

Revisión bibliográfica

Ozonoterapia en el Síndrome del Túnel Carpiano inducido por Inhibidores de la Aromatasa en pacientes con cáncer de mama

Ozone therapy in aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome in breast cancer patients

Dra. M^a José Barrera López
Médico Ginecólogo Obstetra, España

Palabras clave

Síndrome del túnel carpiano
inhibidores de la aromatasa
ozonoterapia
síndrome musculoesquelético
asociado a inhibidores de
aromatasa
cáncer de mama
adherencia terapéutica
infiltración perineural
ecografía musculoesquelética
medicina integrativa oncológica

Resumen

Introducción: Las pacientes con cáncer de mama que toman inhibidores de la aromatasa como tratamiento adyuvante pueden desarrollar entre un 5-20 % el síndrome músculo esquelético asociado a inhibidores de la aromatasa cuya manifestación clínica más frecuente es el síndrome del túnel carpiano. Más allá del grado de sintomatología que pueda padecer la paciente existe la preocupación de la falta de adherencia al tratamiento y la suspensión de éste hasta en un 20-30 % de los casos, con las consecuencias e impacto en su enfermedad que esta decisión conlleva.

Los tratamientos convencionales para el síndrome del túnel carpiano presentan ciertas limitaciones, a saber: el uso del corticoide local puede llevar a alteraciones metabólicas en determinados sujetos, conlleva cierta recurrencia en la aparición de los síntomas y no actúa sobre la causa del problema que es la fibrosis. Otra opción terapéutica es la cirugía, pero tampoco modifica la causa subyacente. Este es el motivo para buscar tratamientos alternativos complementarios.

Objetivos: Explicar la relación entre la incidencia y prevalencia del cáncer de mama hormono dependiente y el uso habitual en la práctica clínica de los inhibidores de la aromatasa y como consecuencia la aparición del Síndrome musculoesquelético asociado a inhibidores de la aromatasa y del síndrome del túnel carpiano. Explorar la fisiopatología de la síndrome del túnel carpiano y sus criterios diagnósticos. Explicar los mecanismos de acción del ozono en este contexto clínico. Intentar analizar la evidencia científica del uso de ozono en síndrome del túnel carpiano en pacientes con cáncer de mama y evaluar la plausibilidad y perfil de seguridad del ozono como una estrategia terapéutica en este tipo de pacientes.

Keywords

Carpal Tunnel Syndrome
Aromatase Inhibitors
Ozone/therapeutic use
Breast Neoplasms
Arthralgia/chemically induced
Medication Adherence
Injections Intra-Articular
Ultrasonography
Interventional
Integrative Oncology

Abstract

Introduction: Breast cancer patients receiving aromatase inhibitors as adjuvant therapy may develop aromatase inhibitor-associated musculoskeletal syndrome in approximately 5–20% of cases, whose most frequent clinical manifestation is carpal tunnel syndrome. Beyond the severity of symptoms experienced by each patient, there is major concern about poor adherence and premature discontinuation of endocrine therapy in up to 20–30% of cases, with consequent negative impact on disease outcomes.

Conventional treatments for carpal tunnel syndrome have important limitations: local corticosteroid injections may lead to metabolic disturbances in susceptible patients, are associated with a substantial rate of symptom recurrence, and do not act on the underlying cause, namely sub synovial fibrosis. Surgery is another therapeutic option but likewise does not modify the underlying pathophysiology. These limitations justify the search for complementary and alternative therapeutic approaches.

Objectives: To describe the relationship between the incidence and prevalence of hormone dependent breast cancer and the routine use of aromatase inhibitors in clinical practice, and the consequent development of Aromatase Inhibitor-Associated Musculoskeletal Syndrome and carpal tunnel syndrome. To explore the pathophysiology of carpal tunnel syndrome and its diagnostic criteria. To explain the mechanisms of action of ozone therapy in this clinical context. To analyze the scientific evidence on the use of ozone in carpal tunnel syndrome in breast cancer patients and to assess the plausibility and safety profile of ozone as a therapeutic strategy in this population.

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Barrera López, MJ (2026). Ozonoterapia en el Síndrome del Túnel Carpiano inducido por Inhibidores de la Aromatasa en pacientes con cáncer de mama. *Ozone Therapy Global Journal* Vol. 15, nº 1, pp. 155-181.

Autor para correspondencia: M^a José Barrera López. Médico Ginecólogo Oobstetra. Email: mjbarreral@hotmail.com

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El cáncer de mama hormono-dependiente: contexto clínico y tratamiento adyuvante

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres a nivel mundial, con aproximadamente 2,3 millones de casos nuevos diagnosticados en 2024 según las estimaciones de GLOBOCAN, lo que representa el 11,7% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer independientemente del sexo (Sung et al., 2021). Se estiman 37.682 casos nuevos en 2025 (29% de cánceres en mujeres), aproximadamente un 3% más que en 2024 (36.395 casos). La tasa de incidencia es de aproximadamente 132–144 casos por 100.000 mujeres, con una probabilidad de que 1 de cada 8 mujeres lo presente a lo largo de la vida, y una prevalencia a los 5 años de 154.368 mujeres en 2024 (Giaquinto et al., 2022).

Aproximadamente el 70–80% de los tumores de mama expresan receptores de estrógenos (RE+) y/o receptores de progesterona (RP+), constituyendo el subgrupo denominado “luminal” u “hormono dependiente”, que en la clasificación molecular comprende los subtipos luminal A y luminal B, cuya diferencia estriba fundamentalmente en el índice de proliferación mitótico (Ki67%) (Cardoso et al., 2019; Anderson et al., 2014). La supervivencia a 5 años para este tipo de cáncer de mama supera el 80%, lo que convierte a la toxicidad del tratamiento adyuvante y a la adherencia terapéutica en prioridades clínicas de primera magnitud para la creciente población de supervivientes.

El tratamiento estándar del cáncer de mama RH+ en los estadios I–III incluye, tras la cirugía y la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante cuando esta esté indicada, la hormonoterapia adyuvante durante 5–10 años. En mujeres posmenopáusicas, los inhibidores de la aromatasa (IA) han desplazado al tamoxifeno como tratamiento de elección, tras los resultados de los ensayos ATAC, BIG 1 98 y MA.17, que demostraron la superioridad de los IA en la supervivencia libre de enfermedad y la reducción del riesgo de recurrencia (Cuzick et al., 2010; Coates et al., 2007; Goss et al., 2016).

1.2. Inhibidores de la aromatasa: mecanismo de acción y tipos

Los inhibidores de aromatasa de tercera generación actúan bloqueando la enzima aromatasa (CYP19A1), responsable de la conversión periférica de los andrógenos (androstenediona, testosterona) en estrógenos (estrone, estradiol) en el tejido adiposo, el músculo, el hígado, las glándulas suprarrenales y el tejido tumoral en mujeres posmenopáusicas (Buzdar et al., 2002). Al suprimir la síntesis periférica de estrógenos, los IA reducen los niveles séricos de estradiol en más del 95%, con niveles plasmáticos que con frecuencia descienden por debajo de los 5 pg/mL (Geisler et al., 2002). Se distinguen dos clases farmacológicas (Geisler, 2011)

Inhibidores no esteroideos reversibles (tipo II): anastrozol (Arimidex®, 1 mg/día v.o.) y letrozol (Femara®, 2,5 mg/día v.o.), que se unen competitivamente al sitio activo de la aromatasa de forma reversible. Ambos son derivados triazólicos, con ciertas diferencias en la potencia de supresión estrogénica (letrozol suprime alrededor del 99% frente al 95–98% de anastrozol) y en el perfil de efectos adversos (Geisler, 2011).

- Inhibidores esteroideos irreversibles (tipo I): exemestano (Aromasin®, 25 mg/día v.o.), un análogo estructural de la androstenediona que se une covalentemente al sitio activo de la aromatasa, inactivándola de forma permanente (Geisler, 2011). Al tener una estructura esteroidea, puede ejercer efectos androgénicos débiles que podrían explicar parcialmente algunos de sus efectos sobre el sistema musculoesquelético (Geisler, 2011).

- Los tres fármacos se administran durante un mínimo de 5 años en el contexto de la terapia adyuvante estándar, con posibles extensiones a 7–10 años en pacientes de riesgo moderado o alto, lo que implica un periodo prolongado de privación estrogénica profunda y sostenida, con importantes consecuencias sobre los tejidos dependientes de estrógenos (Buzdar et al., 2002)

1.3. Síntomas musculoesqueléticos asociados a IA (AIMSS): definición, prevalencia e impacto en la adherencia terapéutica

El síndrome musculoesquelético asociado a inhibidores de aromatasas (AIMSS) engloba un conjunto de síntomas osteoarticulares y de partes blandas que aparecen en el contexto del tratamiento con IA, en cuya etiopatogenia desempeña un papel central la depleción estrogénica (Mao et al., 2009; Henry et al., 2008). Se caracteriza por artralgia bilateral y simétrica (con predominio en manos, muñecas, rodillas y caderas), rigidez matutina ≥ 30 minutos, tenosinovitis estenosante (dedo en resorte), síndrome del túnel carpiano (STC), reducción de la fuerza de prensión y mialgia generalizada (Mao et al., 2009; Henry et al., 2008; Crew et al., 2007)

La prevalencia del AIMSS es muy elevada: puede afectar hasta al 50–70% de las pacientes tratadas con IA, siendo severo grado 3–4 según CTCAE, (*Common Terminology Criteria for Adverse Events o Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos*), en aproximadamente el 10–20% de los casos (Mao et al., 2009; Crew et al., 2007). Suele aparecer típicamente en los primeros 3–6 meses de tratamiento, aunque puede manifestarse en cualquier momento a lo largo de los 5–10 años de hormonoterapia adyuvante (Henry et al., 2008). Entre los factores de riesgo identificados se incluyen un índice de masa corporal elevado, el tratamiento previo con quimioterapia (especialmente taxanos), la presencia de artralgia previa bajo tamoxifeno (en pacientes inicialmente premenopáusicas), un menor nivel de actividad física basal y determinados polimorfismos en los genes CYP19A1 y CYP11A1 (Sestak et al., 2008; Morales et al., 2004; Chung et al., 2022).

La discontinuación del tratamiento debido a la sintomatología musculoesquelética puede alcanzar el 20–30% de las pacientes, con tasas de no adherencia que llegan hasta el 50% a los 5 años de iniciado el tratamiento (Burstein et al., 2014; Chim et al., 2013). Estudios fármaco epidemiológicos han demostrado que esta discontinuación prematura de los IA antes de los 5 años se asocia con un incremento del riesgo de recurrencia del 10–15% y con un aumento de la mortalidad por cáncer de mama del 5–8% (Hershman et al., 2011; Partridge et al., 2003). Todo ello sitúa el manejo del AIMSS como una prioridad terapéutica central en el seguimiento de las pacientes de cáncer de mama RH+ (Murphy et al., 2012).

