede.
- O (Resultados): dolor.
- S (Estudios): Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA).

La estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos fue realizada mediante una combinación de términos incluidos en el tesoro en inglés, términos MeSH (Medical Subject Headings) junto con términos libres (términos TW). Además, también se utilizó el término truncado "Random*" para tratar de localizar aquellos estudios que fueron ensayos clínicos aleatorizados. Todos los términos fueron combinados con los operadores booleanos "AND" y "OR".

Se incluyeron exclusivamente ensayos clínicos aleatorizados publicados en los últimos 10 años en revistas nacionales e internacionales de revisión por pares en los cuales se evaluó la eficacia de la ozonoterapia para reducir el dolor en pacientes con osteoartritis de rodilla.

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó de forma individual utilizando la herramienta propuesta por el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Esta herramienta se encuentra compuesta por 6 dominios específicos, que pueden ser valorados como alto, medio o bajo riesgo de sesgo. Los dominios evaluados mediante esta herramienta son: sesgo de selección, sesgo de realización, sesgo de detección, sesgo de desgaste, sesgo de notificación y otros sesgos.⁽¹⁶⁾

Resultados

Del total de bases de datos consultadas, se obtuvo un total de 91 estudios. Tras la eliminación de los duplicados con el programa Rayyan QCRI,⁽¹⁷⁾ se procedió a la lectura del título y del

resumen de 40, donde, un total de 16 ensayos cumplieron los criterios de inclusión. Tras realizar una lectura del texto completo de dichos estudios, se excluyeron 10 debido a que no cumplieron los criterios específicos de selección. Finalmente, un total de 6 ensayos formaron parte de esta revisión (figura 1: diagrama de flujo).

