

OZONOTERAPIA

EN MEDICINA REGENERATIVA



En la medicina actual, la ozonoterapia es una realidad, que en los últimos años ha obtenido un mayor desarrollo y difusión como método terapéutico. Cada vez son más los profesionales que hacen uso de él para el tratamiento de diferentes enfermedades. Desde un punto de vista clínico esta terapia tiene múltiples aplicaciones todas ellas relacionados con la capacidad germicida del ozono, con los procesos isquémicos, con las descompensaciones del balance redox celular y con el sistema inmunológico.

En la actualidad cada vez más países aceptan a la ozonoterapia como un complemento de la medicina tradicional. En Rusia y Cuba la tienen reconocida en su normativa, así como España e Italia.

Historia

El ozono ha sido utilizado con fines terapéuticos desde finales del siglo XVII. Mencionaremos algunos hechos históricos:

1785: El físico holandés Mak Van Marumom descubre que al pasar una chispa eléctrica a través del aire aparecía una sustancia gaseosa con olor característico, que posea fuertes propiedades oxidantes. (1)

1857: Siemens construye el primer aparato técnico de ozonización que fue empleado la purificación del agua potable.

1896: Tesla crea el primer sistema generador de Ozono. En 1900 comienza a vender máquinas generadoras de ozono y aceite de oliva ozonizado para uso médico.

1898: Se funda en Berlín el primer Instituto para la sanación con Ozonoterapia por Thauerkauf y Luth.

1914-1918 Primera Guerra Mundial En Berlín el Dr. Wolff fomenta el uso de ozono para las heridas, pie de trinchera (pie congelado), gangrena y para paliar los efectos del gas venenoso.

1933: la AMA Asociación Médica Americana instó al gobierno de los Estados Unidos para que prohibieran todas las terapias que no fueran medicamentos autorizados y debidamente registrados, con lo que cae en desuso el ozono ese país y de esa manera se otorga un beneficio exclusivo al monopolio de las compañías farmacéuticas.

1935: Dr. Edwyn Payr publicó un artículo titulado “Tratamiento con ozono en cirugía” presentándose en el 59 congreso de la Sociedad quirúrgica Alemana

1953: Dr. Wollf Hans crea la primera escuela de ozonoterapia en Alemania

1977: Dra Renate Viebahn proporciona una descripción técnica de la acción del ozono en el cuerpo en 1987 publica el libro “El uso de ozono en Medicina”

2002 Dr Velio Bocci publica el libro “Ozono: un nuevo fármaco”

2011: Dra. Schwartz et al publica la obra más completa escrita en español “Guía para el uso médico del ozono: fundamentos terapéuticos e indicaciones.”

Hasta ahora la mayoría de los datos clínicos sobre el tratamiento de ozono fueron claramente definidos desde un punto de vista científico sólo en el caso del dolor y la hernia de disco.

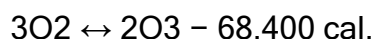
A pesar de estas condiciones, los efectos positivos inducidos por dosis adecuadas de ozono se observan comúnmente en pacientes que sufren de enfermedades raras o degenerativas. Sin embargo, el escaso conocimiento de su potencial terapéutico por la mayoría de los médicos hace difícil o incluso imposible una amplia cooperación entre las diversas especialidades con el objetivo de producir evidencia estadística de la respuesta clínica a esta terapia.

El ozono, al igual que algunos otros agentes y a diferencia de los medicamentos comunes que actúan sobre un receptor específico, induce un pequeño y controlado estrés en toda la célula cuando se usa en dosis adecuadas. Esto, a su vez, desencadena una serie de procesos metabólicos intracelulares y promueve una miríada de actividades que estimulan muchos mecanismos celulares. Como consecuencia de estas reacciones, los mecanismos de defensa de la célula son alertados, mejorando su funcionalidad. Esto explica parcialmente las acciones terapéuticas sorprendentes de este gas.

El Ozono

El ozono (en griego, quiere decir que emana un olor) es una molécula natural e inestable. El gas puro tiene un color azul cielo y un olor acre. La molécula está compuesta de tres átomos de Oxígeno (O₃). La gran solubilidad de ozono en agua permite la reacción inmediata con cualquier compuesto y biomolécula soluble presente en los fluidos biológicos.

El ozono está formado por oxígeno puro vía un proceso endotérmico que requiere gradientes de alto voltaje entre los electrodos del tubo Siemens:



La reacción es reversible, por tanto el ozono se descompone espontáneamente y es por ello que no se puede almacenar. Además, la vida media de la molécula de ozono depende de la temperatura, por lo que a 20° C la concentración de ozono es la mitad en 40 min., a 30°C en 25 min., mientras que a -50° C es la mitad después de tres meses.

La molécula de ozono es sintetizada también in vivo por algunas células de nuestro organismo. Las investigaciones sobre leucocitos humanos activados que producen ozono en determinadas circunstancias (Babior et al., 2003; Nieva y Wentworth, 2004) pueden ser importantes para comprender su utilidad en situaciones fisiológicas y patológicas.

Se conocen otras tres moléculas gaseosas, principalmente CO, NO y H₂S (Moncada, 1992; Verma et al., 1993; Pannen et al., 1998; Nakao et al., 2009a, b), que, como el ozono, puede comportarse sorprendentemente a dosis fisiológicas como efectores esenciales y convertirse en tóxicos a altas concentraciones. En otras palabras, el concepto válido para cualquier molécula es que es la dosis correcta la que diferencia entre un agente terapéutico o tóxico.

El ozono médico debe ser producido utilizando oxígeno medicinal con un generador atóxico, en el cual todos los materiales en contacto con el ozono sean inertes al mismo, fiable, que permita mediciones precisas y reproducibles de las concentraciones de ozono (1-120 µg/ml) a través de un dispositivo adecuado. El ozono médico es una mezcla de ozono en oxígeno, en el rango de concentraciones de aproximadamente 0,5 a 5 % de ozono. La dosis total de ozono es equivalente al volumen del gas (ml) multiplicado por la concentración de ozono (µg/ml).

Aunque, sólo debido al oxígeno podemos sobrevivir, este gas tiene un efecto negativo a largo plazo porque la respiración celular crea especies reactivas de oxígeno (ERO), entre otros, el radical hidroxilo ($\text{OH}\bullet$), que es uno de los compuestos radicales más destructivos para las enzimas y el ADN. Halliwell (1994) calculó que, incluso en reposo, el ser humano produce aproximadamente 5 g del anión superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$) que es el padre de varias moléculas radicálicas. El anión superóxido es fisiológicamente producido por las mitocondrias, desde el Complejo I y II (Kowaltowski et al., 2009), pero otros ERO, como el peróxido de hidrógeno, el ácido hipocloroso y óxido nítrico son continuamente generados por varias oxidasas y mieloperoxidasas, que en trazas, tienen un papel defensivo crucial frente a patógenos. Por otro lado, el envejecimiento y los trastornos metabólicos (aterosclerosis, diabetes, degeneración celular) pueden empeorar por una excesiva producción de ERO y, solo en parte, podemos prevenir sus efectos dañinos. Irónicamente, incluso una falta parcial de oxígeno (hipoxia), observable en enfermedades vasculares isquémicas, representa una causa de muerte por isquemia de extremidades, infarto cardíaco y cerebral. Además, la hipoxia promueve la metástasis neoplásica y ello conlleva ulteriormente la muerte.

El ozono, como cualquier otro gas, se disuelve inmediatamente en agua tanto en plasma (la parte líquida de la sangre), en fluidos extracelulares así como en la fina capa de agua que cubre la piel y, particularmente, en las mucosas del tracto respiratorio, de la garganta, vagina, etc. A temperatura normal y presión atmosférica, debido a la alta solubilidad y dependiendo de la presión relativa, el ozono se disuelve en el agua del organismo, pero, a diferencia del oxígeno, NO SE EQUILIBRA con el ozono remanente en fase gaseosa. Esto ocurre porque el ozono, con su altísima afinidad por los dobles enlaces carbono-carbono y siendo un oxidante potente, REACCIONA INMEDIATAMENTE con ciertas biomoléculas presentes en fluidos biológicos, preferentemente ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs en inglés), unidos a la albúmina y presentes en la inmensa mayoría de lípidos y fosfolípidos, así como con antioxidantes, proteínas, carbohidratos, etc. De hecho, los fosfolípidos y el colesterol presente en membranas celulares y/o lipoproteínas están protegidos por antioxidantes y moléculas de albúmina ricas en PUFAs (Bocci y Di Paolo, 2009, Travagli et al., 2010b).

La reacción de ozono con tantas moléculas implica varios procesos fundamentales que tienen lugar al mismo tiempo. La mayor parte se consume en una reacción de “adición a los dobles enlaces carbono-carbono de los ácidos grasos insaturados”, conocida como “Reacción de Criegee” y que es de las reacciones químicas moleculares más rápidas de la naturaleza (velocidades de millones de moles/l por

segundo), que está muy bien descrita. Esta reacción, cuyo primer producto se denomina “ozónido primario”, en condiciones fisiológicas hidrofílicas, con presencia abundante de agua, produce la ruptura y reordenación inmediata de sus fragmentos, dando como resultado final, en presencia abundante de agua (como es el caso del ambiente fisiológico), básicamente aldehídos y un tipo particular de α -hidroxi-hidroperóxido de diferentes estructuras, en dependencia de los ácidos grasos de partida.

Es importante destacar que este tipo particular de α -hidroxi-hidroperóxido, situado en el carbono terminal de la cadena lipídica, y con un grupo OH en el mismo, poseen un carácter oxidante mucho menor que los peróxidos clásicos, y a diferencia de estos últimos, no suelen generar radicales libres. Puede descomponerse en pequeña proporción, en peróxido de hidrógeno y el aldehído correspondiente, con los cuales establece un equilibrio.

Parte de los ozonidos primarios pueden dar lugar también, en menor grado, a una reacción paralela, con la formación directa de aldehídos y peróxido de hidrógeno. Estas reacciones, por ser molécula a molécula, se terminan rápidamente, con el agotamiento del ozono suministrado, por lo cual, el estrés oxidativo que produce es bien controlable. Esta es una diferencia crucial con la reacción comúnmente conocida en bioquímica como “PEROXIDACIÓN LIPÍDICA”, que es una reacción preferentemente por vía radicalica (más rápida aún), y que una vez iniciada, puede propagarse muy rápida y extensamente y oxidar un enorme número de moléculas lipídicas y de muchos otros tipos incontroladamente.

Estas reacciones del ozono, completadas en segundos, usando una dosis “determinada” de ozono, generan solamente una cantidad “determinada” de α -hidroxi-hidroperóxidos, aldehídos y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), similares a los conocidos como PRODUCTOS DE OXIDACIÓN LIPÍDICA (LOPs en inglés). Bocci (2002) ha medido la producción de ambas sustancias en plasma, LOPs y H_2O_2 , tras la administración de ozono. Sin embargo, medir la producción de H_2O_2 en sangre completa tras la administración de ozono es muy complicada, ya que el H_2O_2 es rápidamente capturado por los eritrocitos y tras una mezcla de 1 minuto de ozono y sangre, ningún rastro de H_2O_2 puede ser detectado. Afortunadamente, algunos estudios (Bocci et al, 1993b; Shinriki et al., 1998) han confirmado una disminución del GSH intraeritrocitario de estas muestras de sangre ozonizada, directamente proporcional a la cantidad de ozono, confirmando el hecho de que el H_2O_2 es capturado, principalmente, por los eritrocitos. Esta disminución de GSH se recupera completamente tras 20-30 minutos gracias a la síntesis de nueva GSH en el citosol de los eritrocitos.

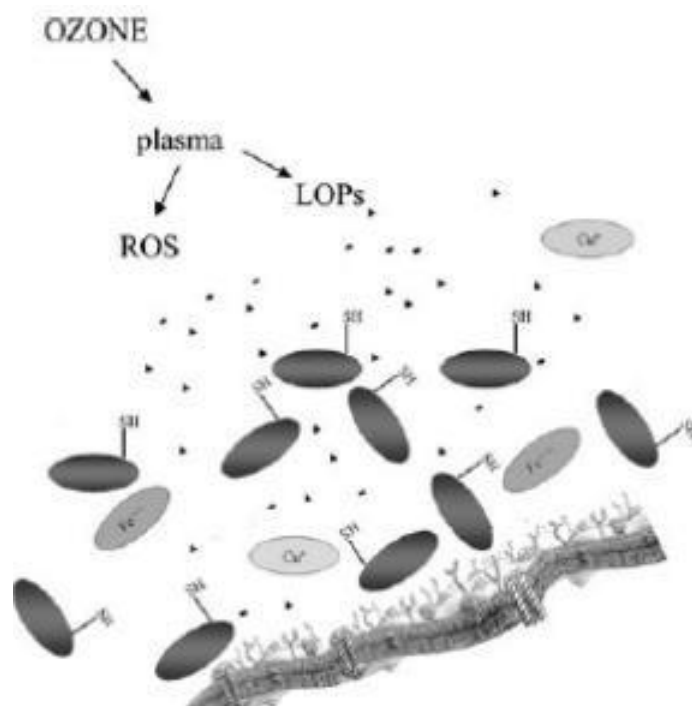
Una pequeña parte de la dosis de ozono también se consume, inevitablemente, en la oxidación de otras sustancias antioxidantes presentes, como el ácido ascórbico y ácidos úricos, grupos sulfidrilo (SH-) del GSH, proteínas y glicoproteínas presentes en el agua del plasma, que suelen reciclarse rápidamente a su forma reducida. La cantidad de estas sustancias antioxidantes varía mucho de un tejido a otro, lo que justifica que las concentraciones de ozono que se pueden utilizar sean muy diferentes, dependiendo del tejido con el que reacciona.

