

Revisión bibliográfica

Fundamentos para incluir el ozono como terapia en el liquen escleroso vulvar

Rational to include ozone as a therapy for vulvar lichen sclerosis

Pedro J González-Ramos

Académico correspondiente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza. Especialista en Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España

Palabras clave

Ozonoterapia.
Ginecología.
Liquen escleroso
vulvar.
Aceites ozonizados

Resumen

El liquen escleroso vulvar (LEV) es una patología de alta incidencia sin una terapia eficaz. El objetivo de esta revisión fue fundamentar el empleo del ozono como terapia complementaria o alternativa a los corticoides, que constituyen en la actualidad la primera línea de tratamiento del LEV.

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el LEV. Posteriormente, se consideró, a través de una actualización del conocimiento de los mecanismos de acción del O₃, si éste podía incluirse como opción de tratamiento, teniendo en cuenta los mecanismos fisiopatológicos implicados en el LEV.

Con el razonamiento previamente expuesto, se plantean opciones de tratamiento del LEV que tengan en cuenta el O₃. La finalidad es detener o ralentizar el estrés oxidativo crónico que esta enfermedad produce, para evitar la desaparición de la anatomía genital externa e incluso el desarrollo de un carcinoma vulvar.

Finalmente, se valoró adecuar la vía de elección más cómoda y efectiva para la paciente y el especialista que la trata. De esta manera se mejorará el cumplimiento del tratamiento y de la organización de una consulta, en relación a esta patología. En este sentido la aplicación vulvar de aceite ozonizado cumple este doble requerimiento.

Se concluye que el tratamiento mediante aceite ozonizado del LEV puede constituir una alternativa válida a la terapia actual de base con corticoides locales, evitando así los efectos deletéreos en la piel que a largo plazo éstos producen: atrofia, teleangiectasia y menor resistencia a las infecciones, entre otros.

..

Keywords

Ozonotherapy.
Gynecology.
Vulvar lichen sclerosis.
Ozonated oils.

Abstract

Vulvar Lichen Sclerosus (VLS) is a high incidence pathology, for which there is no known effective therapy. The present paper aims to support the use of ozone as either a complementary therapy or an alternative to corticoids, these being the main line of treatment for Vulvar Lichen Sclerosus (VLS).

We begin with a brief bibliographic review on the VLS and we update what we know about the mechanisms of action of the O₃. We then assess whether ozone may be considered to be a treatment option for VLS given the physiological mechanisms involved in the pathology.

We propose treatment options for the VLS which include O₃. The aim of these treatments is to either stop or slow the chronic oxidative stress that is implicated in this disease so that we can potentially avoid the disappearance of the vulvar anatomy as it is, and even the development of a carcinoma.

Finally, we trust that it is best to choose whichever option is most suitable and effective for each patient. Consequently, the goal is to improve the degree of adherence to treatment and the structural organization of the gynecological practice, in relation to the pathology. In this respect the vulvar application of Ozonated Oils satisfies both of these objectives.

To conclude, we believe that treating VLS with Ozonated Oils can be a valid alternative to the current therapy of local corticoids and a way to avoid long-term deleterious effects on the skin such as atrophy, teleangiectasia, and a lower resistance to infections.

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

González-Ramos, Pedro J. (2020). Fundamentos para incluir el ozono como terapia en el liquen escleroso vulvar. *Ozone Therapy Global Journal* Vol. 10, nº 1, pp 273-288

Autor para correspondencia: Pedro J González-Ramos. Académico correspondiente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario "Miguel Servet. Zaragoza. España. E.mail. pegonzalezra15@yahoo.es

Introducción

El Liquen escleroso vulvar (LEV) es una dermatosis inflamatoria que puede afectar de manera grave a la mujer que la padece, alterando su vida personal, social y sexual. Es una patología crónica que se presenta fundamentalmente en mujeres menopaúsicas, aunque también se puede ver en mujeres jóvenesⁱ.

Las mujeres diagnosticadas de LEV, sufren de prurito, ardor o quemazón genital intenso y aunque tienen periodos de remisión, vuelven a presentar recaídas. Por este motivo, las visitas de revisión en la consulta de ginecología, son reiteradas, a petición de la propia paciente. El tratamiento de base son los corticoides locales potentes que alivian a corto plazo; aunque a largo plazo hay que tener en cuenta que producen atrofia en la piel de la vulvaⁱⁱ. Las mujeres saben de los efectos indeseables de los corticoides y son reacias a tratamientos prolongados.