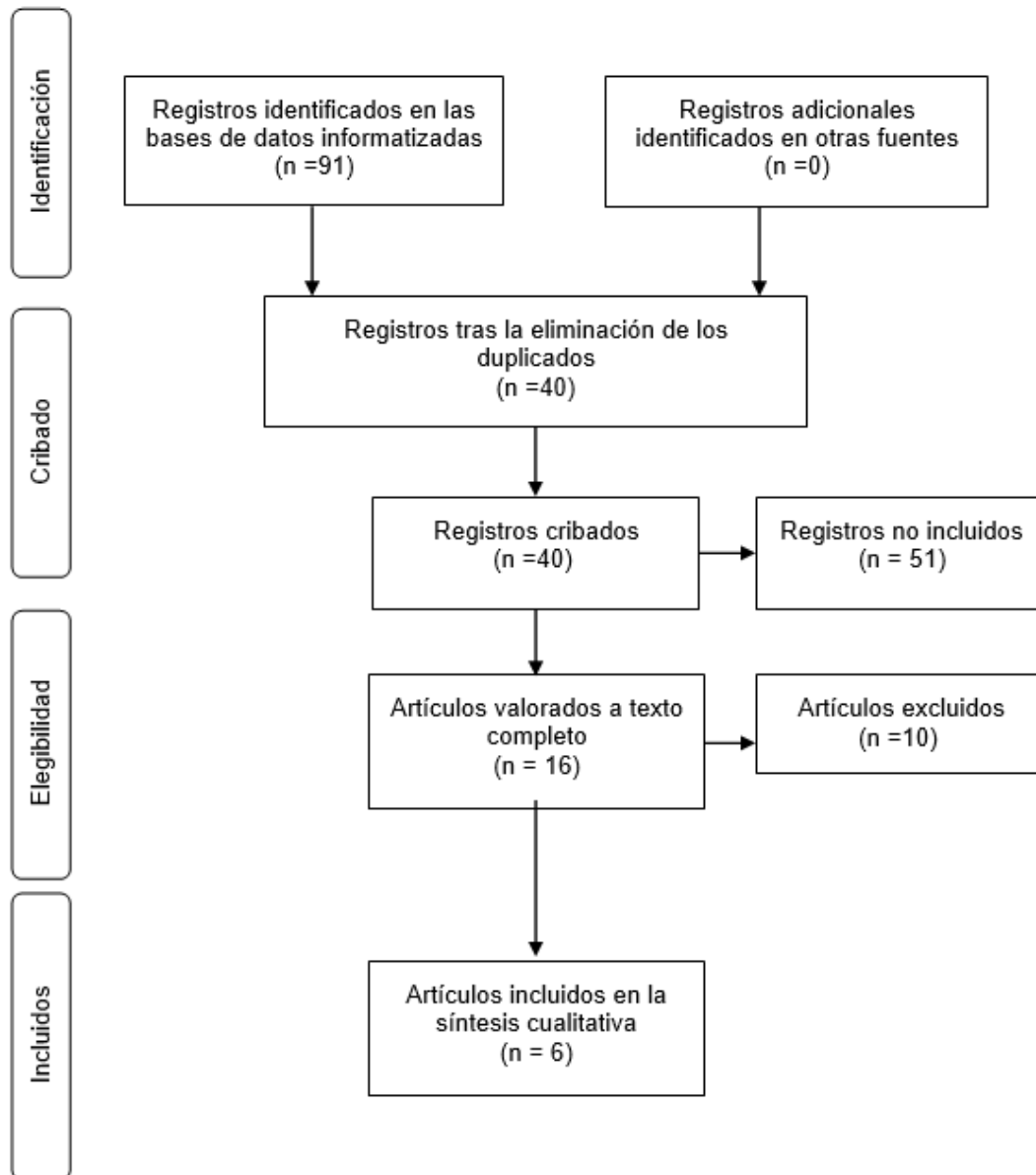


Fig. 1: Diagrama de flujo. Fuente: Elaboración propia

Se han revisado un total de seis artículos. Todos los estudios incluidos en esta revisión fueron de tipo ensayo clínico controlado aleatorizado (100 %). El periodo de publicación abarcó desde el año 2017 hasta el año 2023.

Respecto al país en que fueron realizados, el 33,34 % fueron llevados a cabo en Italia, un 16,67 % en Brasil, otro 16,67 % en Irán, otro 16,67 % en Ucrania y el 16,67 % restante en China. Las revistas en las que fueron publicados fueron diversas entre las que se encuentran: *“PLoS One”*, *“Clin Rheumatol”*, *“Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult”*, *“J Back Musculoskelet Rehabil”*, *“Int J Mol Sci”* y *“Afr Health Sci”* (véase tabla 1).

Tabla 1: Características de los estudios

Autor	Año	Revista	País	Diseño
Lopes de Jesus CC ⁽¹⁸⁾	2017	PLoS One	Brasil	ECA
Babaei-Ghazani A ⁽¹⁹⁾	2018	Clin Rheumatol	Irán	ECA
Baranova IV ⁽²⁰⁾	2018	Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult	Ucrania	ECA
de Sire A ⁽²¹⁾	2020	J Back Musculoskelet Rehabil	Italia	ECA
Sconza C ⁽²²⁾	2023	Int J Mol Sci	Italia	ECA
Yang C ⁽²³⁾	2023	Afr Health Sci	China	ECA

ECA: ensayo clínico aleatorizado y controlado. Fuente: Elaboración propia

Respecto a las intervenciones realizadas en todos los ensayos clínicos se llevó a cabo las inyecciones con ozono en el grupo experimental y en el grupo control se aplicó placebo en los estudios de López de Jesús CC et al, y en el de Baranova IV; inyección con corticoesteroides en el ensayo de Babaei-Ghazani A et al; inyección de ácido hialurónico en el de de Sire A et al y Sconza C et al y hialuronato de sodio en el estudio de Yang C et al.

La muestra total fue de 635 pacientes con osteoartritis de rodilla. El ensayo clínico con mayor número de muestra fue el de Yang C et al con 292 pacientes y el de menor muestra el de de Sire A et al con solamente 42 participantes.

En todos los ensayos clínicos se administró el tratamiento una vez por semana. Sin embargo, la duración fue variable oscilando entre 4 y 12 semanas. Todos los estudios mostraron seguridad, tolerabilidad y no se produjeron importantes efectos secundarios.

Respecto a los parámetros medidos en todas las investigaciones se analizó el dolor mediante la escala visual analógica (EVA). Pero además de ello se analizó la función de la rodilla en todos los ensayos excepto en el de Sconza C et al. La calidad de vida se evaluó solamente en el estudio de Lopes de Jesus CC et al, la flexión de la rodilla y el derrame solamente en el de Babaei-Ghazani A et al y la rigidez únicamente en el de Sconza C et al (tabla 2).