Tabla 4.1 Determinación empírica de la dosis de ozono tolerable y la capacidad de antioxidantes de diferentes tejidos y fluidos (modificado de Bocci et al. 2003)

Fluidos y Tejidos	Capacidad antioxidante	Composición	Capacidad total antioxidante	Concentración de ozono (µg/mL)	Volumen de gas (O2-O3) (mL)	Respuesta
Plasma	Alta	Ver tabla 4.2	1,28-1,83 mM	-	-	-
Sangre total	Muy alta	Ver tabla 4.2 Ver tabla 7.1	+++++	15-80	50-250	Terapéutica
FRE*	Muy baja	Ver tabla 7.1	+	Ninguna	-	Tóxica
Piel (local) Piel (sauna)	Baja	Lípidos, proteínas no enzimáticas	++	5-80 0,1-0,9	Flujo continuo Diluido aire	Terapéutico
Subcutáneo	Moderada	Similar al plasma	++	2-20	1-100	Terapéutico
Mucosa y fluidos coloretcales	Baja	Moco, glucocálix, Lípidos, Proteínas, Enzimas	++	5-35	50-350	Terapéutico
Dientes	Baja	Bacterias, proteínas	?	4	100 en 10 segundos	Terapéutico
Núcleo pulposo	Moderada	Proteoglicanos y colágeno tipo I, II y IV	++	25-35	2-5	Terapéutico
Fluido intraforaminal	Moderada	Similar al plasma	++	30	15-20	Terapéutico
Espacio epidural	Baja	Similar al plasma	+	10-20	20	Terapéutico
LCR**	Muy baja	Similar al plasma pero muy diluido	+	Ninguna	-	Tóxica
Tejido muscular	Moderada	Similar al plasma	++	10-30	15-30	Terapéutica
Líquido sinovial	Moderada	Similar al plasma	++	10-30	1-20	Terapéutica

* FRE: Fluido de recubrimiento epitelial bronco-alveolar
** LCR: Líquido céfalo-raquídeo

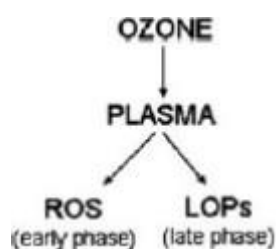
El esquema, ha sido ilustrado para representar como el ozono disuelto en el agua orgánica reacciona simultáneamente con antioxidantes hidrosolubles y lípidos unidos a la albúmina. También muestra cómo el ozono, a concentraciones terapéuticas, no puede alcanzar la bicapa fosfolipídica que constituye la membrana eritrocitaria protegida por moléculas de albúmina. Parece obvio que los experimentos artificiales ejecutados con eritrocitos lavados con solución salina y muy altas dosis de ozono han demostrado daños en las membranas celulares y ello ha llevado erróneamente a la creencia que el ozono es citotóxico.



El esquema (Bocci, 2011) ayuda a imaginar la multiplicidad del sustrato reaccionando con el ozono disuelto en agua plasmática. Los pequeños círculos, triángulos y cuadrados simbolizan los antioxidantes hidrosolubles presentes en 100 ml de sangre humana (ácido úrico 4,5 mg/dl, ácido ascórbico 1,5 mg/dl, glucosa 80 mg/dl, etc.). Moléculas grandes de albúmina (4.000 mg/dl) exponiendo grupos -SH forman una nube sobre la membrana celular y lo protegen. Moléculas tales como la transferrina y la ceruloplasmina unidos a Fe^{3+} y Cu^{+} previenen la formación de OH-. La adición exógena de 4-8 mg de ozono en 100 ml de sangre es transitoria y controlada por antioxidantes. En contraste, la producción endógena de ERO es continua y solo puede ser controlada por antioxidantes intracelulares enzimáticos. Parte de la dosis de ozono es neutralizada por los antioxidantes presentes en plasma y únicamente la reacción con PUFA es responsable de los efectos biológicos y terapéuticos. Esto debería esclarecer por qué una dosis muy baja de ozono puede ser inefectiva o equivalente a un placebo.

Las ERO incluyen varios radicales como el anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$), monóxido de nitrógeno (NO^{\bullet}), peroxinitrito ($O=NOO^-$), los ya mencionados radicales hidroxilo y otros componentes tales como el peróxido de hidrógeno y el ácido hipocloroso ($HClO$). Todos los compuestos son potencialmente citotóxicos (Fridovich, 1995; Pullar et al., 2000; Hooper et al., 2000), afortunadamente tienen una vida media muy corta (normalmente un fracción de segundo) y tanto el plasma como células, tienen antioxidantes capaces de neutralizarlos, si sus concentraciones no sobrepasan su capacidad antioxidante. Este concepto enfatiza porqué la dosis de ozono debe ser precisa y bien calibrada contra la capacidad antioxidante de la sangre para, consecuentemente, desencadenar reacciones útiles sin causar daño.

Las ERO son producidos únicamente durante un período corto de tiempo, pocos segundos, y estos producen efectos biológicos TEMPRANOS en sangre, durante la mezcla con el ozono, mientras que los LOPs, que son producidos simultáneamente, tienen una vida media mucho más larga y llegan al sistema vascular, al reinfundir la sangre ozonizada, y a prácticamente todos los órganos donde se producen los efectos TARDÍOS.



El ozono disuelto en agua plasmática reacciona inmediatamente con ciertas biomoléculas y desaparece. Los compuestos generados durante las reacciones (ROS y LOPs) representan los “mensajeros de ozono” y son responsables de los efectos biológicos y terapéuticos. (Tomado de Bocci, 2002) el ozono disuelto en agua plasmática reacciona inmediatamente con ciertas biomoléculas y desaparece. Los compuestos generados durante las reacciones (ROS y LOPs) representan los “mensajeros de ozono” y son responsables de los efectos biológicos y terapéuticos. (Tomado de Bocci, 2002).

Cuando la sangre humana es expuesta a las dosis terapéuticas de oxígeno-ozono, ambos gases se disuelven en el plasma dependiendo de su solubilidad, presión parcial y temperatura. Mientras que el oxígeno se equilibra entre la fase gaseosa y el plasma, el ozono, diez veces más soluble, no puede equilibrarse porque REACCIONA INMEDIATAMENTE con biomoléculas (PUFA, antioxidantes) presentes en el plasma y se agota totalmente. La reacción genera productos de

oxidación lipídica (LOPs) y peróxido de hidrógeno (entre otras posibles ERO), que podríamos denominar “metabolitos del ozono”. El incremento repentino de la concentración de peróxido de hidrógeno genera un gradiente, que causa su transferencia rápida hacia las células sanguíneas donde, en pocos segundos, activa varios procesos bioquímicos y simultáneamente el peróxido de hidrógeno se reduce a agua mediante un sistema antioxidante intracelular muy eficiente (GSH, catalasa, GSH-Px). Esta etapa crítica corresponde a un estrés oxidativo leve, controlado, agudo y transitorio, necesario para la activación biológica, sin concentración concomitante tóxica, siempre que la dosis de ozono sea compatible con la capacidad antioxidante sanguínea, que comparativamente es muy alta.

Mientras que las ERO son responsables de los efectos biológicos inmediatos, los LOPs son importantes efectores tardíos, cuando la sangre, ozonizada ex vivo, vuelve a la circulación por reinfusión. Cuando el ozono se administra localmente, ERO y LOPs ejercen sus efectos directamente sobre el tejido. Los LOPs pueden alcanzar cada órgano, particularmente la médula ósea donde, tras inducir la estimulación del núcleo celular (NFKB y Nrf2) mediante la variación intracelular del peróxido de hidrógeno y glutatión, inducen la adaptación al estrés oxidativo agudo repetido.

Debido a la terapia prolongada, la actividad de los LOPs culminará con la sobrerregulación de enzimas antioxidantes, la aparición de proteínas de estrés oxidativo (hemo-oxigenasa I como marcador típico) y la probable liberación de células madre, que representan factores cruciales explicando algunos de los efectos extraordinarios de la ozonoterapia. Una reciente publicación del equipo de Bocci (Pecorelli, A. Et al., 2013), confirmada por Re (Re L. Et al., 2014), ha demostrado la modulación del Nrf2 en pacientes tratados con ozono. El Nrf2 es una proteína nuclear clave para la detoxificación (cura) o muerte celular (enfermedad) (Zucker et al., 2014), demostrando de nuevo la necesidad de establecer la dosis adecuada que induzca la curación.

Se ha de enfatizar que la **SANGRE EXPUESTA AL OZONO ATRAVIESA UN ESTRÉS OXIDATIVO LEVE Y TRANSITORIO** absolutamente necesario para activar funciones biológicas, sin efectos perjudiciales. El estrés debe ser adecuado (no subliminal) a los mecanismos activos fisiológicos, pero no excesivo como para superar al sistema antioxidante intracelular y causar daño, aunque este límite es muy alto. Se estima que las dosis de ozono que podrían considerarse excesivas para un sujeto medio serían del orden de >30.000 µg de O₃ por sesión (Bocci, 2011). Concentraciones superiores a 80 µg/mL pueden exceder las capacidades antioxidantes de algunos tejidos (Greenberg 1993), y su inocuidad no ha sido

demostrada en suficientes estudios experimentales. Por otro lado, una dosis muy baja de ozono (por debajo del umbral de 15 $\mu\text{g/mL}$), es totalmente neutralizada por la riqueza en antioxidantes y ácidos grasos insaturados plasmáticos y podría solamente producir un efecto placebo. Igualmente, cantidades de ozono en MO-AHT de 1 mg por sesión han demostrado ser ineficaces para corregir el estrés oxidativo en distintas patologías, frente a 5 mg por sesión que si fueron efectivos (Borrelli, 2014). También hemos comprobado (Hernandez, 2005) que en la EPOC, 4 mg son capaces de estimular los enzimas antioxidantes pero no mejoran los parámetros clínicos, siendo necesarios 8 mg para lograr un efecto terapéutico. Por todo ello, es necesario establecer científicamente la dosis mínima eficaz en cada patología mediante los estudios adecuados.

La RESPUESTA TERAPÉUTICA alcanzada tras un estrés oxidativo repetido puede ser concebida como un EFECTO PRECONDICIONANTE, capaz de re-equilibrar y potenciar el sistema redox alterado por causas patológicas.

Estrés Oxidativo y radicales libres

En los últimos años ha tomado gran interés el estudio del estrés celular y de los radicales libres en el campo de la medicina, con el fin de conocer a profundidad los mecanismos de autocontrol celular y mejorar la calidad de vida del ser humano.

Hasta los años 70 fue un campo específico de la química, biología y física y hoy en día se ha convertido en una herramienta para conocer la génesis de gran variedad de enfermedades.

Numerosas patologías; gástricas, cardíacas, respiratorias, óseas, multiorgánicas, entre otras son resultado de la evolución de alteraciones morfofisiológicas celulares, debido a la excesiva producción por encima de los niveles fisiológicos normales de moléculas de gran inestabilidad denominadas radicales libres. Dicha condición es denominada estrés celular y se caracteriza por presentar un desequilibrio entre la generación y eliminación de especies reactivas, situación que se puede derivar de; la disminución de los niveles de las defensas antioxidantes celulares, del aumento de la velocidad de producción de las especies reactivas, o en ciertas ocasiones puede ser resultado de estas dos condiciones.

El término especies reactivas hace referencia a dos tipos de moléculas: los radicales libres y los no radicales. Este conjunto de moléculas se forma como resultado del metabolismo celular y se encuentran representados dentro de los

sistemas biológicos por las especies reactivas de oxígeno (ROS) y por las especies reactivas de nitrógeno (RNS), que se originan tanto en procesos fisiológicos normales como en procesos patológicos. Sin excluir que también existen especies reactivas procedentes de otros elementos como cloro (RCIS) y Bromo (RBrS), aunque ROS y RNS son los dos grandes grupos implicados dentro de la biología redox.

Radicales libres (RL)

Los radicales libres son moléculas capaces de existir de forma independiente conteniendo en su última órbita uno o más electrones desapareados, los cuales le otorgan a estas carácter paramagnético que las torna muy inestables y altamente reactivas con capacidad para combinarse específicamente, con las diferentes moléculas que integran la estructura celular y los derivados de estas, y con la capacidad de atacar cualquier tipo de biomolécula. Por su configuración electrónica estos radicales presentan una vida media corta. Sin embargo, en diversos estudios, se ha demostrado que la reactividad de estas moléculas se correlaciona inversamente con su vida media y capacidad de difusión en el medio celular.

Clasificación de los Radicales Libres.

Algunos autores dentro de sus investigaciones han llegado a clasificar a los RL de acuerdo al grupo funcional presente en la molécula; bromo, nitrógeno, tioles, fósforo, oxígeno, cloro, entre otros, aunque los radicales libres de oxígeno reactivo son los más comunes y de mayor relevancia debido a su participación en los diferentes procesos aeróbicos.

Especies Reactivas del Oxígeno (EROS).

Estas moléculas pueden convertirse en peligrosos productos del metabolismo celular, debido a que cuando se rompe el equilibrio entre sustancias prooxidantes (EROS) y sustancias antioxidantes se genera estrés oxidativo y por ende diversos procesos patológicos.

Las ERO por su alta reactividad pueden llegar a causar diferentes daños a nivel celular, tales como; oxidación de lípidos (lipoperoxidación), de grupos suldrilo de las proteínas, de bases púricas y pirimidínicas, generando alteraciones celulares que pueden ser el primer paso para el desarrollo de patologías. Diversos estudios han comprobado que las ERO están implicadas en enfermedades como VIH, Parkinson, artritis reumatoidea, cirrosis, entre otras.

Principales especies reactivas

Anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$)

Es el radical más abundante y común a nivel celular. Se forma principalmente en la cadena de transporte de electrones y en la fagocitosis para ser usado como defensa bactericida. Es generado en reacciones de autooxidación y enzimáticas en diferentes organelos celulares:

Mitocondrias. Por la oxidación de la semiquinona de la ubiquinona

Retículo endoplásmico. A través del citocromo P450 y de la favoporteína NADPH – citocromo P450 reductasa

Citosol. Por acción de la enzima xantina oxidasa

Dentro de las sustancias que se oxidan y permiten la generación de esta forma reactiva se encuentran; la hemoglobina, mioglobina y catecolaminas. De igual forma, enzimas como xantina oxidasa y NADPH oxidasa generan radicales superóxido.

También, dentro de la fagocitosis es producido superóxido gracias a la activación de la enzima NADPH oxidasa que se encuentra en la membrana celular.