Los especialistas en ginecología deben procurar curar o al menos aliviar este padecimiento. Si no se controla, puede llegar a alterar la anatomía genital vulvar, con pérdida de feminidad y de autoestima que complica aún más la condición de mujer. Además, la inflamación y el estrés oxidativo, si se mantiene en el tiempo, en un 4,5% de los casos puede llegar a provocar un carcinoma epidermoide de vulvaⁱⁱⁱ. Por tanto, se deben buscar alternativas al tratamiento con corticoides para mejorar la sintomatología, mantener la anatomía vulvar y evitar la progresión a un carcinoma.

Se realizará una revisión del LEV y de los mecanismos de acción del Ozono, para estudiar si el Ozono se puede incluir como terapia complementaria o alternativa a los corticoides en el LEV.

Materiales y métodos

Para fundamentar el empleo del ozono como terapia complementaria o alternativa a los corticoides en el LEV, se realizó una actualización del tratamiento de esta dermatosis, teniendo en cuenta el uso del ozono en ginecología. A continuación, se compararon, los mecanismos fisiopatológicos implicados en el LEV y los mecanismos de acción del Ozono. Finalmente se valoró si el empleo del O₃ en el LEV tendría una justificación científica, en base al conocimiento existente.

Se han revisado los contenidos relacionados en:

- El Manual de Ozonoterapia Clínica. Schwartz, A (2017);
- El Libro Terapia emergente: Ozono ¿Qué debe conocer el paciente y cómo debe actuar el médico? Lamberto Re, M.D. Gregorio Martínez-Sánchez, Ph.D. (2010);
- La base de datos electrónicas del ISCO3, ZOTERO;
- La Revista Española de Ozonoterapia (órgano oficial AEPRMO).

Actualización del Liquen escleroso vulvar

El LEV se define como una dermatosis inflamatoria, benigna, crónica y progresiva, de origen aún incierto, aunque se ha sugerido una causa autoinmunitaria. Es más común en mujeres que en hombres, con una localización preferente, pero no exclusiva, en la zona genital. Puede aparecer a cualquier edad y tiene dos picos definidos en la mujer: antes de la pubertad y en mujeres peri o postmenopaúsicas, con una incidencia de alrededor de 1 cada 300 mujeres^{iv}. Se han descrito factores genéticos, locales, alteraciones inmunológicas, factores hormonales, infecciones genitales y aumento del estrés oxidativo, como posibles causas etiológicas. De todos esos factores el estrés oxidativo crónico se ha demostrado que juega un importante papel en el mantenimiento y progresión de la inflamación, siendo clave en los mecanismos fisiopatogénicos de diversas enfermedades crónicas y enfermedades inflamatorias autoinmunes^v.

En las mujeres, el LEV produce una sintomatología florida dominada por el prurito genital intenso y las lesiones por rascado. Con el transcurso de los años y sin los cuidados adecuados, ocasionará una atrofia vulvar con distorsión de la anatomía de genitales externos: fimosis de clítoris, fusión de labios menores, oclusión del meato urinario y estrechamiento del introito vaginal. Es evidente que la mujer con LEV sufrirá una alteración de su salud genital y una percepción mermada de su feminidad. En casos avanzados se llega incluso a ocluir el meato urinario produciendo retención de orina.

El diagnóstico fundamentalmente es clínico a través de la sintomatología mencionada y de una inspección visual. Encontraremos las típicas lesiones vulvares blanco-nacaradas, de extensión variable. **Figura 1.**



Figura 1: Liquen escleroatrófico vulvar con zonas blanquecinas, inflamatorias y erosivas

Se debe confirmar mediante biopsia y estudio anatomopatológico, sobre todo si las lesiones no son claras. De esta manera, también se descartará la coexistencia con un carcinoma epidermoide de vulva.

En el diagnóstico diferencial se deben excluir otras enfermedades vulvares: Liquen plano, Liquen simple crónico, Dermatitis endógena y exógena, Vítligo, Membrana mucosa penfigoide, Fisuras anales y hemorroidales, Candidiasis, Psoriasis y Deficiencia estrogénica. La historia clínica, la inspección visual y el estudio anatomopatológico; facilitarán el proceso de diagnóstico diferencial.

El tratamiento de base del LEV es médico^{vi}. Debe basarse en dos pilares básicos de acción: Controlar la sintomatología y retrasar su evolución. Actualmente se utilizan, como tratamientos de primera línea, los corticoides potentes de forma local, cremas; como el clobetasol, aplicadas diariamente, en caso de brote agudo, hasta 6-12 semanas, para continuar después, en pauta descendente a días alternos. Finalmente se continúa con una terapia de mantenimiento, 2 veces por semana. También se emplean otros corticoides como la mometasona y el halobetasol. Cuando fallan las cremas de corticoides, se puede recurrir a la inyección local de los mismos, en este caso con triamcinolona. Como segunda línea de tratamiento se recurren a otros compuestos entre los que figuran los inhibidores tópicos de la calicreína (tacrolimus y primecrolimus), retinoides (acitretina), o cremas hormonales (testosterona, progesterona)^{vii}.