Tabla 2: Características de la intervención

Autor	Intervención	Muestra	Segura	Sesiones	Parámetros	Resultados
Lopes de Jesus CC (18)	Inyección de ozono versus placebo	98	Si	Una vez por semana durante 8 semanas.	Dolor, función y calidad de vida.	El estudio confirma la eficacia del ozono en el alivio del dolor, la mejora funcional y la calidad de vida en pacientes con artrosis de rodilla.
Babaei-Ghazani A (19)	Inyección de ozono versus inyección de corticoesteroides	62	Si	Una vez por semana durante 5 semanas.	Dolor, función, flexión, y derrame.	Tanto las inyecciones de esteroides como de ozono son eficaces en pacientes con osteoartritis de rodilla, pero los efectos de la inyección de ozono duran más.
Baranova IV (20)	Inyección de ozono versus placebo	89	Si	No se especifica.	Dolor y función.	La ozonoterapia mejora la función, reduce la intensidad y duración del dolor, así como la reducción del período de incapacidad laboral temporal asociada con la exacerbación de la osteoartritis de rodilla.
de Sire A (21)	Inyección de ozono versus inyecciones de ácido hialurónico	42	Si	Una vez por semana durante 4 semanas.	Dolor y función	La ozonoterapia podría ser comparable al ácido hialurónico en efectividad y seguridad para reducir el dolor en pacientes con osteoartritis de rodilla.
Sconza C (22)	Inyección de ozono versus inyección de ácido hialurónico	52	Si	Una vez por semana durante 12 semanas	Dolor, y rigidez.	La ozonoterapia ha demostrado resultados similares al ácido hialurónico demostrando reducir el dolor debido a sus efectos antiinflamatorios y analgésicos.
Yang C (23)	Inyección de ozono con hialuronato de sodio versus hialuronato de sodio.	292	Si	Una vez por semana durante 5 semanas.	Dolor y función.	El ozono combinado con la inyección articular de hialuronato de sodio reduce el dolor en la osteoartritis de rodilla.

Fuente: Elaboración propia.

A continuación, se exponen los principales resultados en orden cronológico:

En el ensayo clínico de López de Jesús CC et al realizado en 2017 en Brasil se analizó la eficacia de las inyecciones de ozono en la osteoartritis de rodilla en relación con la reducción del dolor, la mejora funcional de las articulaciones y la calidad de vida. 98 pacientes con osteoartritis de rodilla fueron aleatorizados en dos grupos que recibieron 20 $\mu\text{g/ml}$ intraarticulares de ozono o placebo durante 8 semanas. Los resultados mostraron que el ozono fue más efectivo que el placebo en todas las escalas analizadas: Escala Visual Analógica (EVA), Índice de Lequesne, Prueba Timed Up and Go, el SF-36, el Índice de Osteoartritis de las Universidades de Western Ontario y McMaster y la Medida del Dolor Geriátrico. El estudio confirma la eficacia del ozono en el alivio del dolor, la mejora funcional y la calidad de vida en pacientes con artrosis de rodilla.⁽¹⁸⁾

En el estudio de Babaei-Ghazani A et al realizado en 2018 en Irán se compararon los efectos de la inyección de corticosteroides guiada por ultrasonido con la inyección de ozono en pacientes con osteoartritis de rodilla. 62 pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos. En el primer grupo se inyectaron 40 mg de triamcinolona (1 cc) y en el segundo grupo 10 cc (15 $\mu\text{g/ml}$) de ozono en la articulación de la rodilla bajo guía ecográfica. Los resultados mostraron que la escala visual analógica del dolor (EVA) mejoró en ambos grupos (valor de P de esteroides = 0,001, valor de P de oxígeno-ozono > 0,001). Las mejoras observadas en las puntuaciones EVA y WOMAC (Osteoartritis de las Universidades de Western Ontario y McMaster) 3 meses después del tratamiento estuvieron a favor del grupo de oxígeno-ozono en comparación con el grupo de esteroides (P = 0,041 frente a P = 0,19). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en el rango de movimiento de flexión de la rodilla y el derrame articular observado mediante ecografía (p = 0,880, y p = 0,362 respectivamente). Sin embargo, en el grupo que recibió oxígeno y ozono, el derrame articular disminuyó significativamente (p <0,001). Tanto las inyecciones de esteroides como de ozono son eficaces en pacientes con osteoartritis de rodilla, pero los efectos de la inyección de ozono duran más que los de la inyección de esteroides en la articulación de la rodilla.⁽¹⁹⁾