Peróxido de hidrógeno (H_2O_2)

No es un radical libre, pero es una forma reactiva de gran importancia, ya que posee la capacidad de generar el radical hidroxilo cuando se encuentra en presencia de metales como el hierro. Esta ERO, es formada principalmente en la matriz mitocondrial, al realizar la reducción parcial de oxígeno o en la dismutación del radical superóxido por la enzima superóxido dismutasa (SOD). Aunque también se genera en otros organelos celulares como el retículo endoplásmico, peroxisomas y citosol, a través de las siguientes reacciones:

Mitocondria. A partir de la dismutación del $O_2^{\bullet-}$, catalizada por la superóxido dismutasa.

Retículo endoplásmico. Por la autooxidación del citocromo P450 (FMNH₂) de la citocromo c NADPH reductasa:

Peroxisomas. En este organelo se encuentran diferentes proteínas que pueden dar origen al H_2O_2 como lo son: la urato oxidasa, la 1- α -hidroxiácido oxidasa y la D-aminoácido oxidasa. Además, algunos microorganismos como bacterias y micoplasmas liberan peróxido de hidrógeno, el cual por su capacidad de atravesar membranas biológicas puede causar daño en el huésped a nivel celular.

Radical Hidroxilo (OH•)

Posee una alta reactividad, esto es inversamente proporcional a su vida media, lo que indica que tiene una vida media bastante corta, debido a que reacciona de manera rápida e inespecífica con los blancos celulares más cercanos (DNA, proteínas, lípidos y carbohidratos). Tiene una capacidad superior a las demás ERO de causar daño a nivel celular, debido a que las células no cuentan con un sistema enzimático antioxidante contra este radical.

La formación de este radical a nivel celular se da por varios mecanismos, dentro de los cuales se encuentra; la radiolisis del agua que contiene la célula cuando esta es expuesta a radiaciones ionizantes como los rayos X y los rayos gamma. Además, al reaccionar el radical superóxido con el peróxido de hidrógeno se produce el radical hidroxilo a través de la reacción Haber – Weiss.

Por otro lado, la formación del radical hidroxilo, desde el peróxido de hidrógeno, puede llegar a ser catalizada por la presencia de iones de metales de transición como lo muestra la reacción de Fenton.

Existen elementos que promueven la formación de radicales libres como son los iones de metales de transición, ya que a medida que cambian de estado de valencia van perdiendo o ganando electrones, en el organismo los más abundantes son el hierro y el cobre.

Aunque los iones hierro que se encuentran en la transferrina y lactoferrina en presencia de pH fisiológico no participan de la producción de este RL, el hierro que se encuentra en la ferritina pueda ser movilizado por moléculas reductoras como el superóxido o el ascorbato y catalizar la formación del radical hidroxilo.

Oxígeno Singlete

La especie reactiva oxígeno singlete es producida en diferentes procesos, como; la fagocitosis, inducción luminosa, reacciones catalizadas por peroxidasas, entre otras.

Es capaz de modificar diferentes biomoléculas como el DNA y causar daños en las proteínas a través de la oxidación de ciertos grupos esenciales de aminoácidos entre los cuales se encuentran; triptófano, metionina, histidina y residuos de cisteína. De igual forma, da inicio a la lipoperoxidación generando radicales como el alcoxilo (RO•) y peroxilo (ROO•).

Posee una vida media corta de aproximadamente 0.5 microsegundos. Se caracteriza por que en su estado molecular no tiene restricción en la transferencia de electrones, por tal motivo es altamente reactivo.

Fuentes de radicales libres

Fuentes endógenas

Mitocondria.

El metabolismo oxidativo se da en la mitocondria, conocida como el organelo con mayor importancia dentro de la producción de ATP, molécula indispensable para el organismo porque de ella es liberada la energía necesaria para los diferentes procesos vitales.

La mitocondria es considerada como la principal fuente de radicales libres, ya que al producirse el metabolismo oxidativo se da la reducción tetraelectrónica del oxígeno con un consumo del 95 al 98% de este elemento. El restante 2 - 5% de oxígeno tiene una tendencia de recibir un electrón por vez, reducción monoelectrónica, formando durante estas reacciones una serie de intermediarios tóxicos: especies reactivas de oxígeno.

La mitocondria también es capaz de producir otras especies reactivas que tienen significado biológico y que se forman como consecuencia de una reacción en cascada; en la cual se produce óxido nítrico ($\text{NO}\bullet$), a través de la acción de la óxido nítrico sintasa (NOS) calcio dependiente, que se encuentra localizada en la membrana mitocondrial.

Dicho RL puede tener un rol fisiológico, a través de la modulación de la velocidad del flujo de electrones en condiciones fisiológicas como la hipoxia. Así mismo, se puede combinar con $\text{O}_2\bullet^-$ y dar origen al peroxinitrito (ONOO^-) encargado de reaccionar directamente con las hemoproteínas inhibiendo la capacidad de transportar electrones, mediante la inactivación de los complejos I y III de la cadena respiratoria. Por esto, se produce una acumulación de electrones en la cadena respiratoria lo que propicia, que en ciertos componentes mitocondriales, se aumenten los niveles de producción de $\text{O}_2\bullet^-$ al igual que de ONOO^- y de H_2O_2 , lo que conlleva a la oxidación de proteínas y liberación de Citocromo C al citoplasma, dando así inicio a la apoptosis celular.

Peroxisomas.

Estos organelos poseen una gran cantidad de enzimas que producen H_2O_2 y también actúan en el metabolismo del ácido glioxílico, de bases purínicas y de aminoácidos. Estos organelos celulares al igual que los lisosomas (organelos encargados de hacer el ciclo del glioxilato) poseen altas concentraciones de catalasa, que convierten al H_2O_2 en H_2O y O_2 , aunque en aquellos casos en donde el peróxido de hidrógeno no es dismutado por el sistema peroxisomal se produce inevitablemente daño celular.

Citocromo P-450.

Se encuentra en el retículo endoplasmático y es un lugar importante de producción de RL. Su función consiste en catalizar las reacciones que generan $O_2^{\bullet-}$, mediante mecanismos dependientes de NADPH. Este sistema que contiene citocromos presenta las condiciones adecuadas para que se generen RL, debido a que cuentan con la presencia de iones de metal de transición, oxígeno y además se realiza la transferencia de electrones.

Las enzimas que contiene este complejo son responsables del metabolismo oxidativo de los xenobióticos, sustratos exógenos, en especial de los compuestos lipofílicos, entre los cuales los de mayor relevancia son; los fármacos terapéuticos, productos químicos y subproductos industriales.

De igual forma, previenen efectos de toxicidad de drogas tales como; el benceno, alcohol, insecticidas clorados, paraquat, antimaláricos, antitumorales y antifúngicos. Sin embargo, algunos compuestos que sufren esta detoxificación por reacciones catalizadas en el citocromo P-450 se convierten en intermediarios reactivos que inician la peroxidación lipídica, ocasionando daño en el DNA y en la membrana microsomal.

Fagocitosis.

Durante la fagocitosis se producen ERO benéficas, debido a que estas son la primera línea de defensa contra los patógenos. Al activarse en las células fagocíticas (leucocitos polimorfonucleares) a través de; los mediadores proinflamatorios, o de la presencia de productos bacterianos, víricos o de parásitos, se da una “explosión” oxidativa en la que se produce gran cantidad de radicales $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 , OH^{\bullet} y NO^{\bullet} para destruir las células infectadas.

Los polimorfonucleares, poseen en sus membranas la enzima NADPH oxidasa, que genera $O_2^{\bullet-}$, el cual en presencia de iones hierro pasa a ser OH^{\bullet} o puede ser dismutado por la SOD, y así generar H_2O_2 .

Xantina deshidrogenasa.

Se encuentra predominando en los endotelios y depura a las xantinas. No obstante, al combinarse la actividad de esta enzima con la de la xantina oxidasa, se generan $O_2^{\bullet-}$ y H_2O_2 .

Fuentes exógenas

No obstante, los RL no solamente son formados de manera endógena. Existen otros factores o fuentes que favorecen la formación de los radicales libres, tales como; la exposición a rayos X, al ozono, al tabaco, a contaminantes del aire y productos químicos industriales, además de ciertos medicamentos, que promueven el aumento de producción de ERO.

Sistema de defensa antioxidante.

Los organismos evolutivamente desarrollaron sistemas de defensa antioxidante, para poder neutralizar a las especies reactivas de cualquier elemento.

Un antioxidante es cualquier sustancia que retarda o previene la oxidación de un sustrato oxidable, que puede ser; lípido, proteína, DNA, o cualquier otro tipo de molécula.

El sistema de defensa antioxidante se encuentra formado por elementos tanto enzimáticos como no enzimáticos, que actúan conjuntamente para así proteger a la célula. El componente de tipo enzimático se considera como la primera línea de defensa primaria, y se encarga de evitar el acúmulo de EROS como; el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno, catalizando la transferencia de electrones de un sustrato hacia los RL.

Dentro del sistema de defensa antioxidante enzimático se encuentran las siguientes enzimas:

Superóxido Dismutasa (SOD).

Esta enzima posee como función catalizar la dismutación del RL $O_2^{\bullet-}$ a H_2O_2 , el cual es menos reactivo y puede llegar a ser degradado por otras enzimas como la catalasa o la glutatióna peroxidasa. Esta enzima, se encuentra en cuatro isoformas:

1. Sod1 o SodCuZn: homodímero de cobre y zinc que se encuentra en el espacio citoplasmático intracelular.
2. Sod2 o Sodmn: tetrámero que contiene manganeso en su sitio activo y se encuentra en la matriz mitocondrial.
3. Sod3 o ECSod: es la más recientemente caracterizada. Es un tetrámero que contiene cobre y zinc y posee un péptido señalizador que la direcciona hacia el espacio extracelular. Sin embargo, su papel en los diferentes estados fisiológicos, hasta ahora no está del todo claro.
4. SodFe: contiene hierro y se encuentra en bacterias, algas y vegetales.

Catalasa.

Es una hemoproteína que se concentra principalmente en los peroxisomas y en las mitocondrias, se encarga de catalizar la descomposición del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno.

Glutatión peroxidasa (GPx).

Es una selenoproteína, en presencia de GSH, como agente reductor, cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno y otros hidroperóxidos orgánicos en agua y alcohol, respectivamente.

Esta enzima posee tres isoformas:

1. GSH – Px celular: o clásica, se encuentra en todas las células y reduce el peróxido de hidrógeno e hidroperóxidos orgánicos libres y los convierte como se mencionó anteriormente en agua y alcohol.
2. GSH - Px plasmática o extracelular: es caracterizada a partir de plasma humano y se sintetiza en las células proximales al riñón.
3. GSH – Px fosfolípido hidroperóxido: su función es proteger contra la lipoperoxidación mediante la reducción de ácidos grasos en las membranas celulares, previene también la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad.

4. GSH- Px gastrointestinal: reduce los hidroperóxidos de colesterol y protege contra la toxicidad generada por la ingestión de hidroperóxidos lipídicos.

Los antioxidantes de tipo no enzimáticos son un conjunto de moléculas tanto hidrófobas como hidrofílicas que tienen como función; capturar RL y generar moléculas menos nocivas para la célula, mediante la adición de un electrón al RL con el objetivo de estabilizarlo.

Dentro del sistema de defensa antioxidante no enzimático se encuentra:

Vitamina C.

Se encuentra a nivel intra y extracelular en la forma de ascorbato, actúa directamente sobre los radicales superóxido, hidroxilo y algunos hidroperóxidos lipídicos, además de actuar sobre el tocoferoxilo, transformándolo a vitamina E. Sin embargo, el ascorbato puede llegar a ser un potente prooxidante cuando se encuentran presentes excesivas concentraciones de iones hierro y cobre.

Glutación.

Consiste en un tripéptido que presenta una distribución tisular variable y es considerado el compuesto tiólico de bajo peso molecular, de mayor abundancia en las células de los mamíferos. Actúa sobre el peróxido de hidrógeno, superóxido y el radical hidroxilo.

Flavonoides polifenólicos.

Dentro de los flavonoides polifenólicos se encuentran un amplio grupo de compuestos fenólicos (catequinas, cianidinas, quercetinas) que actúan como quelantes de metales y que además, capturan de forma in vitro ERO y ERN. Pueden ser de tipo lipo e hidrosolubles y se ubican tanto intra como extracelularmente.

Dentro de este grupo se encuentran la vitamina E, la vitamina A, la ubiquinona (coenzima Q), la albúmina, el ácido lipoico, el fibrinógeno, la bilirrubina y la glucosa.

Implicaciones del estrés oxidativo

Mantener el control de los niveles de las especies reactivas, permite que a condiciones bajas y moderadas estas moléculas sean beneficiosas dentro de los procesos celulares. Pese a esto, cuando los niveles de las especies reactivas se elevan pueden generar estrés oxidativo (aumento de ERO), que trae como consecuencia daños celulares irreparables.

Las ERO, han sido implicadas dentro de numerosas patologías como lo son:

Corazón: trombosis, hipertrofia;

Sistema nervioso central: parkinson y demencia;

Articulaciones: artritis reumatoide;

Tracto gastrointestinal: pancreatitis y hepatotoxicidad;

Ojos: cataratas y retinopatía;

Multiorgánicas: inflamación, intoxicaciones, envejecimiento, isquemia, cáncer;

Vasos: aterosclerosis;

Eritrocitos: anemia de fanconi y malaria;

Pulmón: asma;

Piel: psoriasis y quemaduras.

En todas estas enfermedades las alteraciones celulares incluyen reclutamiento de macrófagos, daño mitocondrial, interferencia con defensas antioxidantes, aumento del calcio intracelular y conversión de la xantina deshidrogenasa a xantina oxidasa, lo cual puede llevar al organismo a alguna de las siguientes tres posibilidades:

1. Adaptación: ya que hay aumento de la actividad de los sistemas de defensa antioxidante, que protege a la célula frente a daños futuros.
2. Daño en tejidos: por daño en lípidos, proteínas y carbohidratos.
3. Muerte celular: por necrosis o apoptosis.