También se han contemplado otras terapias, complementarias o alternativas: Láser^{viii}, Carboxiterapia, UVA1, Fototerapia, Terapia fotodinámica, Células madre de tejido adiposo mesenquimal y/o Plasma rico en plaquetas (PRP). Todas estas posibilidades terapéuticas se deben a que con relativa frecuencia los corticoides, sólo, no logran controlar la enfermedad. Solo cuando se producen: fusión de labios menores con estenosis de introito, oclusión de meato urinario o fimosis del clítoris, se plantearía la opción quirúrgica correctora. **Figura 2.**



Figura 2. Liqueo escleroatrófico vulvar con alteración anatómica grave.

Es muy importante una vez iniciado el tratamiento, retrasar o impedir la evolución de la enfermedad. Por este motivo las revisiones ginecológicas deben realizarse cada 6 meses. El seguimiento fotográfico de la lesión, con permiso firmado de la paciente, facilitará este control. Así evitaremos o al menos retrasaremos la progresión del LEV a la deformidad anatómica o incluso a la aparición de un carcinoma epidermoide que según la literatura puede alcanzar el 4-5% de los casos^{ix}.

Mecanismos de acción de ozono

En 1785, el holandés Von Marum percibió un olor característico al experimentar con máquinas electrostáticas. En 1840 Schonbein lo denominó ozono, término de origen griego que significa “olor”. El ozono (O₃) es un gas incoloro que de manera natural se ubica fundamentalmente en la atmósfera. Se forma en la naturaleza a partir del oxígeno y la energía generada por las tormentas eléctricas. Este gas es más conocido precisamente por su papel esencial en la atmósfera, como filtro de las radiaciones ultravioletas^x. Sus aplicaciones médicas son más recientes.

La molécula del O₃ está compuesta por 3 átomos de oxígeno y puede existir en los tres grados de agregación. Es un oxidante potente, así se debe explicar de manera clara cómo el ozono puede actuar también como antioxidante^{xi}. Un antioxidante se define como cualquier sustancia que, presente a muy bajas concentraciones comparadas con la sustancia oxidable, prevenga o retarde su oxidación^{xii}. Es Paracelso (1493-1541) quien ya sentenció: “Todas las sustancias son venenos. No existe ninguna que no lo sea. La dosis diferencia un veneno de un remedio”. Por este razonamiento una molécula como el O₃ pudiera actuar como oxidante o antioxidante, según se utilice. Es la base del concepto de la respuesta hormética. El ozono se comportará como antioxidante debido al preconicionamiento oxidativo: fenómeno adaptativo que, tras dosis bajas repetidas, induce mecanismos de respuesta celular dirigidos a contrarrestar el daño oxidativo producido por las especies reactivas de oxígeno^{xiii}.

El O₃ va a tener entonces dos mecanismos de acción: uno directo como germicida por oxidación directa y otro indirecto a través de mediadores, puesto que carece de receptores. Precisamente, la interacción del ozono con el suero sanguíneo y los componentes celulares conduce a la formación de peróxidos y aldehídos que actúan como segundos mensajeros, activando diferentes vías asociadas con las respuestas redox celulares. Estos mediadores son los que llegarán a la célula y activarán señales de transducción nuclear^{xiv}, básicamente el Nrf2 (factor nuclear eritroide tipo 2) y el NF-κB (Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas). Según sea la respuesta se producirán sustancias, como enzimas antioxidantes: (Superóxidodismutasa -SOD-, Catalasa-CAT-, hemooxigenasa 1- HO1-, Glutation peroxidasa-GPX- entre otras), dependientes de la activación del Nrf2 o citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral -TNFα-, Interferon gamma -INF γ-, Interleucina 8 -IL8- entre otras), si se estimula la vía NF-κB. Un desequilibrio en estas rutas se asociará con un gran número de enfermedades, relacionadas con un estrés oxidativo crónico, entre las que se encuentran las neurodegenerativas, las autoinmunes y el cáncer^{xv}.

El estrés oxidativo por tanto es un desequilibrio a corto o largo plazo del balance: antioxidantes/pro-oxidantes, que provoca una disrupción de los sistemas de señalización y control, a consecuencia de favorecer los procesos de prooxidación u obstaculizar los mecanismos antioxidantes. La evidencia demuestra que un estrés oxidativo moderado, inducido por dosis bajas de ozono, activa el Nrf2 e inhibe la transducción nuclear de NF-κB, reduciendo una respuesta inflamatoria exagerada. Por el contrario, un estrés oxidativo severo activa el NF-κB y deprime la respuesta Nrf2, ocasionando una respuesta inflamatoria desbalanceada que ocasiona daño celular, por la producción aumentada de COX2, PGE2 y citocinas^{xvi}.