En el ensayo de Baranova IV realizado en 2018 en Ucrania se reclutaron 89 pacientes los cuales fueron divididos aleatoriamente en dos grupos: ozonoterapia aplicada en la rodilla afectada a una concentración permanente de ozono de 8 gr/l (el área de inyección 15-20 cm^2) y al otro grupo placebo. Los resultados mostraron que la ozonoterapia en combinación con

tratamientos farmacológicos universalmente aceptados para los pacientes del grupo principal dio como resultado una mejora significativa ($p < 0,01$) de los indicadores de la actividad biomecánica de las articulaciones de la rodilla en comparación con la que se logra mediante el tratamiento basado únicamente en medicamentos y placebo. La dinámica positiva de los indicadores de actividad funcional de las articulaciones de la rodilla, la reducción de la intensidad y duración del dolor, así como la reducción del período de incapacidad laboral temporal asociada con la exacerbación de la osteoartritis de rodilla, sugiere la alta efectividad clínica y económica de la aplicación de la ozonoterapia.⁽²⁰⁾

En la investigación de Sire A et al llevada a cabo en 2020 en Italia se evaluó la efectividad y seguridad a largo plazo de ozonoterapia y ácido hialurónico (HA) en términos de dolor y funcionamiento en pacientes con osteoartritis de rodilla. 42 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 4 inyecciones en la rodilla (1 por semana) de ozono o HA y una visita de seguimiento 4 semanas después de la cuarta inyección. Ambos grupos mostraron una reducción significativa en la escala visual analógica del dolor EVA ($p < 0,013$) en comparación con el valor inicial durante ambos ciclos. No hubo diferencias en la aparición de eventos adversos entre los grupos. Por tanto, la ozonoterapia podría ser comparable a HA en términos de efectividad y seguridad para reducir el dolor en pacientes con osteoartritis de rodilla.⁽²¹⁾

En el estudio de Sconza C et al realizado en 2023 en Italia se llevó a cabo un ensayo controlado aleatorio doble ciego para evaluar la eficacia de la ozonoterapia en comparación con las inyecciones de ácido hialurónico (HA) para aliviar el dolor en pacientes con osteoartritis de rodilla. Se incluyeron y asignaron aleatoriamente 52 pacientes con osteoartritis de rodilla durante al menos tres meses para recibir tres inyecciones intraarticulares de ozono o HA (una vez por semana). Los pacientes fueron evaluados al inicio del estudio y 1, 3 y 6 meses después de las inyecciones para detectar dolor, rigidez y función. Al mes de seguimiento después de las inyecciones, ambos grupos de tratamiento mejoraron de manera estadísticamente significativa desde el inicio en todos los resultados medidos. A los 3 meses, las mejoras se mantuvieron igualmente consistentes para el Grupo A y el Grupo B. A los 6 meses de seguimiento, los resultados fueron comparables entre los 2 grupos. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en las puntuaciones de dolor. Ambas terapias han demostrado ser seguras y los pocos eventos adversos registrados fueron leves y

autolimitados. La ozonoterapia ha demostrado resultados similares a las inyecciones de HA, demostrando ser un enfoque seguro con efectos significativos en el control del dolor en pacientes afectados por osteoartritis de rodilla. Debido a sus efectos antiinflamatorios y analgésicos, el ozono podría considerarse un tratamiento potencial para la osteoartritis.⁽²²⁾

En la investigación de Yang C et al realizada en 2023 en China se evaluaron los efectos del ozono combinado con la inyección articular de hialuronato de sodio en pacientes con osteoartritis de rodilla. 292 pacientes se dividieron aleatoriamente en grupos experimental y control (n=146). El grupo experimental fue tratado con ozono combinado con inyección articular de hialuronato de sodio, mientras que el grupo de control recibió de forma rutinaria tabletas de clorhidrato de glucosamina e inyección articular de hialuronato de sodio. El tratamiento se realizó una vez por semana durante 5 semanas consecutivas. Después del tratamiento, el grupo experimental de observación tuvo una puntuación en la escala visual analógica del dolor significativamente más baja y una puntuación HSS (puntuación de rodilla del Hospital de Cirugía Especial) más alta que los del grupo control (P <0,05). La tasa de respuesta total del grupo experimental fue mayor que la del grupo de control (P<0,05). El ozono combinado con la inyección articular de hialuronato de sodio tiene efectos terapéuticos obvios sobre la osteoartritis de rodilla.⁽²³⁾

Discusión

Los resultados obtenidos han mostrado que la ozonoterapia, aparece como una herramienta valiosa para ser empleada por los profesionales sanitarios en la osteoartritis de rodilla.