Métodos de evaluación del estrés oxidativo

Un gran problema dentro del estudio de los RL y del estrés oxidativo han sido las mediciones in vivo de los RL, debido a que estos poseen una vida media bastante corta. Sin embargo, la única técnica que permite la medición de RL de forma directa es la electron spin resonance (ESR). Por esto, se han implementado otras técnicas que permiten ver el daño causado por los RL y la actividad de ciertos parámetros dentro del estrés oxidativo como son; evaluación de proteínas (técnica de Lowry y método de Bradford), quimioluminiscencia, sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), actividad de SOD, determinación de catalasa, determinación de la enzima Glutathion peroxidasa, medición de Glutathion S- Transferasa, medición de glutathion y determinación de nitritos y nitratos.

Mecanismo de Acción de la Ozonoterapia

Una vez que el ozono ingresa al organismo reacciona rápidamente con diferentes biomoléculas (lípidos, proteínas, hidratos de carbono), generando una cascada de mensajeros (LOPS y EROS) que producirán los siguientes efectos:

EROS:

Eritrocitos: mayor aporte de oxígeno a los tejidos.

Leucocitos: actúa sobre la inmunidad

Plaquetas: liberación de IL y Factores de crecimiento

LOPS:

Endotelio: Regula el óxido nítrico

Médula ósea: producción de eritrocitos superdotados

Otros órganos: regulación de proteínas del estrés oxidativo. síntesis de enzimas antiradicales

Cuando el ozono entra en contacto con los fluidos biológicos (sangre, plasma, linfa, suero salino fisiológico, orina etc.) se disuelve en el agua presente en esos fluidos y reacciona en segundos. Los antioxidantes hidrófilos y lipófilos presentes en esos líquidos orgánicos, agotan una cantidad considerable de la dosis de ozono, pero si la concentración aplicada es la correcta, permite la formación de cantidades apropiadas de especies reactivas del oxígeno, ERO y LOPs (productos de lipoperoxidación).

La formación de ERO en el plasma es extremadamente rápida (menos de un min.) y se acompaña de una disminución transitoria y pequeña, dependiente de ozono, de la capacidad antioxidante (que va del 5% al 25%). Esta capacidad antioxidante recupera su normalidad a los 15 min-20 min. Pero ya el peróxido de hidrógeno y otros mediadores la han difundido al interior de las células activando distintas rutas metabólicas en eritrocitos, leucocitos y plaquetas, dando lugar a numerosos efectos biológicos. El peróxido de hidrógeno actúa entonces como una molécula señalizadora en el medio intracelular, un mensajero que el ozono, a dosis terapéuticas, ha disparado.

EFFECTO DEL OZONO SOBRE EL METABOLISMO DEL OXÍGENO Y ENDOTELIO VASCULAR

Los efectos del ozono sobre el metabolismo del oxígeno, puede explicarse a partir de una acción promotora de:

1. Cambios en las propiedades reológicas de la sangre.
2. Aumento de la velocidad de glicólisis del eritrocito.

1.- Los cambios reológicos se pueden explicar por sus efectos en:

- a) La reversión de la agregación eritrocitaria de las enfermedades arteriales oclusivas (mejora las cargas eléctricas transmembrana y los valores de ATP tisular)
- b) Incrementa la flexibilidad y plasticidad eritrocitaria.
- c) Favorece el transporte y entrega de oxígeno tisular

2.- Incremento de la glicólisis en el eritrocito se manifiesta tras un ciclo de ozonoterapia, al constatarse un aumento de la Presión Parcial de O₂ en sangre venosa. Esto sucede a causa de un ligero descenso del PH intracelular (efecto Bohr) o un aumento de las concentraciones de 2,3-difosfoglicerato.

Los LOPs actúan como factores estresantes sobre la médula ósea, y estos estímulos frecuentes producen adaptación de la eritrogénesis al estrés del ozono, con aumento de enzimas antioxidantes. Los eritrocitos de nueva generación poseen una actividad G-6PD mayor que la de los viejos, por lo cual se los ha denominado "eritrocitos superdotados. En consecuencia, un paciente con isquemia crónica en un miembro que se someta a ozonoterapia podrá mejorar gracias a la formación de cohortes de eritrocitos cada vez más capaces de aportar oxígeno a sus tejidos isquémicos.

De la misma manera, el 2,3 DPG, derivado del proceso glicolítico, es un inhibidor de la afinidad de la Hb por oxígeno, facilitando el desprendimiento de éste de la oxihemoglobina.

El O₃ induce la producción del vasodilatador prostaciclina y estimula la producción de NO por las células endoteliales vasculares que ejercen su función de vasodilatador fuerte independiente del endotelio. Estos eventos favorecen la vasodilatación a nivel de la microcirculación y la disminución de las resistencias vasculares periféricas. Más en detalle, dado que se ha demostrado que la bilirrubina derivada de HO-1 interactúa con el NO O₃-la regulación positiva de HO-1 inducida

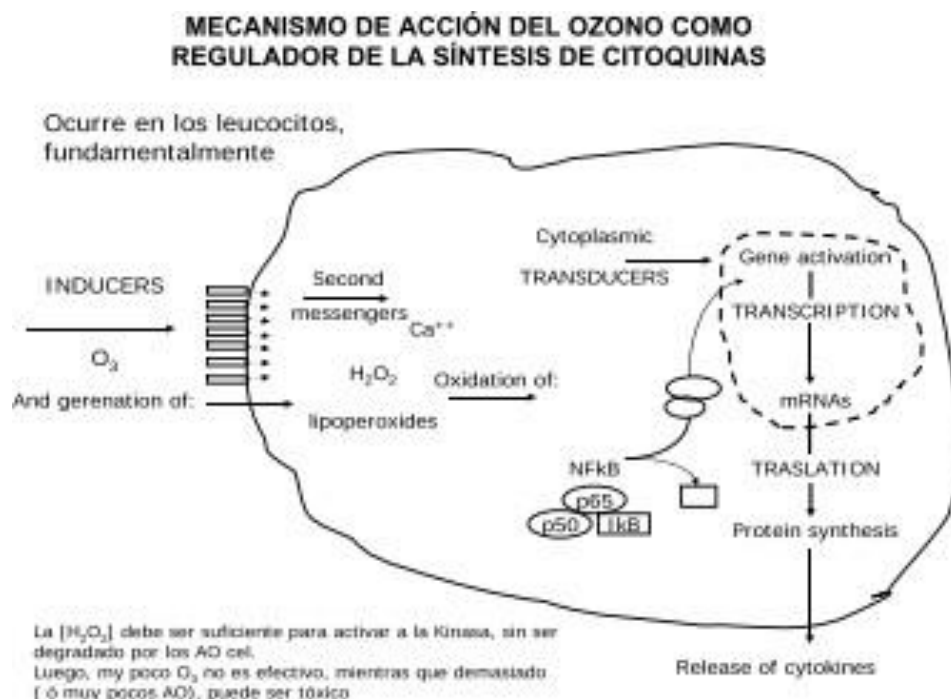
podría modificar la producción de NO y alterar la vasodilatación para mantener la sangre normal y atenuar la liberación de citocinas inflamatorias.

EL OZONO COMO AGENTE MODULADOR DE LA RESPUESTA INMUNE

Distintos estudios de investigación han demostrado que la ozonoterapia tiene una acción inmunomoduladora, a través de la síntesis o liberación de citoquinas inmunoestimuladoras o inmunosupresoras. Todas ellas se regulan entre sí, por lo que la producción de citoquinas no sobrepasara niveles más allá de los necesarios, una vez que activen los elementos contrareguladores.

La acción inmunológica del ozono sobre la sangre está dirigida, fundamentalmente, sobre los monocitos y sobre los linfocitos T, los que una vez inducidos, liberan pequeñas cantidades de prácticamente todas las citoquinas, por lo que la liberación se producirá de manera endógena y controlada.

Esta regulación está dada por la intervención de ciertos factores transcripcionales (NFK-B) que, como su nombre lo indica, favorecen los procesos de transcripción y traducción a nivel del ADN, actuando a nivel del promotor del este sitio (o serie de bases nitrogenadas) para conducir al incremento o supresión en la síntesis de alguna citoquina en particular.



FEECTO BACTERICIDA DEL OZONO

Los efectos desinfectantes locales, antivirales y antibacterianos del ozono se deben a la capacidad germicida, básicamente a su capacidad oxidante sobre las paredes bacterianas. Si bien en un principio se pensaba que la generación de H₂O₂ era la responsable de eliminar los microorganismos, se han lanzado nuevas hipótesis basadas en que las concentraciones logradas son muy bajas para realizar este efecto. Tales hipótesis señalan que el H₂O₂ es solo un intermediario en la formación de agentes con mayor potencia oxidante como el O₃.

El efecto bactericida del ozono en la flora grampositiva de heridas supurantes y de úlceras tróficas, se hace más efectivo cuando se constata una alta resistencia a los antibióticos.

Efectos generales:

1. Efecto desinfectante y trófico directo cuando se aplica localmente.
2. Efecto antibacteriano y antiviral sistémico debido a una discreta formación de peróxidos.
3. Mejora la entrega de oxígeno a los tejidos

A partir de la evidencia demostrada de que nuestro sistema inmunológico produce O₃ por anticuerpos para despachar su actividad bactericida, queda clara la importancia de su acción anti- bactericida contra bacterias (tanto Gram positivas como Gram negativas), hongos, virus, levaduras y protozoos. En las bacterias, el O₃ interrumpe la integridad de la pared celular bacteriana a través de la oxidación de fosfolípidos y lipoproteínas. Cuando esto ocurre, se atenúa la estabilidad de la envoltura celular bacteriana. En hongos, O₃ inhibe su crecimiento interactuando de la misma manera que las bacterias. En los virus, el O₃ daña la cápside viral y rompe el ciclo reproductivo al interrumpir el contacto entre el virus y la célula a través del proceso de peroxidación. Las células vulnerables a la invasión de virus están recubiertas de enzimas débiles, susceptibles a la oxidación y pueden ser eliminadas del organismo al interactuar con O₃.

Como se informó anteriormente, el tratamiento con O₃ fue extremadamente eficaz para diferentes enfermedades infecciosas, desde el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 hasta la infección cutánea por *Staphylococcus aureus* resistente a la *metilicina*, *Mycobacterium ulcerans* (úlceras de Buruli), infección bacteriana aguda-celulitis por picadura de garrapata (enfermedad de Lyme), candidiasis, enfermedades gastrointestinales (hepatitis, cirrosis, colitis) y genitourinarias (cistitis, vaginitis).

EFEECTO SOBRE EL METABOLISMO

Los efectos metabólicos principales atribuidos al ozono son:

1. Incremento de la utilización de glucosa a nivel celular.
2. Mejora el metabolismo protéico.
3. Efecto directo sobre los lípidos insaturados, los oxida e induce al mismo tiempo mecanismo de reparación.

PAPEL EN LOS PROCESOS REGENERATIVOS

Durante el proceso de regeneración, las células madre mesenquimales liberan varios factores paracrinos o citocinas de crecimiento (VEGF; factor de crecimiento epidérmico, EGF; factores de crecimiento de fibroblastos 1-2, FGF; factor de crecimiento de insulina, IGF-1; PDGF; TGF- α , - β ; Factor neurotrófico derivado del cerebro, BDNF; IL-8) que desempeñan un papel clave en la mitogénesis, apoptosis, angiogénesis y cicatrización (regeneración de tejidos). Varios estudios demostraron el efecto positivo del O₃ aumentando sus niveles durante la lesión. Se ha informado que el tratamiento con O₃ promueve también la migración de fibroblastos, aumenta los niveles de colágeno, α -actina del músculo liso (α -SMA), TGF- β e inhibe la inflamación en fibroblastos lesionados.

VEGF es un factor de crecimiento que promueve la nueva generación de capilares, enriquece el tejido de granulación en el proceso de reparación de heridas, mejora la microcirculación en la herida local y proporciona los nutrientes necesarios para la reparación (angiogénesis).

EGF es una citoquina de crecimiento que puede promover específicamente la proliferación de células epidérmicas y puede acelerar el proceso epitelial de la herida, promover la formación y contracción del tejido conectivo dentro de la herida.

Los FGF están involucrados en la reparación de heridas, promoviendo efectos sobre la proliferación de fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos y acelerando la reparación de tejidos y la angiogénesis en tejidos locales.

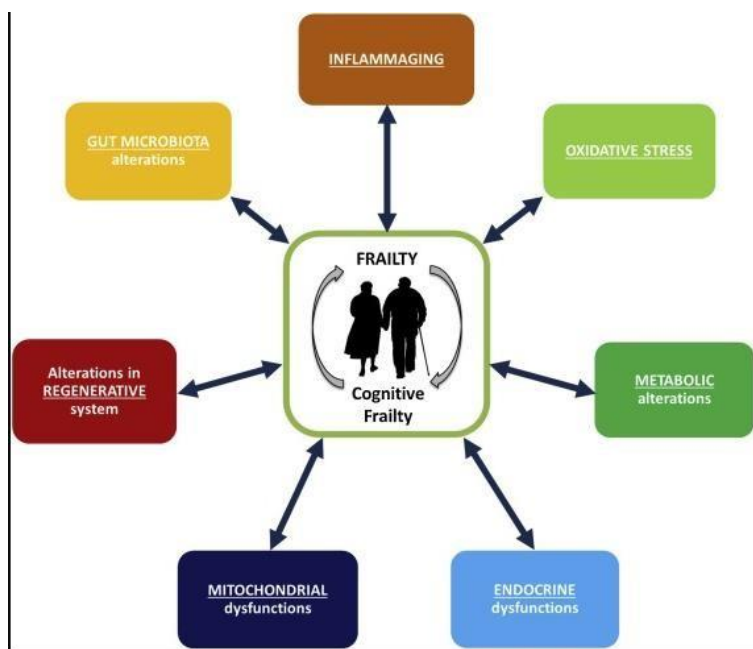
El BDNF se expresa en muchos tejidos y se sabe que regula varios aspectos del desarrollo y la función neuronal, como la supervivencia y diferenciación de diferentes poblaciones neuronales, la transmisión sináptica y la plasticidad y la reparación neuronal después de una lesión. Es un importante modulador de la inflamación con propiedades antioxidantes cruciales, que contribuye a aumentar el rendimiento de las mitocondrias y a mitigar los defectos metabólicos neuronales después de una lesión.