El uso clínico de la ozonoterapia se basará entonces en el poder germicida del O₃ de manera directa y a través de la respuesta indirecta como: activador metabólico, modulador del estrés oxidativo, analgésico, antiinflamatorio, desintoxicante, regulador inmunológico, regulador metabólico, regulador hormonal^{xvii}. Si recordamos los posibles factores etiológicos del LEV: genéticos, inmunológicos, hormonales, infecciosos, inflamatorios crónicos y los comparamos con los mecanismos de acción directa e indirecta del O₃ descritos, deducimos que el O₃ ¡SÍ! se podría utilizar, no solo para tratar los síntomas que el LEV produce, sino, además, ¡muy importante!, estaríamos actuando sobre los factores etiológicos, para curar la enfermedad.

Ahora quedarían por analizar: las dosis de O₃ en el LEV, la vía de aplicación y la frecuencia del tratamiento. En este contexto y dentro de una consulta de ginecología, tanto del sistema público como privado, es fundamental la eficacia, el grado de cumplimiento y la asistencia a los controles. Desde luego la coordinación médico / enfermera y paciente es decisiva. En cuanto a la dosis hay que tener muy en cuenta la advertencia del profesor Bocci: "Emplear dosis bajas inicialmente y seguir con dosis bajas. El umbral terapéutico es amplio, pero hay que saber que a dosis elevadas el O₃ es nocivo"^{xviii}. Como en cualquier otra enfermedad en medicina alopática, el tratamiento con O₃ debe seguir unos protocolos, basados en la evidencia científica. Las dosis y las diferentes vías de administración del O₃ están recogidos en la Declaración de Ozonoterapia, 2ª edición, aprobada por ISCO3 el 10 de mayo del 2015 y presentada oficialmente en el "Encuentro Internacional de la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia", en el Colegio Oficial de Médicos de Madrid. De esta manera estaremos actuando según "*lex artis ad hoc*" y evitaremos conflictos legales que de dicho acto médico pudieran derivar.

Las vías de utilización médica del O₃ pueden ser: locales y/o sistémicas, en función de la enfermedad que nos ocupe. Si tenemos en cuenta que el LEV, es una dermatosis inflamatoria de causa local, fundamentalmente, actuaremos sobre ella de manera local y solo en casos rebeldes o cuando esté asociado a una enfermedad autoinmune sistémica, asociaremos la vía sistémica. Revisando la literatura médica, los aceites ozonizados constituirían la piedra angular del tratamiento local del LEV. Enumeramos los mecanismos de acción de los aceites ozonizados^{xix}:

Germicida por oxidación directa: la liberación de ozono, trioxolanos y lipoperóxidos, destruyen directamente los microorganismos mediante su oxidación. En este aspecto contribuiría a combatir las infecciones sobreañadidas que aparecen en el LEV.

Remodelado tisular (antiaging): diversos componentes de los aceites ozonizados pueden liberar factores de crecimiento como PDGF, TGF- β y VEGF que inciden en la remodelación tisular.

Antiinflamatorio, analgésico, antiestrés oxidativo: mediante el estímulo oxidativo controlado, “precondicionamiento”, se estimulan los mecanismos antioxidantes endógenos.

La ventaja añadida de los aceites ozonizados es la estabilidad y la facilidad de aplicación. Se deben almacenar en un recipiente de vidrio ámbar y así conservan su actividad, a temperatura ambiente durante 3 meses y en refrigeración (4-8 °C), durante 2 años. La sistemática del tratamiento se explica a continuación.

Propuesta de tratamiento del LEV con ozono

El tratamiento ideal que cumpliría por tanto con los objetivos planteados de eficacia en la enfermedad, porcentaje alto de cumplimiento del mismo, por parte de la paciente y eficacia en organización de consulta de ginecología; sería la aplicación de aceites ozonizados. Este tratamiento se complementarían con infiltraciones subdérmicas de O₃ y en casos rebeldes se añadiría un tratamiento sistémico con O₃, mediante Autohemoterapia menor (AHTMm), dado el carácter autoinmune, en mayor o menor grado, local o sistémico, que participa en la enfermedad.