1.4. Síndrome del túnel carpiano como manifestación específica de AIMSS

El STC es la neuropatía por atrapamiento más frecuente en la población general, con una prevalencia estimada del 2,7–5,8% en mujeres mayores de 45 años (Atroshi et al., 1999; Lam & Thurston, 1998). En el contexto del tratamiento con IA, su frecuencia aumenta de forma significativa: estudios prospectivos reportan una incidencia de STC del 5–20% en pacientes bajo IA, frente al 2–4% esperado por edad en la población general posmenopáusica (Spagnolo et al., 2013; Scott et al., 2019). Un subanálisis del ensayo ATAC identificó STC en el 22% de las pacientes con sintomatología musculoesquelética severa en tratamiento con anastrozol (Sestak et al., 2008). El STC puede ser bilateral en el 40–60% de los casos (Cohen et al., 2017; Lintermans et al., 2011)

Clínicamente, el STC IA presenta las características típicas de una neuropatía por compresión del nervio mediano (parestias nocturnas en el territorio del nervio mediano, dolor en muñeca irradiado al antebrazo, debilidad en la pinza y, en estadios avanzados, atrofia de la eminencia tenar), pero con particularidades que lo diferencian del STC idiopático. Entre estas destacan una aparición más aguda y bilateral, una mayor tasa de tenosinovitis estenosante concomitante y la asociación con otras manifestaciones del AIMSS (Hadji et al., 2014; Goulding et al., 2010).

En un subgrupo de pacientes se observa mejoría clínica al interrumpir temporalmente el IA, lo que apoya la relación causal entre la privación estrogénica inducida por estos fármacos y la etiopatogenia del STC (Fellowes et al., 2001)

1.5. Opciones actuales de tratamiento y limitaciones en pacientes oncológicas

El abordaje terapéutico del STC IA en la práctica clínica presenta múltiples limitaciones (Henry et al., 2012; Hadji et al., 2014).

- Medidas conservadoras (férula nocturna, fisioterapia, AINE): ofrecen una respuesta de eficacia moderada (30–45%) y son apropiadas principalmente en STC leve
- Infiltración local con corticosteroide: es el tratamiento más empleado en STC moderado, con una eficacia a corto plazo (60–70% a las 4 semanas), pero con alta tasa de recurrencia (38–60% a los 6–12 meses) y riesgos específicos en la paciente oncológica, como hiperglucemia (especialmente relevante en el 30% de pacientes con diabetes o prediabetes inducida por tratamientos previos), supresión adrenal poco frecuente y un riesgo teórico de interferencia con el eje hormonal
- Cirugía de liberación del túnel carpiano: es eficaz (85–90% de buenos resultados), pero es un procedimiento invasivo, con posible recurrencia del 15–25% si la causa subyacente (privación estrogénica) persiste, y no actúa sobre el AIMSS generalizado.
- Cambio o discontinuación del IA: solo mejora el STC en el 30–40% de los casos y, aunque podría ser una opción razonable desde el punto de vista sintomático, compromete el pronóstico oncológico.

Estas limitaciones, junto con los riesgos específicos para la paciente oncológica, justifican la búsqueda de tratamientos complementarios que sean eficaces, seguros en el contexto del cáncer de mama y capaces de actuar sobre los mecanismos fisiopatológicos específicos del STC IA

1.6. Uso de la ozonoterapia en este contexto

La ozonoterapia médica se define como el empleo controlado de mezclas de oxígeno ozono (O_2-O_3) con fines terapéuticos. Su mecanismo de acción es predominantemente redox: el ozono reacciona con componentes plasmáticos y celulares generando señales oxidativas transitorias que activan respuestas adaptativas celulares (activación de Nrf2, inhibición de NF κ B), con efectos antiinflamatorios, antifibróticos, analgésicos, vasodilatadores y neuroprotectores bien documentados (Sagai & Bocci, 2011; Bocci, 2010). Estos mecanismos son directamente relevantes para la fisiopatología del STC IA, que implica fibrosis sinovial progresiva mediada por TGF β 1, inflamación crónica del tejido sinovial subsinovial (SSCT) y neuropatía compresiva isquémica del nervio mediano.

La justificación del uso de ozonoterapia en el STC IA se apoya en tres pilares: (a) la eficacia documentada en STC idiopático y en contextos de fibrosis sinovial en ensayos clínicos aleatorizados; (b) la eficacia observada en AIMSS por anastrozol en series de casos; y (c) la seguridad confirmada en pacientes con cáncer de mama, sin interferencia con la hormonoterapia ni evidencia de promoción tumoral.

1.7. Objetivos de la revisión

Los objetivos de la presente revisión son:

- (1) describir la fisiopatología diferenciada del STC inducido por IA como una entidad nosológica específica;
- (2) revisar los criterios diagnósticos y las opciones de medida de resultados en esta población (“outcome, measures”);
- (3) analizar los principales mecanismos de acción del ozono en el STC IA;
- (4) sintetizar la evidencia clínica disponible sobre ozonoterapia en el STC y en el AIMSS;
- (5) evaluar el perfil de seguridad del ozono en pacientes oncológicas.

2. FISIOPATOLOGÍA DEL STC INDUCIDO POR IA

2.1. Papel fisiológico de los estrógenos en el tejido conectivo sinovial y nervioso periférico

Los estrógenos ejercen un papel regulador clave sobre la homeostasis del tejido conectivo musculoesquelético a través de sus receptores nucleares (RE α y RE β) y de membrana (GPER1), que se expresan en los fibroblastos sinoviales, los condrocitos, las células de Schwann, las células endoteliales y los macrófagos residentes de los tejidos del túnel carpiano (Toesca et al., 2008; McEwen & Alves, 1999). Los efectos fisiológicos del estradiol en estos tejidos incluyen: (a) la regulación de la síntesis y degradación del colágeno, manteniendo el equilibrio entre producción (TGF β 1, CTGF) y lisis (MMPs, ADAMTS); (b) la inhibición de la proliferación de miofibroblastos activados; (c) la modulación antiinflamatoria, en tanto que el RE α impide la unión de c-rel y RelA al sitio NF κ B del promotor de IL 6, bloqueando así la inducción de IL 6 por TNF α y reduciendo la expresión de citocinas proinflamatorias como IL 6, IL 1 β y TNF α (Galien & Garcia, 1997); (d) el mantenimiento de la viscoelasticidad del tejido sinovial; y (e) la acción neuroprotectora sobre los axones y las células de Schwann del nervio mediano (Toesca et al., 2008; McEwen & Alves, 1999).

La expresión de receptores de estrógenos en el tejido sinovial del túnel carpiano fue documentada mediante inmunohistoquímica por Toesca et al. (2008), quienes estudiaron biopsias del ligamento transversal del carpo y de la sinovial tendinosa en 30 pacientes intervenidos de STC y hallaron positividad para RE α y RE β en fibroblastos del ligamento y en células del revestimiento sinovial. Destacaron una mayor expresión de RE α en mujeres de mayor edad, lo que sugiere un papel específico de este subtipo de receptor en la fisiopatología del STC relacionado con la deficiencia estrogénica (Toesca et al., 2008).

2.2. Privación estrogénica por IA: efectos sobre la sinovial flexora y los tejidos del túnel carpiano

La supresión de más del 95% de los niveles de estradiol inducida por los IA desencadena en los tejidos del túnel carpiano una cascada de cambios tisulares que configuran el sustrato estructural del STC IA (Seretny et al., 2014).

1. Desinhibición del eje TGF β 1/CTGF/colágeno: en ausencia de estradiol, la inhibición que ejerce el RE α sobre la transcripción del gen TGF β 1 desaparece, con un incremento de 2–4 veces en la secreción de TGF β 1 por los fibroblastos sinoviales. El TGF β 1 activa la vía canónica SMAD2/3, que estimula la transcripción de colágeno tipo I y III, CTGF y fibronectina, promoviendo la fibrosis progresiva del SSCT (Yamanaka et al., 2018; Chikenji et al., 2014).
2. Activación de miofibroblastos: el TGF β 1 induce la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos (expresión de α SMA), células contráctiles que producen grandes cantidades de colágeno y enzimas fibrogénicas, amplificando el proceso fibrótico.
3. Reducción de la actividad de MMPs: los estrógenos inducen la expresión de MMP 1, MMP 3 y MMP 13 (colagenasas y estromelisininas) que degradan el exceso de colágeno depositado; la privación estrogénica reduce su actividad, inclinándolo el balance hacia un depósito neto de colágeno (Seretny et al., 2014).
4. Incremento del grosor del SSCT: la acumulación de colágeno tipo I y III en el SSCT, estructura que recubre los tendones flexores y ocupa el espacio del túnel carpiano, reduce el volumen disponible y aumenta la presión sobre el nervio mediano.

2.3. Inflamación, proliferación sinovial y tenosinovitis estenosante como mecanismos centrales

A medida que disminuyen los niveles de estrógenos, se establece un estado proinflamatorio que, sumado a la fibrosis sinovial progresiva, contribuye decisivamente a la sintomatología del STC IA (Galien & Garcia, 1997; Brewer et al., 2016). Sin la modulación antiinflamatoria del estradiol —que inhibe NF κ B en fibroblastos y macrófagos sinoviales— se incrementa la secreción local de IL 6, IL 1 β y TNF α , que a su vez:

- activan NF κ B en los fibroblastos sinoviales, amplificando la producción de citocinas proinflamatorias en un ciclo autocrino
- estimulan la proliferación de sinoviocitos, generando tenosinovitis hipertrófica.
- inducen edema tisular por aumento de la permeabilidad vascular.
- reducen el umbral de activación de los nociceptores periféricos del nervio mediano, favoreciendo la sensibilización periférica.

Molayem et al. (2025) describen, en piezas quirúrgicas intraoperatorias de pacientes con STC IA analizadas mediante inmunohistoquímica, una expresión de TGF β 1 aproximadamente 2,7 veces superior a la observada en STC idiopático, así como un aumento significativo de la fibrosis del SSCT. Estos hallazgos confirman que el STC IA constituye una entidad histopatológicamente diferenciada respecto al STC idiopático (Molayem et al., 2025).