La diana de mamíferos o mecanicista de la rapamicina (mTOR) y la vía fosfatidil-inositol 3-quinasa (PI3K) / proteína quinasa B (AKT) asociada (PI3K / AKT / mTOR) regulan el crecimiento celular, la diferenciación, la migración y la supervivencia, así como angiogénesis y metabolismo. Esta señalización también es un regulador maestro de la síntesis de proteínas y la autofagia. Por su importancia, estudios recientes respaldan el desarrollo de terapias dirigidas PI3K / AKT / mTOR para grupos de cánceres de piel graves. Además, EGF e IGF cumplen sus funciones mediante la activación de esta vía. Curiosamente, la estimulación de la señalización de PI3K / AKT / mTOR es modulada por el tratamiento con O₃ para promover la cicatrización de heridas al aumentar la migración de fibroblastos y el aumento del nivel de autofagia en un modelo de condrocitos de osteoartritis.

Los mecanismos subyacentes a la cicatrización de heridas después del tratamiento con O₃ consisten en dos vías principales. El O₃ puede tener un efecto tópico en la piel, produciendo una respuesta antioxidante, bloqueando la vía proinflamatoria y promoviendo los procesos de cicatrización de heridas. Por otro lado, el O₃ también puede tener efectos sistémicos sobre la actividad plaquetaria aumentando la producción de VEGF, PDGF y TGF-β, bloqueando los mecanismos de inflamación y activando la cicatrización de heridas. Como se informó anteriormente, su eficacia se observó para diferentes enfermedades de la piel / cicatrización de heridas tanto en ensayos clínicos como en modelos animales. En todos estos procesos, el O₃ promueve también la liberación de NO que aumenta la circulación sanguínea para remodelar los tejidos.

JUSTIFICACIÓN DEL USO DE LA TERAPIA DE OXÍGENO Y OZONO EN LA FRAGILIDAD COGNITIVA

Varias evidencias apoyan la implicación de varios sistemas en los mecanismos etiopatogénicos de la fragilidad cognitiva: inflamación, procesos de estrés oxidativo. Las alteraciones metabólicas (diabetes, hipoglucemia) y endocrinas, las disfunciones mitocondriales, el agotamiento de las células madre / citocinas de crecimiento, las modificaciones de la microbiota son las de mayor relevancia. Los estudios también han encontrado una fuerte conexión con factores de riesgo cardiovascular, accidente cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas.



Partiendo de la plétora de evidencia científica que muestra que la activación diferencial de las vías NFAT, AP-1, NF- κ B, Nrf2-ARE y HIF α son los principales mecanismos moleculares subyacentes a los efectos terapéuticos de la terapia O_2 - O_3 y que su estimulación conduce para la regulación al alza de los sistemas antioxidantes endógenos, la activación de las funciones inmunitarias y la supresión de los procesos inflamatorios,

podemos asumir prospectivamente que la administración de O_3 en sujetos frágiles podría proteger contra el incremento de ROS, aumentando las defensas inmunes contra lesiones desconocidas y la supervivencia celular proliferación (anti-apoptosis) y al mismo tiempo disminuyendo los procesos inflamatorios. Como el deterioro funcional en la inmunidad humoral y mediada por células en la fragilidad conduce a una mayor vulnerabilidad a las enfermedades infecciosas, la administración de O_3 podría contribuir también a través de sus funciones antimicrobianas. El estrés oxidativo es uno de los principales impulsores del plegamiento incorrecto de las proteínas que, cuando se acumulan y agregan como inclusiones insolubles, pueden determinar múltiples trastornos neurodegenerativos y metabólicos relacionados con el envejecimiento. Si Nrf2 promueve la eliminación de proteínas oxidadas o dañadas de otro modo a través del mecanismo de autofagia, es concebible que O_3 by Nrf2 puede modular los sistemas de proteínas de degradación, también mediante la activación de la señalización PI3K / AKT / mTOR (función pro-autofagia).

RESUMIENDO

La administración prospectiva de ozono (O_3) en sujetos frágiles podría proteger contra el incremento de Especies Reactivas de Oxígeno, aumentar las defensas inmunes contra lesiones desconocidas, aumentar la supervivencia y proliferación celular (anti-apoptosis / pro-autofagia) y disminuir los procesos inflamatorios.

El tratamiento podría corregir las funciones metabólicas y endocrinas deterioradas en la fragilidad cognitiva a través de su capacidad para mejorar la circulación sanguínea y el suministro de oxígeno al tejido isquémico, para aumentar el nivel de 2,3-difosfoglicerato, reducir el glutatión y el metabolismo basal a través de un mejor suministro de oxígeno, para inducir la proteína de choque térmico. -70 y para aumentar la liberación de factores de crecimiento y hormonas (hormona liberadora de corticotropina, hormona adrenocorticotrópica, dehidroepiandrosterona, cortisol). Además, las capacidades del O_3 de regular al alza los sistemas antioxidantes endógenos, activar el ciclo de Krebs y reducir el dinucleótido de nicotinamida y adenina e inducir mecanismos antiapoptóticos, permite sugerir su papel potencial adicional en la restauración de las funciones mitocondriales en la fragilidad cognitiva. .

A través de la acción del O_3 sobre las citocinas de crecimiento (señalización VEGF, PDGF, EGF, FGF, IGF, TGF- β , BDNF, PI3K / AKT / mTOR), el O_3 podría mejorar los sistemas de regeneración, angiogénesis, proliferación celular, diferenciación, regeneración de tejidos. Finalmente, si la manipulación de la microbiota intestinal puede mejorar las funciones cognitivas, la intervención de O_3 podría interferir con sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y con fuertes actividades bactericidas, fungicidas, antivirales y antiprotazoarias.

Nota: VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular A), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), EGF (factor de crecimiento epidérmico), FGF (factor de crecimiento de fibroblastos), IGF (factor de crecimiento similar a la insulina), TGF- β (factor de crecimiento transformante beta) , BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), PI3K / AKT / mTOR (las vías de señalización de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) / AKT y la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR).

Disfunciones mitocondriales

Con el envejecimiento y la fragilidad cognitiva hay un aumento de las disfunciones mitocondriales con el consiguiente aumento de ROS para reducir la capacidad oxidativa y la defensa antioxidante y, por lo tanto, aumenta el daño oxidativo a proteínas y lípidos, disminuye la producción de ATP y la acumulación de daño en el ADN. Curiosamente, múltiples líneas de evidencia han demostrado que la activación de Nrf2 es parte de la respuesta retrógrada dirigida a restaurar las funciones mitocondriales después de agresiones de estrés, y que el deterioro de las funciones de Nrf2 es un sello distintivo de muchos trastornos relacionados con las mitocondrias. Por tanto, es concebible el papel del O_3 sobre disfunciones mitocondriales en la fragilidad cognitiva, a través de la regulación positiva de los sistemas antioxidantes endógenos a través de la señalización Nrf2. Además, su

propiedad de activar el ciclo de Krebs y reducir el NADH promueve la producción de ATP. La inducción de mecanismos anti-apoptóticos donde el tratamiento con O_3 disminuye el nivel de expresión del gen *Bax* en las mitocondrias, así como restaura el daño mitocondrial en modelos animales, permite sugerir su papel potencial adicional en la renovación de las funciones de las mitocondrias en la fragilidad cognitiva.

Agotamiento de células madre / citocinas de crecimiento

La producción y función de una célula madre endógena disminuye con la edad y esta disminución probablemente contribuya a reducir la capacidad para regenerar y reparar órganos. Existe evidencia de que a medida que las células madre mesenquimales (MSC) experimentan senescencia, sus propiedades de diferenciación multilineal, inmunomodulación y cicatrización de heridas desaparecen gradualmente. Los nichos de células madre alterados y disfuncionales se han relacionado con el síndrome de fragilidad. Como tal, se ha propuesto que un enfoque terapéutico de la medicina regenerativa tiene el potencial de mejorar o revertir los signos y síntomas de la fragilidad. A través de la acción del O_3 sobre las citocinas de crecimiento (señalización VEGF, PDGF, EGF, FGF, IGF, TGF- β , BDNF, PI3K / AKT / mTOR), se plantea la hipótesis de que, prospectivamente, el $O_2 - O_3$ podría considerarse como un regenerador, mejora de los sistemas de regeneración, angiogénesis, proliferación celular, diferenciación, regeneración de tejidos.

Es ampliamente conocida la participación del O_3 y los efectos positivos sobre los trastornos de la piel, la cicatrización de heridas, caracterizada por tres etapas superpuestas pero distintas: inflamación (O_3 mata microorganismos y activa el sistema inmunológico), proliferación tisular (O_3 aumenta la expresión de TGF- β y VEGF) y remodelación (O_3 promueve la liberación de NO para aumentar la circulación sanguínea).

Eje microbiota-intestino-cerebro y alteraciones de la microbiota

Varias líneas de evidencia sugieren que la microbiota intestinal (conjunto de bacterias, hongos, virus, protozoos y arqueas que viven simbióticamente en el tracto gastrointestinal humano distal) es una parte importante del eje microbiota-intestino-cerebro. Esto incluye múltiples sistemas bidireccionales a través de los cuales se comunican la microbiota intestinal y el cerebro, que abarcan el eje hipotalámico hipofisario hormonal (HPA), los sistemas neuronal (nervio vago) e inmunológico. En un estado homeostático, un tracto gastrointestinal sano tiene una microbiota intestinal comensal normal y estable y proporciona al huésped nutrición y energía mediante la producción de vitaminas. Las alteraciones asociadas al envejecimiento conducen a variaciones en la composición de la microbiota intestinal probablemente contribuyan a la inmunosenescencia y al desarrollo de un fenotipo proinflamatorio. El envejecimiento inflamatorio, a su vez, puede alterar significativamente la función cerebral debido a un aumento en la expresión de

citocinas inflamatorias y aumentar el estrés oxidativo, la ruptura de la barrera hematoencefálica, la infiltración de células inmunitarias periféricas y la activación de las células gliales. Es probable que estos procesos contribuyan a la fragilidad cognitiva. Algunos estudios encontraron una representación excesiva de *Enterobacteriaceae* y *Fusobacteriaceae*, e identificaron algunos taxones, a saber, *Alcaligenaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Lactobacillales* correlacionados positivamente con deterioro cognitivo. *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus* y *Enterococcus* pueden producir histamina, que actúa como neurotransmisor y modulador importante de la neuroinflamación, a través de la reducción de la expresión de TNF- α en el cerebro. *Bacillus*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, pueden sintetizar neurotransmisores involucrados en la regulación de la función de memoria y aprendizaje, como ácido gamma-aminobutírico, serotonina, norepinefrina y acetilcolina. El *Clostridium* también puede producir ácido indol-3-propiónico, un antioxidante relevante para las neuronas.

Así, si la manipulación de la microbiota intestinal puede mejorar las funciones cognitivas, gracias a sus actividades antiinflamatorias, antioxidantes, fuertes bactericidas, fungicidas, antivirales y antiprotazoarias, junto con sus efectos positivos sobre enfermedades gastrointestinales (hepatitis, cirrosis, colitis ulcerosa) La intervención de O₃ podría representar una posible intervención preventiva y terapéutica de la fragilidad cognitiva. Cabe destacar que se ha demostrado un efecto positivo significativo de O₃ en pacientes con disbiosis intestinal.

Vías de administración del ozono.

Excepto por la vía inhalatoria (prohibida por la toxicidad traqueo-bronquio-pulmonar), se han utilizado muchas vías parenterales y tópicas para administrar el ozono, sin efectos tóxicos y con mínima incomodidad.

Vías de administración de ozono

- ✓ Parenteral
- ✓ Tópico o locoregional
- ✓ Intravenosa (Autohemoterapia MAYOR ozonizada)
- ✓ Intramuscular (IM) (Autohemoterapia MENOR ozonizada)
- ✓ Subcutánea (SC)
- ✓ Oral
- ✓ Intraperitoneal (IPE)
- ✓ Vaginal
- ✓ Intrapleural (IPL)
- ✓ Uretral e intravesical
- ✓ Intra-articular (IAT)
- ✓ Rectal
- ✓ Periarticular Cutánea
- ✓ Miofascial
- ✓ Dental
- ✓ Intradiscal (ID)
- ✓ Intraforaminal (IF)
- ✓ Intralesional (IL)

La mezcla de gas, compuesta por no menos de 95% de oxígeno y menos de 5% de ozono, que produce el generador de ozono médico tiene una ligera presión positiva y puede ser recogida con una jeringuilla calibrada (idealmente de vidrio pero poco práctico y ha sido sustituida por polipropileno revestido de silicona). Si se requiere un flujo continuo de gas, se puede insertar una conexión adecuada a la válvula de salida del generador de ozono.

NO SE PUEDEN UTILIZAR TUBOS DE GOMA o LATEX dado que absorben rápidamente el ozono y se desintegran; por ello los tubos de silicona, pvc, polietileno, etc. inertes al ozono son ideales.

Aunque el ozono es un desinfectante potente, el ozono, como gas seco, se extrae de una válvula que está expuesta al ambiente, por lo cual debe ser filtrado para las aplicaciones médicas, para evitar posible contaminación. Actualmente se emplean filtros de jeringa estériles, antibacterianos, ozono-resistentes e hidrofóbicos, de teflón y con una porosidad de 0.2 μm .

Desde 1984, debido a algún caso de muerte producida por embolismo pulmonar, **LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSAS DIRECTAS E INTRAARTERIALES, conteniendo cantidades variables de ozono SE HAN DESACONSEJADO** por las sociedades científicas.

En el caso de la **INTRAVENOSA DIRECTA**, aunque el gas se inyecte lentamente, produce la formación de una corriente de burbujas gaseosas, donde el ozono (más soluble que el oxígeno) se disuelve y reacciona con la sangre, mientras que el oxígeno, cuya disolución es muy lenta en el torrente sanguíneo, puede llegar al ventrículo derecho y después pasar a la circulación pulmonar. Se ha de tener presente que la solubilidad de oxígeno a 37°C es sólo de 0,23 ml por 100 ml de líquido plasmático y por tanto el plasma venoso puede no disolver el oxígeno de manera suficientemente rápida si el ritmo de infusión es inadecuado, provocando la formación de émbolos gaseosos. Además, la falta de estudios preclínicos sobre la citotoxicidad sobre el endotelio vascular y el adecuado ritmo de infusión, sumado a la ausencia absoluta de reportes que no sean meramente anecdóticos, hacen que esta vía no sea en absoluto recomendable en la actualidad.