Antes de utilizar cualquier tratamiento y *por ende*, en este caso con O₃ también, deberemos descartar las contraindicaciones al mismo:

1. Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato-Dehidrogenasa (Favismo).
2. Hipertiroidismo tóxico (Estado de Enfermedad de Basedow).
3. Trombocitopenia con menos de 50.000 con serias alteraciones de la coagulación.
4. Inestabilidad cardiovascular severa.
5. Intoxicación alcohólica aguda.
6. Infarto del miocardio agudo.
7. Durante el Status Convulsivo.
8. Hemocromatosis.
9. Pacientes que están recibiendo tratamiento con hierro y cobre.

Tras explicar a la paciente el tratamiento con O₃, si desea su administración debe firmar un consentimiento informado. La terapia debería ser crónica o hasta evidenciar la detención de la progresión.

El esquema de tratamiento del LEV con O₃ sería:

De primera línea: con ozono local y factor de crecimiento epidérmico:

- Aceite ozonizado con 600 IP (IP medio), dos veces al día.
- Fluvix® (gel con Factor de Crecimiento Epidérmico), dos veces al día.
- Punción local vulvar, intradérmica, de O₃, cada 10-14 días: 10 cc en cada lado a una concentración de 10 µg/mL, 5-6 sesiones. Repetir anualmente, en caso necesario.

De segunda línea: con ozono local y sistémico más antioxidantes sistémicos:

- Tto local de primera línea de tratamiento
- Tto sistémico:

Autohemoterapia menor (AHTMm): 5 mL de O₃ (a una concentración de 20 µg /mL) + 5 mL de sangre venosa, cada 10-14 días, 5-6 sesiones, coincidiendo con la punción local vulvar. Repetir anualmente, en caso necesario.

Antioxidantes IV: 1 al mes, 3 sesiones coincidiendo con alguna sesión de AHTMm.

Después del tratamiento sistémico con O₃: conjuntamente: 600 mg de GSH + 1 gr de Vit. C IV, en 100 mL de Suero fisiológico. Por separado: selenio 100 µg y Zn 5µg, en 50 mL de suero fisiológico.

Valoraremos añadir PRP en infiltración local, en el caso de tener que mejorar la anatomía y función de una vulvar distorsionada por estenosis y/o antes de indicar una cirugía correctora. La cirugía quedaría reservada para los casos de estenosis graves del introito vaginal que impidan a la paciente la micción o una sexualidad adecuada. Además, en caso de indicar la cirugía correctora, siempre que sea posible, indicar un tratamiento hormonal local, para mejorar las condiciones sobre las que se tiene que actuar quirúrgicamente.

Discusión

Cuando una mujer menopaúsica aparece en una consulta de ginecología, derivada de la consulta de Atención Primaria (AP), refiriendo prurito vulvar crónico que no se soluciona con las cremas que ha recibido del médico de AP, probablemente tenga un LEV. El especialista sabe que se va a encontrar con una paciente insatisfecha con su evolución, porque el tratamiento recibido, habitualmente corticoides locales, le mejoran temporalmente su dolencia, pero con el paso tiempo refiere que ni se controlan los síntomas ni se cura su enfermedad. Será una mujer que visitaremos con asiduidad programada o preferencial, por persistencia o empeoramiento de sintomatología, para desesperación suya y del médico que la atiende. Se habrán indicado, sin éxito, todo tipo de tratamientos locales: corticoides, antibióticos, hormonas, aceites, entre otros. Esta situación es una realidad cotidiana en consultas de ginecología. El uso de corticoides locales en el LEV utilizados de manera crónica llegan a ser contraproducentes, ya que favorecen la atrofia, la teleangiectasia y una menor resistencia a las infecciones, en una enfermedad que por sí misma produce escleroatrofia vulvar. La mujer consciente del efecto perjudicial de los corticoides a largo plazo se los aplicará, por temor, en menor dosis y con menor frecuencia de la indicada. En cambio, si se explica a la paciente los efectos positivos del O₃ sobre su enfermedad: analgésicos, antiinflamatorios, germicidas y reparadores; la aceptación del tratamiento y adhesión al mismo va a ser mucho mayor. Es una percepción, de momento observacional, basada en mi experiencia como clínico.

Disponemos de trabajos científicos que avalan, por ejemplo, el tratamiento del LEV con aceite ozonizado + vitamina E. En estos estudios los consideran como una alternativa al empleo de corticoides, en este caso en niños con LE en el prepucio^{xx}. En este trabajo se realizaron estudios histoquímicos e inmunológicos en la piel del prepucio extirpado de pacientes, a los que previamente a la cirugía (circuncisión), se les administraron corticoides o aceite ozonizado con vitamina E, comparándolos con un grupo control, sin tratamiento. Se comprobó una reducción similar de los niveles de TNF- α e IL-1 β Mrna, en pacientes tratados con aceite ozonizado o corticoides, en relación a los no tratados ($p < 0,001$).