Estos resultados son consistentes con otras revisiones similares como la revisión sistemática de Oliviero A et al realizada en 2019 en Italia en la que se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Embase, Google Scholar y Scopus para definir el efecto obtenido en pacientes con osteoartritis de rodilla mediante inyecciones de ozono, sobre el dolor y la función física. Se incluyeron seis ensayos clínicos, al igual que en nuestra revisión. Se puede observar que el volumen y la concentración de ozono inyectado son diferentes en los distintos protocolos de tratamiento publicados, lo cual limita el alcance de los resultados como sucede en nuestra revisión. Pero, la acción del ozono aunque no está clara, es una modalidad

terapéutica prometedora capaz de impactar favorablemente la función y la calidad de vida de pacientes con osteoartritis de rodilla.⁽²⁴⁾

Noori-Zadeh A et al realizaron en 2019 en Irán otra revisión y metaanálisis similar. En este estudio se fue evaluó la eficacia de la ozonoterapia intraarticular para el alivio del dolor en sujetos con osteoartritis de rodilla. La revisión sistemática recuperó 10 estudios para metanálisis después de cumplir con los criterios de inclusión y exclusión. Este metanálisis presenta evidencia de que la ozonoterapia intraarticular es una forma eficaz de controlar el dolor crónico en la osteoartritis de rodilla.⁽²⁵⁾

Otra revisión parecida fue producida por Arias-Vázquez PI et al México en la que los resultados del análisis de ocho estudios indicaron que las infiltraciones intraarticulares de ozono pueden usarse como un tratamiento opcional efectivo para el manejo del dolor relacionado con la osteoartritis de rodilla. Pero además se matizó que hay efectos beneficiosos a corto plazo que alcanzan su punto máximo alrededor de 1 mes de tratamiento, con una disminución gradual de la eficacia después de 3 a 6 meses de tratamiento.⁽²⁶⁾

A pesar de todos estos resultados alentadores, es fundamental continuar investigando para establecer un protocolo unificado en cuanto a la frecuencia, duración de la sesión, duración del programa, y número de sesiones realizando un seguimiento a largo plazo de los pacientes. También sería preciso llevar a cabo estudios clínicos aleatorizados y controlados en los que se analice el posible efecto sinérgico con otras terapias o tratamientos. De esta manera los profesionales sanitarios podrán ofrecer los mejores cuidados basados en las últimas evidencias científicas a los pacientes.

Conclusiones

La ozonoterapia es eficaz en la reducción del dolor en los pacientes con osteoartritis de rodilla. Este tratamiento además de aliviar el dolor en intensidad y duración, también mejora la funcionalidad y la calidad de vida, y reduce el periodo de incapacidad laboral. Comparado con las inyecciones de ácido hialurónico y de corticoesteroides produce resultados similares en la reducción del dolor, pero con efectos más duraderos en el tiempo.

Referencias bibliográficas

1. Giorgino R, Albano D, Fusco S, Peretti GM, Mangiavini L, Messina C. Knee Osteoarthritis: Epidemiology, Pathogenesis, and Mesenchymal Stem Cells: What Else Is New? An Update. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 29;24(7):6405. doi: 10.3390/ijms24076405.
2. Sharma L. Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med.* 2021 Jan 7;384(1):51-59. doi: 10.1056/NEJMcp1903768.
3. Primorac D, Molnar V, Rod E, Jeleč Ž, Čukelj F, Matišić V, et al. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes (Basel).* 2020 Jul 26;11(8):854. doi: 10.3390/genes11080854.
4. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2022 May 1;30(9):e721-e729. doi: 10.5435/JAAOS-D-21-01233.
5. Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA.* 2021 Feb 9;325(6):568-578. doi: 10.1001/jama.2020.22171.
6. Jang S, Lee K, Ju JH. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 5;22(5):2619. doi: 10.3390/ijms22052619.
7. Rezuş E, Burlui A, Cardoneanu A, Macovei LA, Tamba BI, Rezuş C. From Pathogenesis to Therapy in Knee Osteoarthritis: Bench-to-Bedside. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 7;22(5):2697. doi: 10.3390/ijms22052697.
8. Seyam O, Smith NL, Reid I, Gandhi J, Jiang W, Khan SA. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Med Gas Res.* 2018 Sep 25;8(3):103-110. doi: 10.4103/2045-9912.241075.
9. Manoto SL, Maepa MJ, Motaung SK. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. *Saudi J Biol Sci.* 2018 May;25(4):672-679. doi: 10.1016/j.sjbs.2016.02.002.
10. Latini E, Curci ER, Nusca SM, Lacopo A, Musa F, Santoboni F, et al. Medical ozone therapy in facet joint syndrome: an overview of sonoanatomy, ultrasound-guided injection techniques and potential mechanism of action. *Med Gas Res.* 2021 Oct-Dec;11(4):145-151. doi: 10.4103/2045-9912.318859.