En el caso de la vía **INTRAARTERIAL DIRECTA**, debido al volumen de gas pequeño y a la fragmentación gaseosa en el lecho capilar de las extremidades, la administración IA no involucra riesgo de embolismo, pero se ha comprobado que no hay ventajas comparado con la clásica MO-AHT o incluso a la insuflación gaseosa rectal. Por tanto, no se usa más debido a que las repetidas perforaciones arteriales pueden ser evitadas y también porque las inyecciones intraarteriales inducen contracciones precapilares. Por otro lado, la práctica de embolia terapéutica (con alcohol y compuestos citotóxicos) para metástasis hepáticas está en uso actualmente y parece relativamente útil. Bajo estas premisas es posible postular la administración lenta intraarterial (vía la arteria hepática) de 20-40 ml de gas con una concentración de ozono de hasta 80 $\mu\text{g/ml}$. El riesgo de producir embolismo por oxígeno es mínimo porque el gas se dispersará al sinusoides y capilares tumorales, posiblemente, con citotoxicidad directa por ozono en células neoplásicas sin efectos secundarios, como puede ocurrir con compuestos quimioterapéuticos. Hasta ahora se ha ensayado este procedimiento con un paciente con metástasis hepática difusa, sin efectos secundarios.

Las VÍAS INTRAPERITONEAL e INTRAPLEURAL son, hasta donde conocemos, usadas por médicos rusos utilizando primero agua ozonizada para lavar el material purulento y luego insuflando en las cavidades 100-300 ml de gas de ozono de concentraciones desde 5 hasta 50 $\mu\text{g/ml}$ dependiendo de la gravedad de la infección. El ozono se disuelve rápidamente y reacciona con exudados, por lo que puede reducir las infecciones. Es más, estimulando la vasodilatación y la proliferación celular, puede traer consigo una rápida curación. Este tratamiento no daña el peritoneo, como pudimos observar tras probar la insuflación de hasta 300 ml de gas en cavidad peritoneal en conejos con concentración de ozono de 20 $\mu\text{g/ml}$. No hubo molestias en los animales, ni en el forro peritoneal hubo daños en autopsia tras 24 y 48 h.

Estas vías merecen ser evaluadas en carcinomatosis peritoneal y mesotelioma pleural: insuflaciones diarias de 2-3 L de gas fueron posibles actualizando las concentraciones de ozono desde 5 hasta 10-15 $\mu\text{g/ml}$ en base a la reactividad del paciente. El ozono, durante los primeros 5-10 min., puede ser directamente citotóxico en células neoplásicas, como hacen los compuestos quimioterapéuticos, con las ventajas de evitar la quimioresistencia, sin causar efectos tóxicos, depresión en médula ósea, mucositis y con un coste mínimo. El riesgo de embolismo es prácticamente nulo y la ventaja de una hiperoxia local y transitoria no puede ser pasada por alto. Una cánula permanente de silicona puede ser insertada fácilmente permanentemente en las cavidades para una administración diaria. La diálisis peritoneal nos ha enseñado todo sobre el gran potencial que tiene la cavidad peritoneal donde normalmente 1-2 L de solución es intercambiada cada 4-6 h para eliminar los catabolitos.

El ozono mata directamente las células neoplásicas, activa los macrófagos residentes y los neutrófilos, mientras que la absorción por la vía del sistema linfático de los mensajeros de ozono puede inducir citoquinas tales como el TNF-alfa, IFN-gamma e IL-2, que pueden activar el sistema inmunitario para completar la destrucción de células cancerosas.

Las APLICACIONES TÓPICAS pueden llevarse a cabo, aislando las lesiones con bolsas o campanas inertes al ozono, e insuflando el gas, o mediante agua y/o aceite ozonizados.

Las afecciones nasales y orales (gingivales, mucosales y de las amígdalas) pueden ser tratadas con catéteres de silicona o metal adecuado. Si se usa el gas, un volumen de aproximadamente 20 ml (concentraciones de ozono desde 5 hasta 20 $\mu\text{g/ml}$) pueden ser suficientes, pero el paciente, tras inspirar profundamente, ha de permanecer en apnea durante 40-60 segundos y posteriormente espirar para expulsar los residuos de ozono. Las aftas en la cavidad oral pueden ser tratadas con mini inyecciones intralesionales de ozono (concentración: 5-10 $\mu\text{g/ml}$) seguido de una

aplicación tópica diaria de aceite ozonizado. Hasta ahora está de moda usar una campana de silicona que contenga y exponga una lesión por herpes a ozono durante 20-30 segundos. La aplicación de aceite ozonizado en la lesión es mucho más práctico y económico.

El tratamiento con ozono de infecciones crónicas rectales y vaginales (bacteriana, viral, fúngica y protozoaria), resistente a tratamientos convencionales, responden muy bien a la ozonoterapia. Tras insertar aproximadamente 10-20 cm de catéter de silicona (lubricado con gel de silicona), se puede comenzar a limpiar las cavidades con abundante agua ozonizada para eliminar las secreciones purulentas. Entonces, podemos insuflar 50-300 ml de gas (para cavidades vaginales o rectales, respectivamente) durante unos minutos, teniendo cuidado de bajar la concentración de ozono a medida que la infección disminuye. Los pesarios y supositorios vaginales y rectales de aceites ozonizados, se pueden aplicar antes del descanso nocturno. Una estrategia similar puede ser utilizada para tratar infecciones uretrales o de la vejiga, teniendo en cuenta la reducción de las concentraciones de ozono entre 3 y 10-15 µg/ml, respectivamente.

Las aplicaciones cutáneas se contemplan para todo tipo de infecciones (desde dolor hasta úlceras diabéticas, quemaduras, picaduras de insectos y medusas), accidentes y traumatismos. El gas puede usarse pero la lesión ha de ser sellada herméticamente mediante materiales ozono resistente para prevenir la fuga de ozono. Para extremidades suelen usarse bolsas flexibles y para otras zonas se usan campanas con dos conexiones para aplicar vacío y ozono. Con las cápsulas a vacío se puede, según Wekmeister (1995), favorecer la hiperemia, lo cual es también conveniente.

En estos casos, el médico necesita un generador de ozono equipado con una bomba de succión con un destructor de ozono catalítico. Si una exposición dinámica no es factible, el sistema estático se puede conseguir mediante una bolsa de polietileno sellada con cinta adhesiva ancha, sin ser demasiado ajustado para prevenir la estasis venosa. También se puede aplicar dos veces al día una compresa mojada con agua ozonizada durante aproximadamente 20 min y aplicar el aceite ozonizado durante la noche.

Nadie pone en duda la potente actividad desinfectante del ozono (probablemente ligeramente inferior al yodo, que es de hecho demasiado agresivo en los tejidos) con respecto a bacterias Gram negativos y positivos, virus, protozoos y hongos. El tratamiento simple y económico con agua y aceite ozonizados es bien tolerado, no tienen efectos nocivos y el tiempo de curación es mucho más corto que cualquier tratamiento convencional. La última ventaja es debida al número concomitante de factores tales como la desinfección, la vasodilatación y la oxigenación con la normalización de tejido con acidosis y reabsorción del edema (Bertolotti y Izzo, 2006; Borrelli et al., 2008; Faus Vitoria, 2008).

La secuencia teórica de la curación de heridas ha sido esquemáticamente representada para que tenga lugar en tres etapas (Martin, 1997).

Fase I muestra la inflamación, que normalmente tiene una duración de 2-3 días. La infección bacteriana sucesiva tras un trauma, diabetes, isquemia local y posible resistencia antibiótica, puede volverse crónica a menos que intervengamos con la ozonoterapia

Fase II corresponde a la etapa intermedia y dura normalmente 2 semanas. Estimula la síntesis de matriz extracelular (fibronectina, colágeno III/I, ácido hialurónico y condroitín sulfato), y está acompañada por la proliferación activa de fibroblastos y queratinocitos. El uso de aceite ozonizado no solo previene la infección, sino que estimula la reconstrucción inicial de tejido.

Fase III, incluye la curación final y la remodelación del tejido cicatrizado. Puede requerir un tiempo largo para los ancianos y/o pacientes diabéticos.

AUTOHEMOTERAPIA MAYOR (ISCO3/MET/00/01 Comité Científico Internacional en Ozonoterapia España)

La gran autohemoterapia o autohemoterapia mayor (AHTM) fue desarrollada originalmente por el Dr. Hans Wolff, en Frankfurt, Alemania, a finales de los años 60 del siglo pasado. Es una de las formas sistémicas preferidas de administración del ozono a un paciente. Es muy segura, prácticamente libre de efectos secundarios negativos, y permite un intervalo de dosificación de ozono amplio. Se recomienda, ya sea como único tratamiento o en combinación con otras formas de terapia de ozono, u otros medicamentos, para un número considerable de enfermedades o condiciones.

Indicaciones

- ✓ Trastornos circulatorios arteriales.
- ✓ Trastorno circulatorio arterial periférico.
- ✓ Trastorno circulatorio cerebral (ictus).
- ✓ Trastornos circulatorios oculares (retinopatía).
- ✓ Trastornos circulatorios agudos del oído interno, pérdida de la audición, zumbido.
- ✓ Insuficiencia arterial Angiopatía.
- ✓ Angiopatía diabética.
- ✓ Lesiones cutáneas tróficas Enfermedades virales.
- ✓ Hepatitis viral tipo A, B y C .
- ✓ Las infecciones por virus: por ejemplo: Herpes simplex, Herpes zoster Inmunodeficiencia general.
- ✓ Como terapia complementaria en la debilidad general, medicina geriátrica, ambiental.
- ✓ Como terapia complementaria durante las infecciones bacterianas.
- ✓ Procesos inflamatorios crónicos.
- ✓ Condiciones de dolor crónico.
- ✓ Artrosis de las articulaciones grandes.
- ✓ Procesos inflamatorios crónicos en ortopedia y reumatología.
- ✓ Tratamiento complementario en oncología.
- ✓ Preacondicionamiento para los pacientes que planean someterse a una cirugía mayor.

CONTRAINDICACIONES

Contraindicación absoluta: Favismo (La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, anemia hemolítica aguda).

Contraindicaciones relativas / situaciones especiales:

- Diabetes no compensada
- El embarazo, especialmente durante los primeros 3 meses (usarlo con precaución)
- Hipertiroidismo tóxico no compensado - enfermedad de Graves Basedow
- Trombocitopenia menos de 50.000 y graves trastornos de la coagulación
- Inestabilidad cardiovascular grave
- Intoxicación alcohólica aguda
- Infarto agudo del miocardio
- Hemorragia masiva y aguda
- Durante los estados convulsivos
- Hemocromatosis

En los pacientes que reciben tratamiento con cobre o hierro.

La prevalencia de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) varía entre los grupos étnicos con frecuencia global más baja en las Américas (3,4%), Europa (3,9%), y el Pacífico (2,9%) en comparación con el África subsahariana (7,5 %), Oriente Medio (6,0%), y Asia (4,7%)⁵. La prueba de la G6PD se recomienda antes de la terapia de O₃ con el fin de evitar complicaciones.

Dosis recomendadas

La AHTM puede aplicarse con intervalos variables, de diaria a semanal o mensual. También en ciclos que deben aplicarse una o más veces por año. La dosis total de ozono que debe aplicarse en cada sesión variará según la enfermedad a tratar y el estado general del paciente. Puede variar desde menos de 500 µg a 4 000 µg. El procedimiento aquí descrito se ha realizado teniendo en consideración lo expresado en la Declaración de Madrid (ISCO3 / QAU / 01/03). La concentración de ozono en la mezcla de gas O₃/O₂ no debe exceder de 78 µg/mL debido al riesgo de hemólisis. El volumen de sangre a usar varía entre 50 mL y 100 mL. Volúmenes de sangre mayores de 200 mL se deben evitar para prevenir cualquier riesgo de trastornos hemodinámicos, especialmente en pacientes de edad avanzada o no compensados. Los intervalos aproximados de una recolección segura de sangre son: 1,2 mL / kg a 1,3 mL/kg. Ejemplo: una persona de 85 kg; 1,2 x 85 = se debe extraer 102 mL de sangre.

Frecuencia del tratamiento: El número de sesiones de tratamiento y la dosis de ozono administrada dependerá de la condición general del paciente, la edad y la enfermedad principal. Desde el punto de vista clínico, la mejora de un paciente se puede esperar entre la quinta y décima sesión, y en general se considera que después de la duodécima sesión el mecanismo de defensa antioxidante ya se ha activado y optimizado. El tratamiento puede administrarse diariamente si es necesario. También puede administrarse de dos a tres veces a la semana. Los ciclos se pueden repetir dos o tres veces al año.

Set de Perfusión: los dispositivos plásticos, destinados a contener sangre, deben cumplir con la norma ISO 15747: 2005 (Este es el reglamento de la Unión Europea). Todos los recipientes y dispositivos utilizados en O3 terapia deben ser resistentes al ozono y no deben desprender ftalatos. Por esa razón, es preferible usar vidrio para AHTM.