En otras patologías como el Liquen plano se han empleado conjuntamente ozono y corticoides, obteniendo mejores resultados cuando se usan conjuntamente^{xxi}.

Es decir, el valor terapéutico del O₃ en dermatología: dermatosis crónicas, pie diabético ulcerado, herpes simple, herpes zóster, psoriasis, alergias, picores, está fuera de duda y se utiliza de forma rutinaria que no experimental^{xvi}.

Por este motivo se ha intentado, basado en la evidencia científica, estructurar una terapia alternativa a la medicina alopática, en el LEV y establecer como primera línea de tratamiento el uso de ozono local. Concretamente el aceite ozonizado que por su estabilidad y la posibilidad de autoaplicación por parte de la paciente sería la vía de administración ideal. Además, es probable que el aceite proteja la vulva de los efectos irritantes de la orina que por incontinencia de esfuerzo o urgencia suelen presentar, en mayor o menor grado, las mujeres en la menopausia, circunstancia agravante en el LEV.

Resumiendo, según esta revisión, estaría avalado el tratamiento del LEV mediante el uso local de ozono como tratamiento alternativo al empleo de corticoides.

Quedaría por ver el Índice de Peroxidación (IP) más adecuado y la frecuencia de uso. Es lógico utilizar el aceite ozonizado hasta la desaparición de la enfermedad, siempre y cuando sea efectivo, 1 ó 2 veces al día. En cuanto al IP más adecuado sería de 400-600^{xix}.

Se propone, además, la implementación del O₃ mediante punción subdérmica en la zona vulvar, donde se estarían produciendo las reacciones inflamatorias autoinmunes locales. Un estudio describe que, si se lleva un colgajo de piel y tejido celular subcutáneo, sano del muslo, para cubrir un defecto provocado por la exéresis de tejido vulvar con LEV, el colgajo sano acabará con liquen escleroso^{xxii}. Se refuerza entonces la hipótesis de los fenómenos autoinmunes locales y por tanto la punción subdérmica de O₃. Esta vía de administración necesitaría de más estudios que confirmaran su efectividad que no su inocuidad, puesto que se utiliza sin efectos adversos en otras patologías. Se aplicaría por el ginecólogo en consulta cada 10-14 días: 10 mL en cada lado, a una concentración de 10 µg/mL, 5-6 sesiones. Serviría esta actuación médica para vigilar en consulta la sintomatología y ver la evolución del LEV. A este respecto es conveniente realizar un seguimiento fotográfico, consentido y firmado por la paciente, que podrá comprobar además las zonas que debe cuidar con más atención. Se mantendría también una compatibilidad con la estructura organizativa de una consulta de ginecología, otro de los propósitos expuestos en este trabajo.

Otro punto decisivo, tanto en el tratamiento alopático como en el alternativo, es conocer el sistema redox del paciente que tratamos, para personalizar los tratamientos ya que la respuesta del paciente será diferente en función de su estado redox. Hay laboratorios especializados que ofrecen el diagnóstico con parámetros específicos del sistema redox a partir de un análisis de sangre. Si no se pudieran solicitar aquellas determinaciones, podremos también hacer una valoración de la paciente a través de una analítica más habitual en medicina alopática, a partir de un hemograma, bioquímica y análisis hormonal, interpretando parámetros como: VSG, PCR, Glucemia, HbA1C, Oligoelementos, 25-OH-Vit D, Cu, Fe, TSH-T4 L y Cortisol basal.

Una vez diagnosticada y balanceada la situación del sistema redox de la paciente, mediante el apoyo de alimentos o medicamentos que incluyan dosis adecuadas de Glutation, Vitamina C, Vitamina E, Hierro, Selenio, Zinc, comenzaremos con la terapia de O3. Después de la ozonoterapia sito específica, también administaremos Glutation, Vitamina C, Selenio y Zn, en la forma adecuada. La respuesta al tratamiento será mejor.

Un estrés oxidativo crónico causa un aumento de los radicales libres, especies reactivas de oxígeno que si no se equilibran adecuadamente pueden llegar a ocasionar daños más graves, como desaparición de la anatomía vulvar e incluso alteración en el DNA de las células epidérmicas vulvares pudiendo desarrollarse un carcinoma epidermoide vulvar^{xxiii}, como se ha comprobado por la detección de un aumento de marcadores de proliferación y/o una disregulación del gen supresor p53.