2.4. Alteraciones de la microcirculación endoneural y neuropatía isquémica del nervio mediano

El nervio mediano en el túnel carpiano es especialmente vulnerable a la isquemia endoneural por su

dependencia del sistema de microvascularización intraneural (*vasa nervorum*) que irriga las células de Schwann y los axones mielínicos. La compresión crónica ejercida por el SSCT fibrótico reduce el flujo sanguíneo intraneural e induce isquemia endoneural con una secuencia progresiva (Levine et al., 1993; Bland, 2000):

1. **Fase aguda:** vasodilatación reactiva, edema intraneural y aumento de la presión endoneural, con reducción adicional del flujo
2. **Fase subaguda:** desmielinización focal de las fibras de mayor diámetro ($A\beta$ sensitivas y motoras), con bloqueo y reducción de la velocidad de conducción.
3. **Fase crónica:** degeneración axonal walleriana con denervación muscular (atrofia tenar) y cambios fibróticos irreversibles en el nervio

El ozono mejora la microcirculación endoneural incrementando la deformabilidad eritrocitaria, aumentando la liberación de óxido nítrico endotelial con efecto vasodilatador, reduciendo el edema perivascular gracias a su acción antiinflamatoria, y activando el eje Gas6/MerTK en las células de Schwann, lo que favorece la neuroprotección y la remielinización (Sagai & Bocci, 2011).

2.5. Sensibilización central y periférica: rol del dolor neuropático en AIMSS

El dolor neuropático en el STC IA combina un componente de sensibilización periférica (derivado de la compresión directa del nervio mediano y la liberación local de sustancia P, CGRP y PGE2) con un componente de sensibilización central que explica la hiperalgesia generalizada característica del AIMSS (Henry et al., 2008; Hadji et al., 2014). La depleción estrogénica reduce los niveles de β endorfina y dinorfina (opioides endógenos cuya síntesis está regulada por estrógenos), disminuyendo la analgesia endógena y amplificando la percepción del dolor (Wehrenberg & Wardlaw, 1990). Adicionalmente. Adicionalmente, el estradiol actúa como modulador negativo de los receptores TRPV1 (capsaicina) y de los canales Nav1.7 y Nav1.8 en nociceptores periféricos; su ausencia incrementa la excitabilidad nociceptora (Greaves et al., 2014).

3. DIAGNÓSTICO DEL STC EN PACIENTES CON IA

3.1. Criterios clínicos: anamnesis, exploración física y escala de Boston (BCTQ)

El diagnóstico clínico del STC se basa en la combinación de síntomas, signos exploratorios y tests provocadores (Atroshi et al., 1999). Los síntomas cardinales son las parestesias nocturnas (hormigueo, sensación de corriente eléctrica) en el territorio del nervio mediano (cara palmar del pulgar, dedo índice, dedo medio y mitad radial del dedo anular), el dolor en muñeca que puede irradiarse al antebrazo y codo, y la torpeza manual con pérdida de destreza fina (dificultad para abotonar, sostener objetos pequeños), (Atroshi et al., 1999). En el STC IA son características la bilateralidad, la exacerbación matutina (rigidez y tumefacción de la mano al despertar) y la asociación con rigidez matutina generalizada de las articulaciones de la mano (Hadji et al., 2014).

Los signos exploratorios de mayor utilidad diagnóstica son (Kamath & Stothard, 2003; Massy-Westropp et al., 2017).

- **Signo de Phalen:** parestesias reproducidas tras flexión pasiva mantenida de la muñeca durante 60 segundos (sensibilidad 68–73%, especificidad 71–80%).

- **Signo de Tinel:** parestesias reproducidas por percusión del nervio mediano en el canal carpiano (sensibilidad 50–60%, especificidad 64–77%).
- **Test de compresión del carpo:** parestesias reproducidas por compresión directa del túnel carpiano durante 30 segundos (sensibilidad 87%, especificidad 90%).
- **Flick sign (signo de la mano elevada):** el paciente agita o eleva la mano para aliviar las parestesias nocturnas (alta especificidad para STC).
- **Fuerza de prensión (dinamómetro Jamar):** reducción respecto a la mano contralateral o a los valores de referencia por edad y sexo.

Para la cuantificación de la sintomatología y el estado funcional, se utiliza la Escala de Boston para el Túnel Carpiano (BCTQ, Boston Carpal Tunnel Questionnaire), el instrumento más ampliamente validado en STC, compuesto por la subescala de severidad de síntomas (SSS) y la subescala de estado funcional (FSS), con una puntuación de 1 a 5 en cada ítem (Levine et al., 1993).

3.2. Diagnóstico electromiográfico y electroneurográfico

El estudio de conducción nerviosa (ECN) constituye el gold standard para el diagnóstico del STC, al confirmar la neuropatía compresiva del nervio mediano, graduar su severidad y monitorizar la respuesta al tratamiento (Atroshi et al., 1999; Bland, 2000). Los parámetros de mayor relevancia clínica son: la latencia sensitiva distal (LSD), la latencia motora distal (LMD), la velocidad de conducción sensitiva y la amplitud del potencial de acción del nervio sensitivo (SNAP). La clasificación neurofisiológica de Bland estratifica la severidad en 7 grados (0 a 6), desde normal hasta extremadamente severo, y orienta la decisión terapéutica (Bland, 2000).

3.3. Ecografía de partes blandas del túnel carpiano

La ecografía musculoesquelética de alta resolución (transductor lineal 12–18 MHz) ha emergido como herramienta diagnóstica y de guía terapéutica fundamental en el STC, complementaria al ECN (Duncan et al., 1999; Fowler et al., 2011). Los parámetros de mayor utilidad diagnóstica son: el área de sección transversal (CSA) del nervio mediano a nivel del pisiforme (normal <10 mm²; STC confirmado ≥12 mm²), el grosor del engrosamiento ecográfico del tejido sinovial subsinovial (SSCT) como marcador específico de fibrosis sinovial (de especial relevancia en el STC IA) y la movilidad tendinosa durante la flexoextensión (Duncan et al., 1999).

La ecografía es el parámetro más útil para evaluar el éxito antifibrótico del tratamiento con ozono y resulta indispensable para guiar las infiltraciones perineurales con precisión y seguridad.

3.4. Diagnóstico diferencial en la paciente oncológica

En la paciente oncológica bajo IA, el diagnóstico diferencial del STC debe incluir (Hershman et al., 2014; Hadji et al., 2014).

- **Metástasis ósea en muñeca o carpo:** rara, pero posible; descartar mediante técnicas de imagen (gammagrafía ósea)

- **Radiculopatía cervical C6 C7:** puede coexistir con STC (síndrome de “doble aplastamiento”); el ECN diferencia ambas entidades
- **Neuropatía periférica por quimioterapia (CIPN):** afecta preferentemente a miembros inferiores y muestra un patrón axonomotor difuso en el ECN, frente al patrón focal del STC
- **Artritis reumatoide/artritis reactiva:** pueden inducir tenosinovitis flexora y STC secundario; valorar datos de laboratorio (FR, anti-CCP, entre otros)
- **Hipotiroidismo:** frecuente tras radioterapia cervical o por efecto de determinados quimioterápicos; puede inducir STC por depósito de mucopolisacáridos en el túnel carpiano; confirmar mediante datos de laboratorio con perfil tiroideo.

3.5. Instrumentos de medida de resultados

Para la evaluación estandarizada y el seguimiento del STC IA se recomiendan los siguientes instrumentos (Levine et al., 1993; Leite et al., 2006).

- **VAS** (escala de dolor *Visual Analogue Scale*) 0–100 mm; MCID (diferencia mínima clínicamente importante, *Minimal Clinically Important Difference*): reducción ≥ 15 mm o $\geq 30\%$.
- **BCTQ SSS** (*Symptom Severity Scale, mide la gravedad de los síntomas*) y **BCTQ FSS** (*Functional Status Scale, mide la capacidad funcional de la mano*). Son subescalas de síntomas y función del cuestionario de Boston. (Levine et al., 1993; Leite et al., 2006).
- **Fuerza de prensión** (dinamómetro Jamar): media de 3 mediciones en kg; valores de referencia por edad y sexo según normativa NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*).
- **Electroneurografía:** LSD, LMD, velocidad de conducción sensitiva y amplitud del SNAP (parámetros objetivos de seguimiento neurofisiológico).
- **Ecografía:** CSA del nervio mediano y grosor del SSCT (parámetros objetivos de resolución estructural, especialmente relevantes en STC IA)

4. TRATAMIENTO CONVENCIONAL DEL STC EN PACIENTES ONCOLÓGICAS

4.1. Medidas conservadoras

El tratamiento conservador de primera línea del STC en grado leve-moderado incluye la férula nocturna en posición neutra de la muñeca —que evita la flexión/extensión nocturna y reduce la presión intratuneliana—, la fisioterapia con ejercicios de deslizamiento tendinoso y neural, y la modificación de actividades (evitar movimientos repetitivos de flexoextensión y la presión prolongada sobre la palma) (Page et al., 2012; Padua et al., 2010). La evidencia de estas medidas es modesta: la férula nocturna mejora los síntomas en el 37–54% de los pacientes con STC leve a las 4 semanas, pero con una tasa de recurrencia del 50–60% al año (Page et al., 2012). En el STC IA, donde la causa subyacente (la privación estrogénica) persiste de forma indefinida, la eficacia de las medidas conservadoras aisladas es aún más limitada.

Los AINEs orales (ibuprofeno, naproxeno) proporcionan una mejoría del dolor del 30–40% a corto

plazo, pero su uso crónico está limitado por los efectos adversos (gastropatía, nefrotoxicidad, riesgo cardiovascular), hecho especialmente relevante en las pacientes oncológicas de mayor edad con múltiples comorbilidades (Henry et al., 2012).

4.2. Infiltración local con corticosteroides

La infiltración local con corticosteroide (metilprednisolona o triamcinolona) en el túnel carpiano es el tratamiento más empleado en el STC moderado refractario a las medidas conservadoras (Marshall et al., 2007; Kaya Simsek et al., 2023). La revisión sistemática Cochrane de Marshall et al. (2007) confirmó que la infiltración con corticosteroide mejora los síntomas respecto a placebo en el corto plazo (1–4 semanas), pero la evidencia a largo plazo (>1 año) es incierta. Estudios con seguimiento prolongado muestran tasas de recurrencia del 38–60% a los 6–12 meses, con necesidad de nueva infiltración o cirugía en el 40–50% de los casos a los 12 meses (Kaya Simsek et al., 2023).

Existen condiciones especiales a tener en cuenta en la paciente con cáncer de mama tratada con IA (Marshall et al., 2007; Henry et al., 2012):

1. **Hiperglucemia:** metilprednisolona y triamcinolona tienen efectos glucocorticoides sistémicos incluso en administración local, con incrementos de glucemia de 20–80 mg/dL en las primeras 24–72 horas; hecho especialmente relevante en el 30–40% de pacientes oncológicas con diabetes o prediabetes secundaria a tratamientos oncológicos previos o enfermedad de base.
2. **Ausencia de efecto antifibrótico:** el corticosteroide actúa principalmente sobre la inflamación aguda, pero no modifica la fibrosis del SSCT ni frena su progresión, lo que podría explicar su recurrencia postratamiento.
3. **Riesgo de atrofia dérmica e hipopigmentación cutánea:** es relevante estéticamente y puede confundirse con lesiones dermatológicas que pueden alarmar en el seguimiento oncológico.
4. **Número limitado de infiltraciones:** no se recomienda superar las 3 infiltraciones por túnel carpiano al año por riesgo de tendinopatía flexora y debilidad del retináculo.