Anticoagulante: Es más recomendable utilizar ACD-A, anticoagulante citrato de dextrosa Solución A, USP (2,13 % de ion citrato libre) de 7 mL -10 mL por 100 mL de sangre o citrato de sodio 3,8 % 10 mL por 100 mL de sangre

Tabla 1. Dosis recomendada de ozono para AHTM.⁶

Indicaciones	Cantidad de O ₃ (µg)	Frecuencia del tratamiento	Número de tratamientos
TRASTORNOS DE LA CIRCULACION ARTERIAL			
Cerebral y periférica, fase II	(800 - 1000) µg por 50 mL, 15-20 µg/mL	2 por semana	Serie de 10 tratamientos de 2 - 3 por año
Etapa III y IV	(1000 - 1500) µg por 50 mL, 20-30 µg /mL	Todos los días al principio, luego 2 por semana	
ACTIVACION INMUNOLOGICA			
Geriatría	(800 - 1 500) µg, 15 -20 µg /mL, 50 mL	2 por semana	Serie de 10 tratamientos de 2-3 por año
Prevención e Infección	(1 000 - 1 500) µg, 20 - 25 µg/mL, 50 mL	2 por semana	Serie de 10 tratamientos de 2 - 3 por año
Adyuvante en terapia de cáncer	(500 µg - 1 000) µg, 10 -15 µg /mL, 50 mL	2 por semana	Serie de 10 tratamientos varias veces al año, o: 2 tratamientos por mes después de la 1ª serie de tratamientos (de forma continua)
INFECCIONES			
Hepatitis, A, B, C			Varias series
Aguda	2 000 µg, 30-40 µg /mL, en 70 -100 mL sangre	Diariamente	De acuerdo con el grado de control a que se llegue
En remisión	1500 - 2000 µg	2 por semana	De acuerdo con el grado de control a que se llegue
Crónica(B/C)	500 -1000 µg, 10-20 µg /mL 50 mL 3000 - 4 000 µg, 10-20 µg /mL 100 mL	1 - 2 por semana	6 -12 meses
Herpes zoster			
Etapa aguda	2000 µg, 40 µg/mL 50 mL	Todos los días en la 1ª semana	1 serie de 10 tratamientos
Post aguda	1000 -1500 µg, 20-30 µg /mL in 50 mL	2 por semana	De acuerdo con el grado de control a que se llegue
PROCESOS INFLAMATORIOS			
Artritis reumatoidea			
Etapa aguda	30 -35 µg /mL, 50 mL 1500 -1750 µg (100 mL, 3 000 -3 500 µg).	Diariamente	De acuerdo con el grado de control a que se llegue
Etapa crónica	20-25 µg /mL, 50 mL 1 000 -1 250 µg	2 por semana, a continuación, 2 por mes	De acuerdo con el grado de control a que se llegue
Angiopatía, angiopatía diabética	20-25 µg /mL, 50 mL 1 000 -1 250 µg	2 por semana, luego 2 por mes.	En conformidad con el paciente

Procedimiento Principal

En un entorno profesional tranquilo y limpio, acomodar al paciente en un sillón cómodo o camilla, preferiblemente que tenga el respaldo inclinado y el apoyo de las piernas levantado.

Asegúrese de que hay suficiente espacio alrededor del sillón, para las personas y las mesas auxiliares.

Preparar y reunir los materiales necesarios: Aguja ("mariposa") aguja de calibre 19 G x 3/4 (1.01 mm • 19 mm), una bolsa de plástico. Llenar una jeringa libre de latex en el acople del filtro antibacteriano ("Milipore" o similar 0.2 micras), con el volumen y la concentración de la mezcla deseada de gas de oxígeno / ozono que sale del generador de ozono. Utilice una jeringa desechable de 5 mL y una aguja desechable 25 G x 2 (0.508 mm • 5,08 mm) para inyectar el volumen necesario de anticoagulante dentro de la bolsa de plástico, manteniendo aproximadamente 1 mL dentro de la jeringa para su uso posterior. En lugar de citrato de sodio, la heparina a 5000 UI / mL (Liquemine® por Roche, o equivalente) también puede ser utilizada. En este caso, 1 mL de esta solución será suficiente para prevenir la coagulación de hasta 100 mL de sangre en la botella o bolsa. En el caso de ACD-A los intervalos son de 7 mL a 10 mL por 100 mL de sangre. Asegúrese de que toda la línea de extracción de sangre ha sido anti coagulada antes de extraer la sangre.

Conectar la aguja mariposa a extremo de una vía de infusión siliconada e inserte el otro extremo en la botella o bolsa.

Instalar un acceso venoso. Las venas de la zona del codo o el antebrazo (Basilíca, Medial) son preferibles. Las pequeñas venas de la muñeca y el dorso de la mano en su mayoría son demasiado pequeñas y tienen paredes fáciles de romper. Las venas de las extremidades inferiores y en el cuello no deben ser punzadas. Extraer la cantidad deseada de sangre venosa en el recipiente colector.

Por lo general, un volumen total de 100 mL será suficiente. Este receptor es idealmente una botella al vacío, de 250 mL a 350 mL de volumen. Esta botella se puede colocar en una superficie cercana al brazo del paciente al mismo nivel horizontal que él, ya que el vacío extraerá la sangre de la vena. Si no dispone de botellas al vacío, el colector también puede ser una bolsa desechable / bolsa de plástico estéril, hecha de material resistente al ozono, en la que fluirá la sangre de la vena principalmente por la gravedad. En este caso, es mejor colocar el colector de tal manera que tenga la mayor diferencia posible en altitud entre la vena y el brazo, es decir, inferior a la superficie de la camilla.

Pinze el tubo, desconecte el tubo de la aguja de mariposa, conectar la jeringa de 5 ml a la aguja de mariposa e inyectar parte del anticoagulante restante, sólo lo suficiente para evitar la coagulación de la sangre en la aguja y dejar la jeringa conectada.

Luego, abriendo lentamente la abrazadera, ver que toda la sangre en el tubo entre en el colector, cerrando la pinza inmediatamente cuando toda la sangre esté en el colector, especialmente cuando se utiliza la botella al vacío.

Usando una aguja de 25 G x 2 (0.508 mm • 5,08 mm), inyectar el volumen deseado de la mezcla de O3/O2 en la botella o bolsa al vacío y agite o invierta el recipiente muy suavemente una vez o dos veces.

Inserte un equipo de infusión con cámara de goteo y pinze la extremidad inferior de este tubo.

Coloque el colector en un soporte, asegurándose que esté en una posición lo suficientemente alta como para obtener un flujo bueno y fácil de la sangre ozonizada en el mismo sentido por la fuerza de la gravedad.

Deje fluir la sangre hacia fuera del recipiente, llenando el tubo nuevo hasta inmediatamente antes de la punta de conexión.

Desconecte la jeringa con anticoagulante de la aguja de mariposa, conecte el tubo nuevo y asegurarse de que todas las conexiones estén lo suficientemente apretadas.

Abra lentamente la abrazadera y compruebe que la sangre fluye a través del tubo y de la aguja de mariposa, de nuevo en la vena del paciente.

Ajuste la velocidad de flujo de aproximadamente 1 gota por segundo. Todo el procedimiento puede durar de 20 min a 30 min. El procedimiento nunca debe hacerse con prisa.

Alternativas

En los países de escasos recursos, es una práctica bastante común extraer la sangre en una jeringa desechable de 60 mL en la que se ha introducido previamente algún anticoagulante y la mezcla de gas O₃/O₂, agitar vigorosamente la jeringa y su contenido, y volver a inyectar la sangre ozonizada inmediatamente.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los procesos inflamatorios crónicos siempre van acompañados de: alto estrés oxidativo, con un desequilibrio entre: especies reactivas de oxígeno (oxidantes radicales y no radicales), y antioxidantes y desequilibrio inmunológico, cada una de las cuales a su vez promueve y mantiene el proceso inflamatorio. A dosis bajas, el ozono aplicado sistémicamente en forma de ATHM actúa como un biorregulador, los intermediarios del ozono (H₂O₂, 4-hydroynonenal, etc.) inducen una transducción de señales a través de la oxidación de residuos de cisteína o glutatión y liberan los factores nucleares correspondientes, lo que resulta en una regulación de los antioxidantes endógenos a través de la información Nrf2, o una inmunomodulación a través de NFκB.

Sueros Ozonizados

Indicaciones:

- Enfermedades inmunológicas
- Fatiga Crónica
- Parkinson
- Alzheimer
- Infecciones
- Envejecimiento

Se utiliza suero dextrosado al 5 % 400ml con ozonización continua a 120/100ml, realizar dos perforaciones circulares y colocar 2 sondas K30 en cada uno de los orificios, una conexión al generador de ozono y la otra al destructor, a pasar en 20 minutos mínimo.

AUTOHEMOTERAPIA MAYOR vs. SUEROS OZONIZADOS

	AHT MAYOR	DX 5% OZONIZADO
Volumen	250 ml sangre	400 ml. suero
O3 residual administrado	insignificante	120 microgr O ₃
O2 administrado	3,775 mg o ₂	6,040 mg O ₂
Tiempo de administración	evento único	continuo, 2 hs promedio
Modifica PO₂ venosa	no	si aumenta
Modifica SAT HB venosa mixta	no	si aumenta
Modifica ph venoso	no	no
Glucosa administrada	no	20 gr
ATP formado a partir de glucosa administrada	no	4 moles (48 kcal)

Por lo tanto, la administración de suero dextrosado al 5 % se asocia con un aumento de la saturación de Hb y pO₂ venosa, no observable en la AHTM. Si le sumamos el aporte de hidrato de carbono fácilmente disponibles por las células, activando el metabolismo y la producción de ATP, creemos que la administración de sueros ozonizados presentas ventajas sobre la AHTM.

AUTOHEMOTERAPIA MENOR

La autohemoterapia consiste en la **extracción de sangre de la vena para luego ser inyectada en el músculo** del brazo o glúteos. Se puede utilizar entre 2 y 10 ml. en forma eficaz. se mezcla con 5 a 10 cc. de ozono a 20/100ml de concentración. Luego de extraer la sangre, ésta debe ser inyectada en forma inmediata, considerando que el músculo del brazo soporta 5 ml mientras que el del glúteo 10. Por lo tanto, si usted extrajo 10 ml de sangre, puede escoger entre vacunar 5 ml en cada brazo o los 10 ml en el glúteo. Vacunar más cantidad de sangre en el mismo músculo no tiene sentido pues surte el mismo efecto.

Por otro lado, la autohemoterapia debe ser considerada un tratamiento que se debe llevar a cabo en forma constante, esto es, una vacuna cada siete días.

¿Cómo trabaja la autohemoterapia?

El sistema inmunológico está conformado por una serie de células y entre ellas se destacan los macrófagos, cuya función es “comerse” los cuerpos extraños que producen el deterioro inmunológico. **Con la técnica de la autohemoterapia, se eleva la tasa de macrófagos desde un 5% (en su estado natural) a un 22%, el pick se logra transcurridas 8 horas.** Este nivel se mantiene hasta el quinto día, descendiendo paulatinamente durante el sexto y séptimo día, hasta llegar a su estado inicial.

Este tratamiento está indicado en asociación con la medicina tradicional en:

- Abscesos. Forunculosis
- Acné
- Alergias de piel y mucosas
- Colitis ulcerosa
- Infecciones genitales
- Úlceras

Insuflación rectal y vaginal

Insuflación rectal: Se coloca cánula por ano previamente vaselinada (2 a 3 cm del margen anal) y se insufla ozono a una concentración 120/100ml por 5 a 10 minutos.

Indicaciones:

- Proctitis
- Sigmoiditis
- Hemorroides
- Fisuras
- Colitis ulcerosa
- Parasitosis
- Fibromialgias
- Artritis Reumatoidea

Insuflación vaginal:

Se coloca sonda vaginal y se insufla ozono a una concentración de 120/100 ml por 5 a 10 minutos

Se indica en:

- Infecciones genitales

- Micosis
- Parasitosis
- Leucorreas rebeldes
- Vaginitis crónica.

Gasificación externa para tratamiento de heridas.

Humedecer la zona a tratar y colocar bolsa de plástico, introducir tubuladura en la misma realizar un cierre hermético. Realizar vacío y luego insuflar con ozono 120/100ml efecto germicida, 50/100 ml cicatrizante.

Al finalizar se realiza nuevamente vacío pasándolo por el destructor.

Infiltración intramuscular

Indicado en fatiga crónica, contracturas, lumbalgias y cervicalgias, se infiltra en punto gatillo utilizando concentraciones de ozono de 20/100 ml lentamente según tolerancia del paciente.

Infiltración intraarticular

Indicado en osteoartritis se aplica ozono a concentración de 20/100ml y volumen según articulación a tratar.

Aplicaciones Clínicas:

Ozonoterapia en patología de rodilla

Riva Sanseverino registró 156 pacientes con patología articular de rodilla (artritis postraumática, gonartrosis con deformidad leve y gonartrosis con deformidad severa) obteniendo buenos resultados, que fueron especialmente beneficiosos cuando no había deformidades óseas severas. El tratamiento consistió en infiltraciones intraarticulares y periarticulares de 10 ml de oxígeno/ozono a una concentración de 20 µg/ml.

En Cuba, en el año 1997, se llevó a cabo un estudio prospectivo para evaluar la efectividad de las infiltraciones de ozono en 126 pacientes con osteoartritis de rodilla; por lo general, se necesitaron 3 o 4 infiltraciones para obtener resultados positivos, y solo a 14 pacientes se le aplicaron más de 5 sesiones. El 71,4 % de los pacientes tuvieron un resultado catalogado como bueno, en el 10,3 % el resultado fue regular, y en un 18,3 % el resultado fue malo.

La principal complicación fue el dolor durante la infiltración, y es de destacar el ahorro económico por la menor necesidad de antiinflamatorios.

La condromalacia femoropatelar es una patología dolorosa cuyo tratamiento es fundamentalmente quirúrgico, tras el que con frecuencia quedan secuelas. Manzi y Raimondi trataron con O₂ /O₃ a 60 pacientes refractarios al tratamiento quirúrgico convencional, obteniendo una resolución del cuadro mayor y más rápida que en los controles.

También se ha usado con éxito la ozonoterapia infiltrada a nivel peritendinoso en tendinopatías refractarias de rodilla. Gjonovich y su equipo mejoraron a 36 atletas con “rodilla de saltador” que no habían respondido a los tratamientos convencionales. Moretti y colaboradores, en la osteoartritis temprana de rodilla, compararon la efectividad de la infiltración de O₂ / O₃ con la de ácido hialurónico, concluyendo que si bien no había diferencias estadísticamente significativas, estaría más indicado el ozono en estadios tempranos, donde predomina la inflamación.