Cuando, siguiendo los pasos indicados, nos encontremos formas rebeldes del LEV y además del problema autoinmune local, exista uno sistémico asociado a otras enfermedades autoinmunes como alopecia areata, vitiligo, enfermedades tiroideas, anemia perniciosa y/o diabetes mellitus; la terapia local con O3 puede ser insuficiente y necesitaríamos una administración sistémica de Ozono. Por este motivo, hay que tener diseñado un plan de tratamiento que sería de segunda línea mediante la aplicación sistémica de Autohemoterapia Menor (AHTMn), indicada como autovacuna para estimular el sistema inmune^{xxiv}.

Finalmente, la cirugía del LEV se reservaría para casos de liberación de sinequias de: clítoris, labios menores o liberar meato urinario y/o ampliación del introito vaginal. En todos estos casos se valorará añadir PRP, para mejorar la anatomía y función vulvovaginal, precise o no cirugía correctora.

Finalmente, una terapia así razonada debe adecuarse a las buenas prácticas clínicas según expresan, L Re y G Martínez Sánchez, 2010^{xxv}. La experiencia del médico en la materia es esencial, pero también tener un equipo sanitario entrenado y una paciente implicada. La aplicación del aceite ozonizado en domicilio por la propia paciente evitará consultas médicas. La paciente solo acudirá para los tratamientos locales de O₃ mediante punción local o sistémica cuando fuera precisa, en caso de control insuficiente.

Se necesitan más estudios, pero el planteamiento descrito en este trabajo como ginecólogo asistencial, puede contribuir a mejorar los objetivos propuestos que no son otros que la curación de la enfermedad y su adecuación dentro de una asistencia estructurada en una consulta de ginecología.

Conclusiones

El LEV es una dermatosis inflamatoria de posible causa autoinmunitaria.

El O₃ se utiliza con éxito en enfermedades autoinmunes.

El O₃ se puede usar como terapia alternativa o complementaria en el LEV.

Se debería conocer previamente al uso del ozono, el sistema redox del paciente.

La aplicación local de aceites ozonizados mejorará el cumplimiento del tratamiento.

En casos necesarios y según la respuesta de la paciente, se puede complementar la administración local de ozono con el uso sistémico del mismo, preferentemente mediante AHTMn.

Aprovechar las visitas de seguimiento para completar el tratamiento, mediante la punción local de O₃ y la AHTMn, deseable para la mejor organización de una consulta ginecológica. Este punto quedaría pendiente de demostrar con estudios clínicos que lo avalasen.

Agradecimientos:

A la Dra. Adriana Schwartz y al Dr. Gregorio Martínez-Sánchez por su atención en la docencia y resolver con celeridad todas las dudas que me fueron surgiendo durante el 5º Diplomado de Ozonoterapia y Factores de Crecimiento inducidos con Ozono.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ⁱ Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Gissler M, Pukkala E. Incidence of lichen sclerosis and subsequent causes of death: a nationwide Finnish register study. *BJOG*. 2020 Feb 17. doi: 10.1111/1471-0528.16175. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32065721.

ⁱⁱ Jung S, Lademann J, Darvin ME, Richter C, Pedersen CB, Richter H, Schanzer S, Kottner J, Blume-Peytavi U, Röpke MA. In vivo characterization of structural changes after topical application of glucocorticoids in healthy human skin. *J Biomed Opt*. 2017 Jul 1;22(7):76018. doi: 10.1117/1.JBO.22.7.076018. PubMed PMID: 28753693.

ⁱⁱⁱ Bleeker MC, Visser PJ, Overbeek LI, van Beurden M, Berkhof J. Lichen Sclerosus: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Aug;25(8):1224-30. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0019. Epub 2016 Jun 2. PubMed PMID: 27257093.

^{iv} Comino R, Cararach M, Coronado P, Nieto A, Martínez Escoriza JC, Salamanca A, Torres García LM, Vidart JA, Torné A, Sánchez Borrego R. *Patología Vulvar. MenoGuía AEEM*. Primera edición: Mayo 2014. Aureagràfic, s.l. Barcelona 2014. ISBN: 978-84-940319-0-8

^v [Gianni Paulis Enzo Berardesca](#). Lichen sclerosis: the role of oxidative stress in the pathogenesis of the disease and its possible transformation into carcinoma. [Res Rep Urol](#). 2019; 11: 223–232. doi: 10.2147/RRU.S205184. eCollection 2019. PubMed PMID: 31687365; PubMed Central PMCID: PMC6709801.

^{vi} Pergialiotis V, Bellos I, Biliou EC, Varnava P, Mitsopoulou D, Doumouchtsis SK. An arm-based network meta-analysis on treatments for vulvar lichen sclerosis and a call for development of core outcome sets: Treatment options for vulvar lichen sclerosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Nov 4. pii: S0002-9378(19)31321-3. doi: 10.1016/j.ajog.2019.10.095. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID:31697910.