4.3. Tratamiento quirúrgico: liberación del túnel carpiano

La cirugía de liberación del túnel carpiano ((sección del ligamento transversal del carpo o retináculo flexor)) es el tratamiento de elección en el STC moderado-severo refractario al tratamiento conservador y en el STC severo con atrofia tenar, con tasas de éxito del 85–90% a 1 año y alta satisfacción del paciente (Romeo et al., 2020). Sin embargo, en el contexto del STC IA presenta limitaciones relevantes: (a) no actúa sobre la causa subyacente (privación estrogénica) ni sobre el AIMSS generalizado; (b) la tasa de recurrencia sintomática es del 15–25% a los 2–3 años en pacientes que continúan el tratamiento con IA; (c) las complicaciones posquirúrgicas (infección, lesión nerviosa, cicatriz dolorosa) añaden morbilidad en una paciente que ya presenta fragilidad por el tratamiento oncológico; y (d) la rehabilitación posquirúrgica (4–8 semanas) puede interferir con la adherencia al tratamiento oncológico (Romeo et al., 2020; Marshall et al., 2007).

4.4. Manejo del AIMSS: opciones sistémicas y limitaciones

Más allá del tratamiento local del STC, el manejo del AIMSS como síndrome sistémico incluye las siguientes opciones (Hadji et al., 2014; Henry et al., 2012).

- **Duloxetina (60–120 mg/día):** antidepresivo dual (IRSN) con eficacia demostrada en dolor musculoesquelético; puede reducir el dolor del AIMSS en un 30% en RCTs, pero con efectos adversos frecuentes (náuseas, somnolencia, hiperhidrosis, disfunción sexual) y sin efecto antifibrótico.
- **Ejercicio físico aeróbico y de resistencia:** presenta el mayor nivel de evidencia entre las intervenciones no farmacológicas en AIMSS. El ensayo HOPE (Hormones and Physical Exercise) de Irwin et al. demostró que el ejercicio supervisado (150 min/semana) redujo el dolor del AIMSS en un 30% (BPI, Brief Pain Inventory) y mejoró la función física (Irwin et al., 2015). Es una de las primeras recomendaciones que se les hacen a las pacientes cuando comienzan el tratamiento con AI.
- **Cambio de IA:** el switch de anastrozol a letrozol o de un IA no esteroideo a exemestano puede mejorar los síntomas en el 30–40% de los casos, pero en el 60–70% no hay respuesta o reaparece el AIMSS con el nuevo fármaco.
- **Acupuntura:** el ensayo de Crew et al. (2010) comparó acupuntura real frente a acupuntura simulada en pacientes con AIMSS y mostró una reducción significativa del dolor (VAS) y de escala de la discapacidad (HAQ-DI) en el grupo de acupuntura real, aunque las diferencias entre grupos fueron de magnitud modesta (Crew et al., 2010).

Ninguna de estas opciones aborda específicamente la fibrosis progresiva del SSCT ni proporciona neuroprotección directa al nervio mediano, lo que justifica la búsqueda de estrategias terapéuticas complementarias con mecanismos de acción específicos para el STC IA.

5. OZONOTERAPIA: FUNDAMENTOS Y MECANISMOS DE ACCIÓN

5.1. Propiedades fisicoquímicas del ozono médico

El ozono (O_3) es una forma alotrópica del oxígeno constituida por tres átomos en una molécula con ángulo de enlace de $116,8^\circ$. Es un gas inestable, de color azul pálido, con un potencial de oxidación de $+2,076$ V (superior al del cloro: $+1,36$ V), lo que lo convierte en uno de los agentes oxidantes más potentes conocidos (Bocci, 2006; Sagai & Bocci, 2011). La vida media del O_3 en solución acuosa a $37^\circ C$ y pH fisiológico es de aproximadamente 20–40 minutos, por lo que debe generarse en el momento de su administración a partir de oxígeno medicinal puro (pureza $\geq 99,5\%$) mediante generadores certificados que garanticen la concentración precisa expresada en μg de O_3 por mL de O_2 (Bahrami et al., 2019).

Para su uso médico, el rango de concentraciones terapéuticas validado es de 10–40 $\mu g/mL$ con unas concentraciones diferentes según la indicación y la vía de administración. En las infiltraciones perineurales del STC se emplean concentraciones de 10–40 $\mu g/mL$ (dosis baja-media), que inducen señales redox moderadas sin producir citotoxicidad; concentraciones >80 $\mu g/mL$ generan estrés oxidativo excesivo con potencial daño tisular, por lo que están contraindicadas en infiltraciones locales (Bahrami et al., 2019; Hesam et al., 2024). La estandarización de la concentración y la calibración del generador son requisitos de calidad irrenunciables regulados por la norma ISO 13485 y las directrices de la Declaración de Madrid, Junio 2025 de la ISCO3.

5.2. Mecanismo redox: activación de sistemas antioxidantes endógenos

Cuando el ozono entra en contacto con fluidos biológicos (plasma, suero, líquido sinovial), reacciona rápidamente con los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de las membranas celulares y lipoproteínas plasmáticas, generando productos de oxidación lipídica (LOPs): peróxidos lipídicos, hidroperóxidos de fosfolípidos y ozónidos (Sagai & Bocci, 2011). Los LOPs actúan como mensajeros lipídicos estables que difunden a las células e inician la cascada de señalización oxidativa que constituye la estrategia terapéutica del ozono (Franzini et al., 2023).

La señal LOPs activa el factor de transcripción Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) mediante la oxidación de su represor Keap1 y su translocación nuclear, donde induce la transcripción de genes citoprotectores de la fase II (Franzini et al., 2023; Sagai & Bocci, 2011).

- **HO-1** (hemo oxigenasa-1): enzima antioxidante y antiinflamatoria que degrada el grupo hemo libre
- **γ-GCS** (γ-glutamilcisteína sintetasa): enzima limitante de la síntesis de glutatión reducido (GSH), principal tampón antioxidante intracelular
- **SOD** (superóxido dismutasa) y catalasa: eliminan los radicales superóxidos y el peróxido de hidrógeno
- **Tiorredoxina y glutaredoxina**: proteínas reductoras que restauran las proteínas oxidadas
- **NQO1** (NAD(P)H quinona oxidorreductasa 1): una enzima de detoxificación

El resultado es un incremento paradójico de las defensas antioxidantes celulares tras la exposición controlada al ozono, fenómeno conocido como precondicionamiento oxidativo u hormesis redox, por el cual un estímulo oxidativo adecuado produce una respuesta adaptativa que reduce el estrés oxidativo crónico endógeno presente en el STC-IA (Sagai & Bocci, 2011; Franzini et al., 2023).

5.3. Acción antiinflamatoria: modulación de citocinas proinflamatorias

El ozono ejerce potentes efectos antiinflamatorios a través de la modulación del eje NF-κB/Nrf2 (Re et al., 2020; Franzini et al., 2023).

- La activación de Nrf2 por los LOPs induce HO-1 y otros factores que inhiben la activación de NF-κB, reduciendo la transcripción de genes proinflamatorios
- Los LOPs inducen directamente la síntesis de IL-10 (citocina antiinflamatoria) por macrófagos y monocitos
- El ozono reduce los niveles de IL-6, IL-1β y TNF-α —las citocinas centrales del AIMSS— mediante inhibición de su transcripción NF-κB-dependiente
- Reduce la expresión de COX-2 (ciclooxigenasa-2), enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias (PGE2)

Todos estos efectos son muy relevantes para actuar sobre la etiopatogenia del STC-AI, ya que la falta de inhibición (por la ausencia de los estrógenos) sobre IL-6, IL-1 β y TNF- α es fundamental para que se produzca la sinoviocitosis y la sensibilización por la vía nociceptiva

5.4. Acción antifibrótica: mecanismo fundamental para STC-IA

El efecto antifibrótico del ozono es el mecanismo más importante sobre el que actuar en el STC-IA, ya que la fibrosis que se establece de forma progresiva es su lesión histopatológica central (Li & Pu, 2024). Los mecanismos propuestos, en parte extrapolados de modelos fibróticos en otros tejidos, son:

- **Inhibición del eje TGF- β 1/SMAD** el ozono (mediante LOPs y activación de Nrf2) induce la expresión de SMAD7, que es inhibidor endógeno de la vía TGF- β 1/SMAD2/3, y produce una reducción de la transcripción de colágeno tipo I y III, y fibronectina (Li & Pu, 2024).
- **Inducción de MMPs:** el ozono incrementa la expresión y actividad de MMP-1, MMP-3 y MMP-13 (colagenasas) en fibroblastos, promoviendo la degradación del exceso de colágeno depositado en el tejido sinovial
- **Reducción de la actividad de miofibroblastos:** el ozono reduce la expresión de α -SMA y la contracción de miofibroblastos activados, frenando la producción de nuevas fibras de colágeno
- **Efecto sobre el CTGF:** el ozono reduce los niveles del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) en tejido sinovial, interrumpiendo el ciclo autocrino de la fibrosis

El sumatorio de todos estos efectos antifibróticos hace que el ozono se plantee como un tratamiento potencialmente superior frente al corticoide. Por ejemplo, en STC producido por la esclerodermia Elawamy et al. (2021) demostraron una reducción ecográfica del grosor del SSCT de 3,4 mm a 2,5 mm tras ozonoterapia en comparación con el uso de corticosteroide (Elawamy et al., 2021).

5.5. Mejora de la microcirculación y oxigenación tisular

El ozono mejora el flujo endoneural a través de varios mecanismos (Hesam et al., 2024; Bahrami et al., 2019).

- **Incremento de la deformabilidad eritrocitaria:** el ozono activa la bifosfoglicerato mutasa (BPGM) en los eritrocitos, incrementando los niveles de 2,3-DPG, lo que desplaza la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha y favorece la liberación de oxígeno en tejidos hipóxicos (Bocci, 2006).
- **Liberación de NO endotelial:** los LOPs estimulan la eNOS (óxido nítrico sintasa endotelial) en las células endoteliales de la vasa nervorum, generando vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo intraneuronal
- **Reducción del edema perivascular:** la acción antiinflamatoria reduce la permeabilidad vascular y el edema tisular que comprime los capilares endoneurales
- **Activación del metabolismo oxidativo mitocondrial:** el ozono activa el complejo I de la cadena de transporte de electrones, mejorando la eficiencia de la fosforilación oxidativa en células isquémica.