11. Liu L, Zeng L, Gao L, Zeng J, Lu J. Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. *Int Wound J*. 2023 Aug;20(6):2376-2385. doi: 10.1111/iwj.14060.
12. Hidalgo-Tallón FJ, Torres-Morera LM, Baeza-Noci J, Carrillo-Izquierdo MD, Pinto-Bonilla R. Updated Review on Ozone Therapy in Pain Medicine. *Front Physiol*. 2022 Feb 23;13:840623. doi: 10.3389/fphys.2022.840623.
13. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res*. 2017 Oct 17;7(3):212-219. doi: 10.4103/2045-9912.215752.
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. marzo de 2021;19:26.
15. Mamédio C, Andruccioli M, Cuce M. The PICO strategy for the research question construction and evidence research. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2007;15:508- 11.
16. Higgins JPT, Thomas J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2.aed. WILEY Blackwell; 2019.
17. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. diciembre de 2016;5(1):210.
18. 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*. 2017 Jul 24;12(7):e0179185. doi: 10.1371/journal.pone.0179185.
19. Babaei-Ghazani A, Najarzadeh S, Mansoori K, Forogh B, Madani SP, Ebadi S, et al. The effects of ultrasound-guided corticosteroid injection compared to oxygen-ozone (O2-O3) injection in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2018 Sep;37(9):2517-2527. doi: 10.1007/s10067-018-4147-6.
20. Baranova IV. The use of the functional state of the joints for the estimation of the effectiveness of the application of oxygen/ozone therapy for the rehabilitative treatment of the patients suffering from knee arthritis. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2018;95(3):42-48. doi: 10.17116/kurort201895342.
21. de Sire A, Stagno D, Minetto MA, Cisari C, Baricich A, Invernizzi M. Long-term effects of intra-articular oxygen-ozone therapy versus hyaluronic acid in older people affected by knee

osteoarthritis: A randomized single-blind extension study. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2020;33(3):347-354. doi: 10.3233/BMR-181294.

22. Sconza C, Di Matteo B, Queirazza P, Dina A, Amenta R, Respizzi S, et al. Ozone Therapy versus Hyaluronic Acid Injections for Pain Relief in Patients with Knee Osteoarthritis: Preliminary Findings on Molecular and Clinical Outcomes from a Randomized Controlled Trial. *Int J Mol Sci.* 2023 May 15;24(10):8788. doi: 10.3390/ijms24108788.

23. Yang C, Chen Q. Effects of ozone combined with articular injection of sodium hyaluronate on patients with knee osteoarthritis and their inflammatory factors and hemorheological indices. *Afr Health Sci.* 2023 Jun;23(2):360-366. doi: 10.4314/ahs.v23i2.40.

24. Oliviero A, Giordano L, Maffulli N. The temporal effect of intra-articular ozone injections on pain in knee osteoarthritis. *Br Med Bull.* 2019 Dec 11;132(1):33-44. doi: 10.1093/bmb/ldz028.

25. Noori-Zadeh A, Bakhtiyari S, Khooz R, Haghani K, Darabi S. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2019 Feb;42:240-247. doi: 10.1016/j.ctim.2018.11.023.

26. Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Hernández-Díaz Y, González-Castro TB, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, et al. Short-Term Therapeutic Effects of Ozone in the Management of Pain in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *PM R.* 2019 Aug;11(8):879-887. doi: 10.1002/pmrj.12088.

Conflicto de interés

Los autores no refieren conflicto de interés

Fuentes de financiación

Los autores no refieren fuentes de financiación

Contribución de los autores

Jesús Sánchez Lozano: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de la información, revisión de los datos recopilados y revisión final del manuscrito.

Sandra Martínez Pizarro: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de la información, redacción y revisión final del manuscrito.