^{vii} Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD00824. doi: 10.1002/14651858.CD008240.pub2. Review. PubMed PMID: 22161424; PubMed Central PMCID: PMC7025763.

^{viii} [Gómez-Frieiro M](#), [Layne-Herrero E](#). Use of Er:YAG laser in the treatment of vulvar lichen sclerosis. [Int J Womens Dermatol](#). 2019 Dec; 5(5): 340–344. doi: 10.1016/j.ijwd.2019.05.007. eCollection 2019 Dec. PubMed PMID: 31909154; PubMed Central PMCID: PMC6938928.

^{ix} Zaki I, Dalziel KL, Solomonsz FA, Stevens A. The under-reporting of skin disease in association with squamous cell carcinoma of the vulva. *Clin Exp Dermatol*. 1996 Sep; 21(5):334-7.

^x Schwartz Adriana *et al*. *Manual de Ozonoterapia Clínica*, Medizeus S.L., ISBN: 2017: 978-84-617-9394-5. 2017, Cap.1:1-18

^{xi} Martínez Sánchez Gregorio, Schwartz Adriana, Di Donna Vincenzo. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants* 2020, 9, 389; doi:10.3390/antiox9050389

^{xii} Re, Lamberto; Martínez Sánchez, Gregorio. *Terapias emergentes: ozono. ¿Qué debe saber el paciente y cómo el médico debe actuar?* Ed. Aracne, Roma, Italia 2010. ISBN: 978-88-548-3706-5.

- ^{xiii} Schwartz Adriana *et al.* Manual de Ozonoterapia Clínica, Medizeus S.L., ISBN: 2017: 978-84-617-9394-5. 2017, Cap. 2.6: 71-74.
- ^{xiv} Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res.* 2011 Dec 20;1:29. doi: 10.1186/2045-9912-1-29.
- ^{xv} Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med.* 2010 Dec 1; 49(11):1603-16. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006. Epub 2010 Sep 16. Review. PubMed PMID: 20840865; PubMed Central PMCID: PMC2990475.
- ^{xvi} Wang X. Emerging roles of ozone in skin diseases. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2018 Feb 28;43(2):114-123. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.002. Review. PubMed PMID: 29559592.
- ^{xvii} Schwartz Adriana *et al.* Manual de Ozonoterapia Clínica, Medizeus S.L., ISBN: 2017: 978-84-617-9394-5. 2017, Cap. 3: 77-112.
- ^{xviii} Bocci V. Biological and clinical effects of ozone: Has ozone therapy a future in medicine? *Br J Biomed Sci.* 1999;56(4):270-9.
- ^{xix} G. Martínez- Sánchez, L. Re, Gema Perez-Davison, Rosemeres Horwat Delaporte (2012). Las aplicaciones médicas de los aceites ozonizados, actualización. *Revista Española de Ozonoterapia.* Vol. 2, nº 1, pp. 121-13.
- ^{xx} Russo T, Currò M, Ferlazzo N, Caccamo D, Perrone P, Arena S, Antonelli E, Antonuccio P, Ientile R, Romeo C, Impellizzeri P. Stable Ozonides with Vitamin E Acetate versus Corticosteroid in the Treatment of Lichen Sclerosus in Foreskin: Evaluation of Effects on Inflammation. *Urol Int.* 2019;103(4):459-465. doi: 10.1159/000499846. Epub 2019 Apr 16. PubMed PMID: 30991399.
- ^{xxi} Mostafa B, Zakaria M. Evaluation of Combined Topical Ozone and Steroid Therapy in Management of Oral Lichen Planus. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018 May 18;6(5):879-884. doi: 10.3889/oamjms.2018.219. eCollection 2018 May 20. PubMed PMID: 29875865; PubMed Central PMCID: PMC598586.
- ^{xxii} [Whimster IW. An experimental approach to the problem of spottiness. *Br J Dermatol* 1965; 77:397.](#)
- ^{xxiii} Kirtschig G. Lichen Sclerosus-Presentation, Diagnosis and Management. *DtschArztebl Int.* 2016 May 13;113(19):337-43. doi: 10.3238/arztebl.2016.0337. Review. PubMed PMID: 27232363; PubMed Central PMCID: PMC4904529.
- ^{xxiv} Schwartz Adriana *et al.* Manual de Ozonoterapia Clínica, Medizeus S.L., ISBN: 2017: 978-84-617-9394-5. 2017, Cap. 4: 115-139.
- ^{xxv} Re, Lamberto; Martínez Sánchez, Gregorio. Terapias emergentes: ozono. ¿Qué debe saber el paciente y cómo el médico debe actuar? Ed. Aracne, Roma, Italia 2010. ISBN: 978-88-548-3706-5.