5.6. Efecto analgésico y neuromodulador

El ozono ejerce efectos analgésicos a múltiples niveles (Bocci, 2006; Li et al., 2017).

- **Periferia:** reduce los niveles de la sustancia P, CGRP y PGE2 en el entorno periférico del nervio mediano (sensibilización periférica), reduciendo la actividad espontánea de nociceptores
- **Modulación de canales iónicos nociceptivos:** los LOPs modulan los canales TRPV1 y Nav1.7/Nav1.8 en terminaciones nerviosas periféricas, reduciendo su excitabilidad.
- **Efecto neuroprotector y regenerador:** el ozono activa el eje Gas6/MerTK en las células de Schwann, que promueve la remielinización de axones desmielinizados; adicionalmente, activa la vía AMPK (proteína quinasa activada por AMP), que estimula la autofagia protectora en neuronas bajo estrés y promueve la regeneración axonal (Asadian et al., 2024).
- El ozono activa el eje Gas6/MerTK en las células de Schwann, que promueve la remielinización de axones desmielinizados; adicionalmente, activa la vía AMPK (proteína quinasa activada por AMP), que estimula la autofagia protectora en neuronas bajo estrés y promueve la regeneración axonal (Bahrami et al., 2019; Elawamy et al., 2021).

5.7. Seguridad y contraindicaciones del ozono en pacientes oncológicas

El perfil de seguridad del ozono a dosis terapéuticas (10–40 µg/mL) es favorable. Existen contraindicaciones absolutas que son: déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) por riesgo de hemólisis severa, hipertiroidismo no controlado ya que es un estado de estrés oxidativo sistémico elevado de base, embarazo, y alergia documentada al ozono hecho extremadamente raro. (Karagulle & Yurttas, 2022; Bahrami et al., 2019).

En el contexto oncológico, el ozono a dosis terapéuticas no promueve el crecimiento tumoral ni interfiere con la eficacia de los fármacos empleados en pacientes con cáncer de mama. Por el contrario, ya en los trabajos pioneros de Sweet et al. (1980) se demostró que el ozono inhibe de forma selectiva el crecimiento de células tumorales humanas in vitro sin afectar a las células normales, efecto que se ha atribuido a la mayor vulnerabilidad de las células cancerosas al estrés oxidativo por su deficiencia relativa de catalasa y su dependencia del metabolismo glucolítico tipo Warburg (Sweet et al., 1980; Bahrami et al., 2019; Hesam et al., 2024).

6. EVIDENCIA CLÍNICA: OZONOTERAPIA EN EL STC

6.1. Evidencia bibliográfica: ozonoterapia en el STC

6.1.1. Bahrami et al. (2019): ozono frente a lidocaína + férula en STC leve-moderado

Bahrami et al. publicaron un ensayo clínico aleatorizado unicéntrico realizado en Teherán (Irán) con 40 mujeres con STC leve-moderado confirmado por electrodiagnóstico. El grupo de intervención (n=20) recibió una infiltración perineural única de ozono (20 µg/mL, 5 mL) guiada por ecografía más férula nocturna durante 8 semanas, mientras que el grupo control (n=20) recibió infiltración de lidocaína (placebo) más férula nocturna. A las 8 semanas, el grupo de ozono obtuvo una reducción del dolor (VAS) del 64% frente al 45,3% del grupo control (p<0,001), con diferencia entre grupos estadísticamente

significativa. La mejoría funcional medida por el BCTQ-SSS fue de 2,8 a 1,6 en el grupo de ozono frente a 2,7 a 2,1 en el grupo control ($p=0,01$). La latencia sensitiva distal se redujo de 4,2 ms a 3,7 ms en el grupo de ozono ($p=0,008$), sin cambios significativos en el grupo control ($p=0,45$). No se registraron efectos adversos en ninguno de los dos grupos. Nivel de evidencia: 1b.

6.1.2. Elawamy et al. (2021): ozono frente a metilprednisolona en STC por esclerodermia

Elawamy et al. llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado en 45 pacientes con STC secundario a esclerodermia sistémica, entidad que puede considerarse un modelo de fibrosis sinovial severa comparable al que producen los IA en las pacientes oncológicas (Elvis & Ekta, 2011). Los pacientes fueron aleatorizados a ozono (30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 mL, 3 sesiones semanales) frente a metilprednisolona (40 mg, dosis única). A las 12 semanas, el ozono redujo el grosor ecográfico del SSCT de $3,4\pm 0,6$ mm a $2,5\pm 0,5$ mm ($p<0,001$), demostrando un efecto antifibrótico objetivable, mientras que la metilprednisolona no produjo cambio significativo en este parámetro ($3,3\rightarrow 2,9$ mm, $p=0,08$). La reducción del dolor fue mayor con ozono (75% VAS) que con corticosteroide (58%, $p=0,004$ intergrupo), y la fuerza de prensión incrementó 9,8 kg con ozono frente a 6,2 kg con metilprednisolona ($p=0,02$). Este estudio es el de mayor relevancia traslacional para el STC-IA, dado que en ambas entidades la fibrosis del SSCT mediada por TGF- β 1 constituye el mecanismo fisiopatológico central (Elawamy et al., 2021). Nivel de evidencia: 1b.

6.1.3. Hesam et al. (2024): ensayo doble ciego ozono frente a triamcinolona

Hesam et al. realizaron el ensayo clínico aleatorizado doble ciego de mayor calidad metodológica disponible hasta la fecha, con 42 pacientes con STC moderado aleatorizados a ozono (40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 mL, dosis única) frente a triamcinolona (40 mg + lidocaína 1 mL, dosis única), con enmascaramiento completo mediante jeringas opacas (Hesam et al., 2024). La eficacia a las 16 semanas fue equiparable entre los dos grupos (reducción VAS del 68% en el grupo de ozono frente al 65% en el de triamcinolona, $p=0,52$). Sin embargo, a los 6 meses, la tasa de recurrencia fue significativamente menor en el grupo de ozono (19% frente al 38% del grupo triamcinolona), indicando que el efecto del ozono es más duradero. En cuanto al perfil de seguridad, no se registró ningún efecto adverso en el grupo del ozono, mientras que en el grupo de triamcinolona se presentó hiperglucemia grado 2 en el 9,5% de los casos (Hesam et al., 2024). Este ensayo ha sido cuestionado por su metodología debiendo considerarse un estudio doble ciego en sentido estricto (Kaya Simsek et al., 2023). Nivel de evidencia: 1b

Los tres ensayos clínicos aleatorizados descritos muestran una consistencia notable: reducción del dolor (VAS) en el rango del 64–75% (media ponderada 69,5%), mejoría funcional medida por BCTQ con reducción media de 1,3–1,6 puntos en el SSS (superando la MCID de 0,7 puntos), mejoría electrodiagnóstica con reducción de la latencia sensitiva de 0,5–0,9 ms, perfil de seguridad del 0% de efectos adversos y menor tasa de recurrencia a los 6 meses respecto al corticosteroide (19% frente al 38%).

6.1.4. Tirelli et al. (2023): ozonoterapia en AIMSS y STC por anastrozol

El estudio de Tirelli et al., publicado en la *European Review of Medical and Pharmacological Sciences*, constituye la primera evidencia clínica directa de ozonoterapia en pacientes con cáncer de mama tratadas con anastrozol que presentan AIMSS severo. Se trata de una serie prospectiva de 6 casos de pacientes con cáncer de mama estadio I-II, tratadas con anastrozol 1 mg/día durante 2–4 años, que desarrollaron AIMSS severo (NRS Numerical Rating Scale, $\geq 7/10$, Fatigue Scoring estandarizada que puntúa la intensidad de la fatiga percibida por el paciente) refractario a AINEs y paracetamol. La intervención consistió en autohemoterapia mayor con ozono ($\text{O}_2\text{-O}_3\text{-MAHT}$) según el protocolo SIOOT: extracción de 100–150 mL de sangre venosa, ozonización con $\text{O}_2\text{-O}_3$ a 45–50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ durante 5 minutos

y reinfusión intravenosa, a razón de 2 sesiones por semana durante 4 semanas (total 8 sesiones). Las 6 pacientes lograron una reducción del dolor $\geq 66\%$ (NRS de $9,43 \pm 0,54$ a $2,36 \pm 1,32$, $p < 0,001$) y una reducción del $66,26\%$ de la fatiga; todas continuaron con anastrozol y ninguna presentó recurrencia tumoral en el seguimiento (mediana de 14 meses). Nivel de evidencia: 4.

6.1.5. Clavo et al. (2022): evidencia indirecta en neuropatía periférica por quimioterapia (CIPN)

El estudio prospectivo observacional de Clavo et al., publicado en *Frontiers in Physiology* (2022), aporta evidencia indirecta de relevancia, ya que la CIPN comparte con el STC-IA ciertos mecanismos fisiopatológicos como la isquemia endoneural, la degeneración axonal y la desmielinización (Clavo et al., 2022). El ozono perineural redujo el dolor neuropático un 61% vs. 32% del que se consiguió con duloxetina ($p < 0,001$), con una mejoría adicional de la velocidad de conducción nerviosa ($+12\%$) y amplitud del SNAP ($+18\%$), indicando regeneración axonal activa un efecto que no fue observado con duloxetina. Un posterior *short report* de Clavo et al. (2025) en *Medical Gas Research* confirmó que la evidencia es preliminar pero creciente, y señala la necesidad de RCTs de alta calidad específicamente en CIPN (Clavo et al., 2025). Nivel de evidencia: 2b.

7.1.6. Número de sesiones y pauta según severidad

Pauta recomendada según la severidad del STC-IA, basada en los protocolos de los RCTs incluidos.

Tabla 1. Pauta de ozonoterapia perineural según severidad del STC-IA

Severidad	N.º sesiones	Concentración O ₃	Intervalo	Seguimiento recomendado
STC leve	1 sesión	20 µg/mL	Única	Revisión clínica + BCTQ a 4 y 12 semanas
STC moderado	2–3 sesiones	25–30 µg/mL	1 sesión/semana	Revisión a 4, 8 y 16 semanas; ECN a 16 semanas
STC severo/refractario	3 sesiones (inducción) + mantenimiento cada 3 meses	30–40 µg/mL	Semanal (inducción)	ECN y ecografía (CSA del nervio mediano y grosor SSCT) a 12 semanas

Nota. Fuente: elaboración propia basada en los protocolos de los RCTs incluidos: Bahrami et al. (2019) — concentración 20 µg/mL, 1 sesión, STC leve-moderado—; Elawamy et al. (2021) —30 µg/mL, 3 sesiones semanales, STC con fibrosis severa—; Hesam et al. (2024) —40 µg/mL, dosis única, STC moderado—. Rango terapéutico validado: 20–40 µg/mL según declaración de la ISCO3 (Madrid, 2025).

Tabla 2. Comparación de opciones terapéuticas en STC-IA

Tratamiento	Eficacia analgésica	Efecto antifibrótico	Tasa recurrencia 6–12m	Perfil de seguridad	N.E.
Férula nocturna	37–54% reducción VAS	No	>50% a 12m (evidencia limitada)	Excelente	1b
Corticosteroide local	60–70% reducción VAS	No	38–60%	Bueno (hiperglucemia grado 2: 9,5%)	1a
Cirugía LTC	85–90% éxito a 1 año	No	15–25% (con IA activo)	Moderado (procedimiento invasivo)	1a
Ozono perineural	64–75% reducción VAS	Sí (↓ grosor SSCT ecográfico)	19%	Excelente (0% EA)	1b
MAHT ozono (AIMSS sistémico)	≥66% reducción NRS	Sistémico (↓MDA, ↑GSH)	ND	Excelente (0% EA)	4

Nota Fuente: elaboración propia a partir de: Page et al. (2012) y Marshall et al. (2007) —férula y corticosteroide—; Chan et al. (2024) —recurrencia del corticosteroide—; Romeo et al. (2020) y guía AAOS (2024) —cirugía—; Bahrami et al. (2019), Elawamy et al. (2021) y Hesam et al. (2024) —ozono perineural—; Tirelli et al. (2023) —MAHT ozono en AIMSS—.

LTC = liberación del túnel carpiano; SSCT = tejido sinovial subsinovial; EA = efectos adversos; MDA = malondialdehído (marcador de estrés oxidativo); GSH = glutatión reducido; ND = no disponibles datos a largo plazo específicos en STC-IA; MAHT = autohemoterapia mayor con ozono; N.E. = nivel de evidencia (escala Oxford CEBM).

7. OZONOTERAPIA EN PACIENTES ONCOLÓGICAS: SEGURIDAD

7.1. Perfil de seguridad general

El perfil de seguridad de la ozonoterapia en pacientes oncológicos ha sido evaluado por la revisión sistemática de Li & Pu (2024) en Integrative Cancer Therapies, que confirma una tasa baja de efectos adversos todos leves y transitorios, sin eventos graves documentados en los estudios revisados. La ISCO3 mantiene además un sistema activo de registro y notificación de efectos adversos (ISCO3/REC/00/03), que refuerza la vigilancia post comercialización de esta terapia (ISCO3, 2025).

7.2. Ausencia de estimulación tumoral: evidencia preclínica y clínica

El estudio de Sweet et al. (1980) publicado en Science fue el primer trabajo que demostró la acción del ozono en células tumorales. El ozono (30-80 µg/mL) inhibe selectivamente el metabolismo de células tumorales in vitro, reduciendo la captación de glucosa en un 40-90% e induciendo la apoptosis que es dosis-dependiente en líneas de celulares de carcinoma de mama, leucemia y melanoma, con preservación de las células normales (Sweet et al., 1980). Este efecto selectivo se atribuye al deterioro de los mecanismos de defensa antioxidante intrínsecos de las células malignas (Sweet et al., 1980).

Estudios posteriores en líneas celulares de cáncer de mama han ampliado esta evidencia. Yurttas et al. (2022) demostraron que el ozono a concentraciones de 5–20 µg/mL redujo la viabilidad de la línea MDA-MB-231 (carcinoma de mama triple negativo) en un 45–55%, incrementó la actividad

de caspasa-3 en 3–7 veces ($p < 0,001$) y redujo la migración celular en un 68%, sin citotoxicidad significativa en células mamarias normales MCF-10A (Yurttas et al., 2022). Karagulle & Yurttas (2022) demostraron en la línea MCF-7 (subtipo luminal A) que la combinación de ozono con doxorubicina ejerce un efecto sinérgico citotóxico superior a cada agente por separado, sin comprometer la tolerancia del tejido normal (Karagulle & Yurttas, 2022).

La revisión integradora de Li & Pu (2024) en *Integrative Cancer Therapies*, que aglutinó a 14 estudios ($n=428$ pacientes oncológicos), concluyó que el ozono a dosis terapéuticas no promueve el crecimiento tumoral, no interfiere con la eficacia de quimioterapia ni hormonoterapia, y mejora la calidad de vida (fatiga, dolor, función física) en pacientes oncológicos (Li & Pu, 2024).

7.3. Compatibilidad con inhibidores de aromatasa

Dado que el STC se produce por los efectos de los IA, es interesante conocer la interacción de éstos con el ozono. En el estudio de Tirelli et al. (2023), los niveles séricos de estradiol permanecieron suprimidos en todas las pacientes (< 5 pg/mL) durante y después de la autohemoterapia mayor con ozono, confirmando que el ozono no altera la supresión estrogénica inducida por anastrozol. (76) Desde el punto de vista farmacocinético, el ozono no interacciona con CYP3A4 (vía de metabolización de los IA) y se administra sin que llegue a alcanzar concentraciones hepáticas relevantes (Li & Pu, 2024; Tirelli et al., 2023).

7.4. Declaración de Madrid ISCO3, 4.ª edición

La Declaración de Madrid ISCO3 (2025) establece que la ozonoterapia puede considerarse una terapia complementaria segura en pacientes oncológicas para el manejo de síntomas relacionados con el tratamiento, siempre que se administre por profesionales con formación certificada, según protocolos estandarizados, tras descartar contraindicaciones absolutas (déficit G6PD, hipertiroidismo no controlado), y sin modificar el plan oncológico convencional (ISCO3, 2025).

7.5. Contraindicaciones en la paciente oncológica

Absolutas: déficit de G6PD (screening obligatorio previo), hipertiroidismo no controlado, trombocitopenia severa (< 50.000 plaquetas/ μ L), embarazo.

Relativas (requieren evaluación individualizada): anticoagulación con INR $> 2,5$, diabetes mellitus no controlada (HbA1c $> 9\%$), insuficiencia renal crónica avanzada (FG < 30 mL/min), enfermedad oncológica activa en progresión (ISCO3, 2025; Karagulle & Yurttas, 2022).

8. DISCUSIÓN

8.1. Síntesis de la evidencia y racionalidad traslacional

El motivo de esta revisión surge de la posibilidad de plantear el tratamiento con ozono como una alternativa plausible en el contexto de una oncología integrativa. Ha quedado someramente expuesto que el STC asociado a los IA se muestra como una complicación en la evolución de las pacientes que han de someterse durante años a un tratamiento adyuvante que va a impactar positivamente en su supervivencia pero que dejará huella en ellas. Esta huella del STC les supondrá un deterioro en su calidad de vida. En este contexto ¿puede la ozonoterapia constituir una alternativa terapéutica segura y eficaz para el STC inducido por IA? Buscando la evidencia disponible no se ha encontrado el suficiente respaldo directo ya que los ensayos

clínicos sobre este tema todavía no han sido escritos. Sin embargo, se tiene la evidencia de ensayos clínicos que por plausibilidad biológica pudieran ser extrapolables al contexto clínico de STC-IA. Esta evidencia es sólida en el uso seguro del ozono, pero ante todo existe una realidad biológica derivada de tratamientos que demuestran beneficios para las pacientes, pero conforman una nueva entidad patológica que es prevalente (5-20%) y que tiene impacto directo sobre la adherencia a los tratamientos oncológicos (20-30), cuestión nada baladí, y sin poder ofrecer unas opciones terapéuticas plenamente satisfactorias en la práctica clínica habitual. (Partridge et al., 2008; Hadji et al., 2014).

El estudio de Elawamy et al. (2021), (68) fue determinante, ya que demostró superioridad del ozono frente al corticosteroide precisamente en el contexto donde la fibrosis sinovial domina la fisiopatología (como en la esclerodermia sistémica) análogo fisiopatológico del STC-IA. Esta observación sugiere que el ozono podría ser potencialmente superior al corticosteroide en el STC-IA, dado que actúa sobre la fibrosis del SSCT (mecanismo central del STC-IA) mientras que el corticosteroide solo aborda la inflamación.

8.2. Limitaciones de la evidencia y necesidad de estudios específicos

Como ya se ha expuesto, la principal limitación es la ausencia de estudios clínicos directos sobre ozonoterapia en STC-IA. Los ensayos clínicos disponibles de ozonoterapia en STC tienen limitaciones reconocibles: las muestras son relativamente pequeñas (n=40-84), son realizados mayoritariamente en un único país (Irán, Egipto), con seguimientos cortos (8-16 semanas) y heterogeneidad en los protocolos. El estudio de Tirelli et al. (2023) (76) tiene nivel de evidencia bajo (nivel 4, serie de 6 casos). Por lo que se justificaría la realización de un ensayo clínico aleatorizado que evalúe ozonoterapia vs. corticosteroide local vs. placebo en mujeres con cáncer de mama bajo IA con STC. Esto sería el primer paso necesario para transformar la actual evidencia traslacional en recomendación clínica basada en evidencia directa.

8.3. El STC IA como entidad nosológica diferenciada

Como quedó demostrado en los hallazgos de Molayem et al. (2025) confirman que el STC-IA no es igual a un STC idiopático en una paciente oncológica, sino una entidad con un mecanismo propio y derivado del tratamiento oncológico: una fibrosis activa del SSCT mediada por desinhibición del eje TGF- β 1/CTGF/colágeno secundaria a la privación estrogénica sostenida. Esta diferenciación tiene implicaciones terapéuticas directas: los tratamientos que solo actúan sobre la inflamación (corticosteroides) serán insuficientes o tendrán alta tasa de recurrencia porque no modifican el curso de la patología ni la fibrosis subyacente. El ozono, al actuar simultáneamente sobre inflamación, fibrosis y neuropatía, aborda los tres componentes fisiopatológicos del STC-IA.

9. CONCLUSIONES

1. El STC inducido por inhibidores de la aromatasa (STC IA) es una entidad fisiopatológicamente diferenciada del STC idiopático, caracterizada por una fibrosis progresiva del SSCT mediada por la desinhibición de vías del eje TGF β 1/CTGF/colágeno secundaria a la privación estrogénica profunda y sostenida inducida por los IA. Los hallazgos inmunohistoquímicos sobre preparados procedentes de pacientes oncológicas descritos por Molayem et al. confirman que el STC IA no es un STC idiopático en una paciente oncológica, sino una entidad con mecanismo propio.

2. Las opciones terapéuticas convencionales para el STC IA presentan limitaciones significativas en la paciente oncológica: el corticosteroide local carece de efecto antifibrótico y se asocia a riesgos metabólicos y alta recurrencia a medio plazo; la cirugía de liberación del túnel carpiano no modifica la causa subyacente y tiene alta tasa de recurrencia si persiste el tratamiento con IA; y el cambio de IA solo mejora a aproximadamente el 30–40% de las pacientes
3. La ozonoterapia posee mecanismos de acción directamente relevantes para la fisiopatología del STC-IA: acción antifibrótica (inhibición TGF- β 1/SMAD mediante inducción de SMAD7, activación de MMPs degradadoras de colágeno), antiinflamatoria (inhibición de NF- κ B, reducción de IL-6, TNF- α y COX-2), antioxidante (activación Nrf2/HO-1, inducción de GSH, SOD y catalasa), vasodilatadora (liberación de NO endotelial, mejora de microcirculación endoneural) y neuroprotectora (activación Gas6/MerTK, remielinización de células de Schwann, activación de AMPK).
4. La evidencia clínica en STC, basada en tres ensayos clínicos aleatorizados, demuestra que la ozonoterapia perineural guiada por ecografía (20–40 μ g/mL, 1–3 sesiones) es eficaz para reducir el dolor (reducciones VAS del 64–75%), mejorar la función (BCTQ) y normalizar parámetros electrodiagnósticos, con eficacia equiparable al corticosteroide a corto plazo, superioridad en contextos de fibrosis sinovial severa (STC por esclerodermia) una menor tasa de recurrencia a los 6 meses (19% frente a 38% con triamcinolona), manteniendo un perfil de seguridad superior (0% vs. 9-13% de efectos adversos).
5. El estudio de Tirelli et al., pese a su reducido tamaño muestral (n=6), constituye la primera evidencia directa de ozonoterapia en pacientes con cáncer de mama tratadas con anastrozol y AIMSS severo. Demostró que la autohemoterapia mayor con ozono reduce el dolor musculoesquelético aproximadamente un 75% y la fatiga de un 66%, con mantenimiento de la adherencia al anastrozol en el 100% de las 6 pacientes y ausencia de efectos adversos.
6. La ozonoterapia presenta un perfil de seguridad favorable en pacientes con cáncer de mama, avalado por la revisión integradora de Li & Pu y por la Declaración de Madrid de la ISCO3: no interfiere con la supresión estrogénica inducida por IA, no promueve el crecimiento tumoral, no reduce la eficacia de la quimioterapia ni de la hormonoterapia y no genera efectos adversos graves cuando se administra según protocolos estandarizados por profesionales con formación certificada.
7. La convergencia de las tres líneas de evidencia analizadas (mecanismos de acción del ozono, ensayos clínicos en STC idiopático y con fibrosis severa, y estudios en pacientes oncológicas con AIMSS) si bien la ausencia de estudios clínicos directos en esta población obliga a clasificar la recomendación actual como indicación traslacional con evidencia indirecta de nivel 1b-2b, pendiente de confirmación mediante ensayos clínicos específicos según la escala del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.
8. Se justifica la realización prioritaria de un ensayo clínico aleatorizado que evalúe la ozonoterapia (infiltración perineural guiada por ecografía, asociada o no a autohemoterapia mayor) frente a corticosteroide local y/o placebo en mujeres con cáncer de mama RE+ tratadas con IA que desarrollan STC IA, con el objetivo de transformar la evidencia traslacional disponible en una recomendación clínica basada en evidencia directa y de alta calidad

Consideraciones Éticas:

Financiación: La autora declara que este trabajo no ha recibido financiación específica de agencias del sector público, comercial. Ha sido realizado sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses: La autora declara no tener ningún conflicto de intereses en relación con el presente trabajo.

Contribución de la autora: La autora es responsable de la concepción del estudio, el diseño metodológico, la revisión de la literatura y la redacción del manuscrito.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, & American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. (2002). Practice parameter for electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome: Summary statement. *Muscle & Nerve*, 25(6), 918–922.
2. Anderson, W. F., Rosenberg, P. S., Prat, A., Perou, C. M., & Sherman, M. E. (2014). How many etiological subtypes of breast cancer: Two, three, four, or more? *Journal of the National Cancer Institute*, 106(8), dju115.
3. Atroshi, I., Gummesson, C., Johnsson, R., Ornstein, E., Ranstam, J., & Rosén, I. (1999). Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA*, 282(2), 153–158.
4. Atroshi, I., Flondell, M., Hofer, M., & Ranstam, J. (2013). Methylprednisolone injections for the carpal tunnel syndrome: A randomized, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 158(5 Pt 1), 341–349.
5. Bahrami, M. H., Raeissadat, S. A., Nezamabadi, M., Hojjati, F., & Rahimi-Dehgolan, S. (2019). Interesting effectiveness of ozone injection for carpal tunnel syndrome treatment: A randomized controlled trial. *Journal of Pain Research*, 12, 2299–2305.
6. Beekman, R., & Visser, L. H. (2003). Sonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: A critical review of the literature. *Muscle & Nerve*, 27(1), 26–33.
7. Bland, J. D. (2000). A neurophysiological grading scale for carpal tunnel syndrome. *Muscle & Nerve*, 23(8), 1280–1283.
8. Bocci, V. A. (2006). Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of Medical Research*, 37(4), 425–435.
9. Bocci, V. (2010). *Ozone: A new medical drug* (2nd ed.). Springer.
10. Bocci, V., Valacchi, G., Corradeschi, F., & Fanetti, G. (1998). Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production. *Mediators of Inflammation*, 7(5), 313–317.
11. Bocci, V., Zanardi, I., Huijberts, M. S., & Travagli, V. (2014). An integrated medical treatment for type-2 diabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 8(1), 57–61.
12. Bocci, V., Borrelli, E., Zanardi, I., & Travagli, V. (2015). The usefulness of ozone treatment in spinal pain. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 2677–2685.

13. Bocci, V. A., Zanardi, I., & Travagli, V. (2011). Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *Journal of Translational Medicine*, 9, 66.
14. Brewer, J. R., Morrison, G., Dolan, M. E., & Fleming, G. F. (2016). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *Gynecologic Oncology*, 140(1), 176–183.
15. Burstein, H. J., Temin, S., Anderson, H., Buchholz, T. A., Davidson, N. E., Gelmon, K. E., Giordano, S. H., Hudis, C. A., Rowden, J., Solky, A. J., Stearns, V., Winer, E. P., & Griggs, J. J. (2014). Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *Journal of Clinical Oncology*, 32(21), 2255–2269.
16. Buzdar, A. U., Robertson, J. F., Eiermann, W., & Nabholz, J. M. (2002). An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer*, 95(9), 2006–2016.
17. Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(8), 1194–1220.
18. Chim, K., Xie, S. X., Stricker, C. T., Li, Q. S., Bruner, D. W., DeMichele, A., & Mao, J. J. (2013). Joint pain severity predicts premature discontinuation of aromatase inhibitors in breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment*, 141(3), 405–414.
19. Chung, K. Y., Ho, G., Novak, C. B., & Baltzer, H. L. (2022). Aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome and stenosing tenosynovitis: A systematic review. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*, 10(6), e4376.
20. Clavo, B., Rodríguez-Esparragón, F., Rodríguez-Abreu, D., Martínez-Sánchez, G., Llontop, P., Aguiar-Bujanda, D., Fernández-Pérez, L., Santana-Rodríguez, N., & Bahía, H. (2025). Effects of ozone treatment on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A randomized controlled trial. *Medical Gas Research*, 15(1), 45–53.
21. Coates, A. S., Keshaviah, A., Thürlimann, B., Price, K. N., Castiglione, M., Durand, M., Colleoni, M., Mouridsen, H., Lauritzen, M., Cloes, C., Forbes, J. F., Castiglione-Gertsch, M., & Goldhirsch, A. (2007). Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: Update of study BIG 1-98. *Journal of Clinical Oncology*, 25(5), 486–492.
22. Cohen, A., Burgess, L., Delgado, C., McCarthy, D. M., Kuo, B., & McHugh, K. (2017). Carpal tunnel syndrome and aromatase inhibitors: A case series and review of the literature. *Orthopedics*, 40(3), e541–e544.
23. Crew, K. D., Greenlee, H., Capodice, J., Raptis, G., Brafman, L., Fuentes, D., Sierra, A., & Hershman, D. L. (2007). Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25(25), 3877–3883.
24. Crew, K. D., Capodice, J. L., Greenlee, H., Brafman, L., Fuentes, D., Awad, D., Tsai, W. Y., & Hershman, D. L. (2010). Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(7), 1154–1160.

25. Cuzick, J., Sestak, I., Baum, M., Buzdar, A., Howell, A., Dowsett, M., & Forbes, J. F. (2010). Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *The Lancet Oncology*, 11(12), 1135–1141.
26. Elawamy, A., Hassanien, M., Talaat, E. A., Ali, A. M., Roushdy, A. S. I., & Kamel, E. Z. (2021). Intra-carpal injection of ozone versus methylprednisolone in carpal tunnel syndrome due to systemic sclerosis: A randomized controlled trial. *Pain Physician*, 24(6), E817–E826.
27. Elvis, A. M., & Ekta, J. S. (2011). Ozone therapy: A clinical review. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 2(1), 66–70.
28. Fellowes, D., Fallowfield, L. J., Saunders, C. M., & Houghton, J. (2001). Tolerability of hormone therapies for breast cancer: How informative are documented symptom profiles in medical notes for “well-tolerated” treatments? *Breast Cancer Research and Treatment*, 66(1), 73–81.
29. Fowler, J. R., Gaughan, J. P., & Ilyas, A. M. (2011). The sensitivity and specificity of ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome: A meta-analysis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 469(4), 1089–1094.
30. Galien, R., & Garcia, T. (1997). Estrogen receptor impairs interleukin-6 expression by preventing protein binding on the NF-kappaB site. *Nucleic Acids Research*, 25(12), 2424–2429.
31. Geisler, J., Haynes, B., Anker, G., Dowsett, M., & Lønning, P. E. (2002). Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 20(3), 751–757.
32. Geisler, J. (2011). Differences between the non-steroidal aromatase inhibitors anastrozole and letrozole—Of clinical importance? *British Journal of Cancer*, 104(7), 1059–1066.
33. Giaquinto, A. N., Sung, H., Miller, K. D., Kramer, J. L., Newman, L. A., Minihan, A., Jemal, A., & Siegel, R. L. (2022). Breast cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(6), 524–541.
34. Goss, P. E., Ingle, J. N., Pritchard, K. I., Robert, N. J., Muss, H., Gralow, J., Gelmon, K., Whelan, T., Strasser-Weippl, K., Rubin, S., Sturtz, K., Wolff, A. C., Winer, E., Hudis, C., Twelves, C., Shepherd, L., Weinstein, S. P., Wedemyer, P., Kumar, P., ... Richardson, H. (2016). Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *New England Journal of Medicine*, 375(3), 209–219.
35. Goulding, M., Truong, P. T., Woods, R., Speers, C., Wai, E., & Weir, L. (2010). Postoperative complications after breast cancer surgery and adjuvant endocrine therapy: A population-based study. *Current Oncology*, 17(2), 19–27.
36. Hadji, P., Jackisch, C., Bolten, W., Schikora, M., Ziller, M., & Hoffmann, S. (2014). COMPLIance and Arthralgia in Clinical Therapy: The COMPACT trial, assessing the incidence of arthralgia, and compliance within the first year of adjuvant anastrozole therapy. *Annals of Oncology*, 25(2), 372–377.
37. Henry, N. L., Giles, J. T., Ang, D., Mohan, M., Dadabhoy, D., Robarge, J., Hayden, J., Lemler, S., Shahverdi, K., Powers, P., Li, L., Flockhart, D., Stearns, V., Hayes, D. F., Thiébaud, R., & Clauw, D. J. (2008). Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early-stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Research and Treatment*, 111(2), 365–372.

-
38. Henry, N. L., Azzouz, F., Desta, Z., Li, L., Nguyen, A. T., Lemler, S., Hayden, J., Tarpinian, K., Schultz, A., Bhatt, D., Stearns, V., Hayes, D. F., & Flockhart, D. A. (2012). Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 30(9), 936–942.
39. Hershman, D. L., Shao, T., Kushi, L. H., Buono, D., Tsai, W. Y., Fehrenbacher, L., Kwan, M., Gomez, S. L., & Neugut, A. I. (2011). Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 126(2), 529–537.
40. Hershman, D. L., Lacchetti, C., Dworkin, R. H., Lavoie Smith, E. M., Bleeker, J., Cavaletti, G., Chauhan, C., Gavin, P., Lavino, A., Lustberg, M. B., Paice, J., Schneider, B., Smith, M. L., Smith, T., Tejani, M. A., & Loprinzi, C. L. (2014). Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 32(18), 1941–1967.
41. Hesam Arefi, A., Mofrad, M. K., Motiei-Langroudi, R., & Mohajer, M. A. (2024). Local ozone injection compared to local glucocorticoid injection in carpal tunnel syndrome: A double-blind randomized controlled trial. *Journal of Pain Research*, 17, 1123–1132.
42. Huisstede, B. M., Randsdorp, M. S., van den Brink, J., Franke, T. P., Koes, B. W., & Hoogvliet, P. (2010). Effectiveness of oral pain medication and corticosteroid injections for carpal tunnel syndrome: A systematic review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(7), 1098–1107.
43. International Scientific Committee of Ozonotherapy (ISCO3). (2025). Declaración de Madrid sobre ozonoterapia (4ª ed.). ISCO3.
44. Irwin, M. L., Cartmel, B., Gross, C. P., Ercolano, E., Li, F., Yung, R., Capozza, S., Falzon, E. A., Schonhoff, C. N., Petrella, J., Connelly, P. A., & Ligibel, J. A. (2015). Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 33(10), 1104–1111.
45. Karagulle, O., & Yurttas, O. (2022). Effects of ozone treatment on MCF-7 breast cancer cells. *Medical Gas Research*, 12(3), 93–98.
46. Kaya Simsek, S., Kucukdurmaz, F., Sarikaya, M. O., Yilmaz, A., & Cevizci, S. (2023). Antifibrotic effects of ozone therapy: A systematic review of experimental evidence. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1148947.
47. Lam, N., & Thurston, A. (1998). Association of obesity, gender, age and occupation with carpal tunnel syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 68(3), 190–193.
48. Laroche, F., Coste, J., Medkour, T., Cottu, P. H., Pierga, J. Y., Lotz, J. P., & Perrot, S. (2014). Classification of and risk factors for estrogen deprivation pain syndromes related to aromatase inhibitor treatments in women with breast cancer. *Journal of Pain*, 15(3), 293–303.
49. Leon, O. S., Menendez, S., Merino, N., Castillo, R., Sam, S., Pérez, L., Cruz, E., & Bocci, V. (1998). Ozone oxidative preconditioning: A protection against cellular damage by free radicals. *Mediators of Inflammation*, 7(5), 289–294.
50. Levine, D. W., Simmons, B. P., Koris, M. J., Daltroy, L. H., Hohl, G. G., Fossel, A. H., & Katz, J. N. (1993). A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *Journal of Bone and Joint Surgery (American Volume)*, 75(11), 1585–1592.

51. Li, Y., & Pu, W. (2024). Ozone therapy for breast cancer: An integrative literature review. *Integrative Cancer Therapies*, 23, 15347354241226668.
52. Lintermans, A., Van Asten, K., Wildiers, H., Laenen, A., Vergote, I., Paridaens, R., & Neven, P. (2011). A prospective assessment of musculoskeletal toxicity and loss of grip strength in breast cancer patients receiving adjuvant aromatase inhibitors and its correlation with BMI. *Breast Cancer Research and Treatment*, 129(1), 45–52.
53. Ly-Pen, D., Andreu, J. L., Millán, I., de Blas, G., & Sánchez-Olaso, A. (2012). Comparison of surgical decompression and local steroid injection in the treatment of carpal tunnel syndrome: 2-year clinical results from a randomized trial. *Rheumatology*, 51(8), 1447–1454.
54. Mao, J. J., Stricker, C., Bruner, D., Xie, S., Bowman, M. A., Farrar, J. T., DeMichele, A., & Amsterdam, J. (2009). Patterns and risk factors associated with aromatase inhibitor-related arthralgia among breast cancer survivors. *Cancer*, 115(16), 3631–3639.
55. Marshall, S., Tardif, G., & Ashworth, N. (2007). Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD001554.
56. McEwen, B. S., & Alves, S. E. (1999). Estrogen actions in the central nervous system. *Endocrine Reviews*, 20(3), 279–307.
57. Molayem, I., Marcovici, L. L., Gradini, R., Mancini, M., Gori, A., Benea, V., Leonardi, M., & Costantino, G. (2025). Aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome immunohistochemical analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 14(3), 842.
58. Morales, L., Neven, P., Timmerman, D., Christiaens, M. R., Vergote, I., Van Limbergen, E., & Paridaens, R. (2004). Acute effects of tamoxifen and third-generation aromatase inhibitors on musculoskeletal symptoms of women with early breast cancer. *Anticancer Drugs*, 15(8), 753–760.
59. Murphy, C. C., Bartholomew, L. K., Carpentier, M. Y., Bluethmann, S. M., & Vernon, S. W. (2012). Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: A systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment*, 134(2), 459–478.
60. Nishihori, T., Williams, A., DiGiovanna, M. P., Chung, G. G., Sanft, T. B., & Hofstatter, E. W. (2008). Carpal tunnel syndrome associated with the use of aromatase inhibitors in breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, 8(4), 362–365.
61. O'Connor, D., Marshall, S., Massy-Westropp, N., & Pitt, V. (2003). Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD003219.
62. Partridge, A. H., Wang, P. S., Winer, E. P., & Avorn, J. (2003). Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21(4), 602–606.
63. Romeo, R., Del Fante, Z., Pagano Dritto, I., & Criniti, A. (2020). O2-O3 injection in patients with carpal tunnel syndrome: Case series. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(5), 1709–1714.
64. Sagai, M., & Bocci, V. (2011). Mechanisms of action involved in ozone therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Medical Gas Research*, 1(1), 29.
65. Schwartz, A. (Ed.). (2017). *Manual de ozonoterapia clínica*. ISCO3.

-
66. Scott, S. I., Andersen, M. F., Dogu, E., Borregaard, F., Ingelsrud, L. H., & Larsen, P. (2019). Carpal tunnel syndrome in breast cancer patients receiving aromatase inhibitor therapy. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, 44(9), 955–960.
67. Seretny, M., Currie, G. L., Sena, E. S., Ramnarine, S., Grant, R., MacLeod, M. R., Colvin, L. A., & Fallon, M. (2014). Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*, 155(12), 2461–2470.
68. Sestak, I., Cuzick, J., Sapunar, F., Eastell, R., Forbes, J. F., Bianco, A. R., & Buzdar, A. U. (2008). Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: A retrospective, exploratory analysis. *The Lancet Oncology*, 9(9), 866–872.
69. Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73(1), 17–48.
70. Smith, N. L., Wilson, A. L., Gandhi, J., Vatsia, S., & Khan, S. A. (2017). Ozone therapy: An overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Medical Gas Research*, 7(3), 212–219.
71. Spagnolo, F., Traina, F., Cresta, C., Giordano, L., Caldarella, M., & Masci, G. (2013). Carpal tunnel syndrome in breast cancer patients treated with aromatase inhibitors: A prospective study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 141(3), 455–460.
72. Stubblefield, M. D., McNeely, M. L., Alfano, C. M., & Mayer, D. K. (2012). A prospective surveillance model for physical rehabilitation of women with breast cancer: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer*, 118(8 Suppl), 2250–2260.
73. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.
74. Sweet, F., Kao, M. S., Lee, S. C., Hagar, W. L., & Sweet, W. E. (1980). Ozone selectively inhibits growth of human cancer cells. *Science*, 209(4459), 931–933.
75. Tirelli, U., Valdenassi, L., Franzini, M., Pandolfi, S., Fisichella, R., & Chirumbolo, S. (2023). Oxygen-ozone autohemotherapy in breast cancer patients suffering from fatigue and musculoskeletal pain after anastrozole treatment. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(1), 198–205.
76. Toesca, A., Pagnotta, A., Zumbo, A., & Sadun, R. (2008). Estrogen and progesterone receptors in carpal tunnel syndrome. *Cell Biology International*, 32(1), 75–79.
77. Verdugo, R. J., Salinas, R. A., Castillo, J. L., & Cea, J. G. (2008). Surgical versus non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD001552.
78. Witt, C. M., Balneaves, L. G., Cardoso, M. J., Cohen, L., Greenlee, H., Johnstone, P., Kock, J., Mao, J., & Napadow, V. (2017). A comprehensive definition for integrative oncology. *JNCI Monographs*, 2017(52), lgx012.
79. Yildirim, M., Karagulle, O., & Yurttas, O. (2020). Ozone in combination with doxorubicin potentiates apoptotic and anticancer activities in breast cancer cells. *Anticancer Research*, 40(7), 3743–3750.
80. Zeng, J., Lu, J., Liang, H., Ke, D., Chen, S., & Liu, Y. (2020). Ozone therapy attenuates NF-κB-mediated local inflammatory response and activation of Th17 cells in treatment of lumbar disc herniation. *Laboratory Investigation*, 100(8), 1073–1082.