Bibliografía:

- Benvenuti P. Oxygen-Ozone Treatment of the Knee, Shoulder and Hip. A Personal Experience. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2006;5:135-44.
- Riva-Sanseverino E. Knee-joint Disorders Treated by oxygen-ozone therapy. *Europa Medicophysica* 1989;25:163-70.
- Escarpanter-Buliés JC, Valdés-Díaz O, Sánchez-Rauder R, López-Valdés Y, López-García C. Resultados terapéuticos en la osteoartritis de la rodilla con infiltraciones de ozono. *Rev Cubana Invest Bioméd* 1997;16(2).
- Manzi R and Raimondi D. The role of oxygen-ozone therapy in patellofemoral chondromalacia. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2002;1:31-5.
- Gjonovich A, Marchetto R, Montemarà E, Girotto T. Refractory tendinopathies of the knee: Use of oxygen-ozone therapy. *Rivista Italiana di ossigeno-Ozonoterapia* 2003;2:187-92.
- Gjonovich A, Girotto T, Montemarà E. Jumper's knee: Oxygen-ozone therapy in refractory forms. Clinical experience. *Rivista italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2002;1:183-18.
- Moretti B, Lanzisera R, Morese A, Moretti L, Patella S, Patella V, Simone C. O₂-O₃ vs. chondroprotectors in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2004;3:65-72.

Ozonoterapia en patología de hombro

Con respecto a la patología de hombro, Ikonomidis y colaboradores demostraron en un ensayo clínico la mayor efectividad del O₂ /O₃ frente a las infiltraciones con esteroides o la terapia con ultrasonidos en una serie de infiltraciones subacromiales y en las zonas de máximo dolor. También se ha empleado con éxito la oxígeno-ozonoterapia, en combinación con las ondas de choque, para tratar tendinitis calcificada del hombro, y Brina y Villani han publicado la utilidad de las infiltraciones ecoguiadas de O₂ / O₃ en pacientes con lesiones del manguito de los rotadores no quirúrgicas.

Bibliografía

Ikonomidis ST, Iliakis EM, Charalambus Dvakirtzian L. Nonoperative treatment of shoulder impingement syndrome with topical injections of medical oxygen-ozone mixture. A double blind clinical trial. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2002;1:41-4.

Trenti GF, Gheza G. Efficacy of oxygen-ozone pain therapy associated with shock waves to treat calcifying tendinitis of the shoulder. Preliminary findings. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2002;1:45-50.

Brina L, Villani PC. Treatment of rotator cuff lesions with echo-guided infiltration of an oxygen-ozone mixture. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2004;3:139-47.

Ozonoterapia en patología de columna

Sin duda, la mayor cantidad de trabajos publicados se centra en el uso de la ozonoterapia para el tratamiento de la hernia discal, tanto a nivel cervical como lumbar. Generalmente, el tratamiento de las hernias cervicales es más conservador que el de las lumbares, y su mayor complejidad hace que muchos menos pacientes sean derivados a cirugía. En este contexto el interés de las infiltraciones intradiscales o paravertebrales de oxígeno/ozonoterapia tiene una relevancia especial, y los efectos analgésicos, antiinflamatorios y relajantes musculares de la ozonoterapia en la patología cervical han sido descritos. En 2004, Moretti y su grupo realizaron un ensayo clínico comparando la efectividad de la ozonoterapia con la de la mesoterapia en pacientes con dolor cervical, parestesias de miembros superiores (uni o bilaterales), vértigo periférico y cefalea. Se reclutaron 152 pacientes con hernias, protrusiones o cervicoartrosis, 76 de los cuales fueron tratados con infiltraciones de O₂ /O₃ a nivel muscular paravertebral, en los trapecios y en los elevadores de la escápula; a los otros 76 pacientes se les aplicó tratamiento con

mesoterapia antiinflamatoria. Las diferencias fueron estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con oxígeno-ozono, con un 78 % de resultados calificados como buenos u óptimos, frente a un 56,25 % en el grupo de la mesoterapia (25). En cuanto a las infiltraciones intradiscales a nivel cervical, también demostraron ser eficaces, según un trabajo publicado por Yue Yong Xiao y colaboradores. Se hizo una evaluación retrospectiva de 86 pacientes con espondilosis tratados con infiltraciones guiadas por tomografía, de los que 37 sufrían de mielopatía, 30 presentaban radiculopatía y 19 tenían sintomatología de tipo simpático. Las indicaciones para el tratamiento fueron el presentar cervicalgia con patrones de irradiación braquial, el tener pérdida de sensibilidad, hormigueo, entumecimiento, debilidad muscular o deficiencia de los reflejos tendinosos profundos; también se incluyeron pacientes con electromiografía u otras pruebas de conducción eléctrica positivas, y todos habrían de ser refractarios a tratamiento con las terapias conservadoras al menos durante 12 semanas. Se descartaron los pacientes con estenosis ósea de canal, osificación del ligamento longitudinal posterior o malacia espinal. El tratamiento con ozonoterapia resultó ser excelente, bueno o pobre en el 78 %, 16 % y 6 % de los casos, respectivamente, según se registró con el método McNab modificado.

En patología lumbar la cantidad de trabajos es extensa. Los resultados positivos, junto con la seguridad de la técnica y las altas tasas de fracaso posquirúrgico, hacen que cada vez más autores consideren de primera elección los tratamientos conservadores con ozonoterapia, sea paravertebral o intradiscal. Muto y su equipo realizaron infiltraciones guiadas con TAC a 2.900 pacientes con hernia discal. El gas se inyectó a nivel intradiscal, periganglionar y perirradicular. Al mes se revisaron los pacientes, repitiendo la sesión en aquellos casos en que la mejoría fue parcial. A los 6 y 12 meses hubo mejorías del 75-80 % de los pacientes con hernia discal simple, del 70 % con hernias múltiples y del 55 % con dolor por cirugía fallida de espalda. Cosma y sus colaboradores añadieron O₂ /O₃ intradiscal y periganglionar a la infiltración con anestésicos locales y corticoides; no solo no hubo interferencia del gas sobre la efectividad de los medicamentos, sino que en la evaluación a los seis meses por evaluadores ciegos se pudo constatar una mejoría estadísticamente significativa con la combinación de ambos tratamientos. Bonetti y su equipo, en un ensayo clínico, compararon la efectividad de la infiltración intraforaminal de O₂ /O₃ con la infiltración perirradicular de esteroides. Se reclutaron 306 pacientes, con y sin enfermedad discal, que fueron divididos en dos grupos (166 y 140, respectivamente). El principal instrumento de medida fue el índice de McNab

modificado, y se registró la evolución a corto (1 semana), medio (3 meses) y largo plazo (6 meses). A corto plazo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos modalidades de tratamiento ($p = 0,4077$). A largo plazo, las diferencias a favor de los tratamientos con ozono sí fueron estadísticamente significativas, pero solamente en el grupo de pacientes con enfermedad discal ($p = 0,0021$); también a largo plazo se pudo ver que los tratamientos con ozonoterapia tenían estadísticamente menos índice de fracaso (8,6 %) que los tratamientos con esteroides (21,4 %). Autores como Torres y su equipo obtienen resultados positivos y duraderos en el tratamiento de la ciática por hernia discal aplicando tres sesiones consecutivas de infiltraciones de O_2 / O_3 intradiscal, epidural y paravertebral que añaden a bupivacaína (5 ml al 0,25 %) y triamcinolona (4 mg). Aunque el estudio es retrospectivo, se registró la evolución de 91 pacientes durante 24 meses, con una mejoría muy significativa que persistió al final del seguimiento en el 81,1 % de la muestra. Buric y su grupo hicieron un seguimiento prospectivo durante 18 meses de 104 pacientes con protrusiones discales, encontrando mejorías en el dolor y la capacidad funcional en la mayoría de la muestra; se hicieron mediciones del volumen discal y se observó que a los 5 meses un 22 % de las protrusiones no habían cambiado de volumen, un 41 % se habían reducido y un 37 % habían desaparecido. Los resultados indicaban que la técnica era efectiva en el tratamiento de las protrusiones, aunque según otro estudio posterior del mismo equipo, la protrusiones discales, He Qing y colaboradores, con una muestra de 602 pacientes y 1.078 discos intervenidos, concluyeron la idoneidad del tratamiento con ozonoterapia como de primera elección después de fallar técnicas más conservadoras. Al comparar la ozonoterapia con otras técnicas microinvasivas, estos autores consideraron que se trataba de una técnica efectiva, segura, mínimamente estresante para el paciente y fácil de realizar. Resultados igualmente positivos obtienen Castro y su equipo, en un estudio observacional prospectivo en el que trataron a 41 pacientes con infiltraciones simultáneas intradiscales, epidurales y perirradiculares. Se excluyeron enfermos con hernia discal con fragmento libre y déficit neurológico mayor asociado. La evolución fue muy positiva (según la EVA y el test de Lattinen) desde el primero al último de los registros posbasales (a los 30 días y a los 6 meses, respectivamente), y el grado de satisfacción fue calificado como bueno por el 85,4 % de la muestra. En el año 2006 se publicó otro ensayo clínico aleatorizado comparando la efectividad de la infiltración paravertebral muscular de O_2 / O_3 con la de esteroides epidurales en pacientes refractarios a los tratamientos convencionales (esteroides y miorrelajantes). Fueron tratados con esteroides epidurales 171 pacientes y a 180 se le realizaron infiltraciones paravertebrales de oxígeno/ozono. A las tres semanas de seguimiento, la mejoría fue estadísticamente significativa a favor de los pacientes tratados con ozonoterapia (remisión total o casi total del dolor en el 88,2 %, frente al 59 % en el grupo de los esteroides), y a los seis

meses la evolución fue excelente o buena en el 77,1 % de los pacientes tratados con ozonoterapia, frente al 47,3 % de pacientes tratados con esteroides. Recientemente se realizó un ensayo clínico para evaluar la efectividad de las infiltraciones paravertebrales de oxígeno/ozono en el tratamiento del dolor lumbar agudo con hernia discal. Aunque la mayoría de los trabajos publicados se refieran a las técnicas intradiscales, la realidad es que esta técnica, por su seguridad y simplicidad suele ser la más empleada en la práctica clínica. Se reclutaron 60 pacientes que fueron aleatorizados en dos grupos; a uno se trató con infiltraciones reales y en el otro estas fueron simuladas. Se hizo un seguimiento a los 15, 30, 90 y 180 días tras el registro basal. Se observó que en los pacientes tratados mejoraron significativamente el dolor y la limitación funcional ($p < 0,05$), necesitando menos medicación analgésica. Finalmente, en el año 2010 se publicó un metaanálisis sobre la efectividad y seguridad de la ozonoterapia para el tratamiento de las hernias discales de cualquier tipo. Se incluyeron 12 estudios con una muestra total de 8.000 pacientes; las mejorías medias registradas fueron similares a las descritas para discectomía: 3,9 puntos sobre 10 en la escala visual analógica de dolor, 25,7 puntos en la capacidad funcional según el índice de Discapacidad de Oswestry (ODI) y un 79,7 % de mejoría en los registros de la escala McNab modificada. El porcentaje de complicaciones fue del 0,064 %, por lo que el tratamiento se consideró seguro y eficaz. Alrededor de un 80 % de la población en países occidentales experimentará al menos un episodio de lumbalgia a lo largo de su vida, y en el 55 % de estos habrá un dolor radicular asociado. El síndrome de cirugía fallida de espalda oscila entre un 15 y un 20 %, lo que lleva a proponer tratamientos más conservadores y menos invasivos, como la ozonoterapia, cuya efectividad parece oscilar entre un 65 y un 80 % sugiriendo que un mínimo cambio en el volumen discal se puede traducir en un gran cambio clínico. También se deberán tener en cuenta las fibrosis epidurales, los desgarros perineurales, las adherencias nerviosas, las limitaciones de la biomecánica por fibrosis y espasmos de los músculos paravertebrales y los síndromes miofasciales asociados. En este contexto, las infiltraciones con O₂ /O₃, tanto a nivel paravertebral profundo y de los puntos gatillo de la musculatura relacionada, como la nucleolisis percutánea con ozono, son técnicas en auge debido a su inocuidad, efectividad, facilidad de ejecución y bajo coste. Andreula y colaboradores, al comparar la nucleolisis con ozono con la nucleolisis enzimática, concluyen que, siendo los resultados clínicos similares, el tratamiento con ozonoterapia sería de primera elección debido a ventajas como las que siguen (Tabla I).

TABLA I. VENTAJAS DE LA OZONOTERAPIA EN LA NUCLEOLISIS

-
- No existe la posibilidad de que se den reacciones alérgicas o anafilácticas
 - Posibilidad de repetir el tratamiento las veces que se considere
 - Menor riesgo de infecciones, debido a las propiedades germicidas del ozono
 - Posibilidad de usar una aguja más fina y, por lo tanto, menos traumática
 - Menos molestias postinfiltración (2, 3 días frente a 1 o 2 semanas)
-

A estas ventajas se añadirían las descritas sobre los corticoides. A este respecto, Schwartz y colaboradores (1), en su guía para el uso médico del ozono, llaman la atención sobre los siguientes puntos (Tabla II).

TABLA II. VENTAJAS DEL OZONO INFILTRADO FRENTE A LOS CORTICOIDES

-
- El oxígeno-ozono médico no debilita tendones ni ligamentos
 - No existe la posibilidad de que se dé artropatía por cristales
 - La ozonoterapia no facilita la destrucción articular
 - No se favorece la necrosis avascular (más bien sería una indicación)
 - El ozono se puede infiltrar en campos infectados (ayudando a resolver el cuadro)
 - La ozonoterapia no interfiere con otras patologías médicas: trastorno de ansiedad, osteoporosis, hipertensión, diabetes, obesidad, gastropatías, insuficiencia renal o insuficiencia hepática
 - No hay un límite en el número de aplicaciones
 - El ozono es más económico
-

Por último, hay que mencionar que queda por demostrar la efectividad de la ozonoterapia en el tratamiento del síndrome de cirugía fallida de espalda, altamente prevalente entre los pacientes operados de columna, y que suele empeorar con las reentradas quirúrgicas. En estos enfermos se organizan fibrosis por cicatrices epidurales y perineurales, contracturas y espasmos paraespinales y diversas adherencias, cuyo estímulo inflamatorio crónico daría lugar a fenómenos neuroplásticos con sensibilización central y periférica. Teóricamente, las propiedades fibrinolíticas, antiinflamatorias y antioxidantes del O₂ /O₃ infiltrado lo harían idóneo para el tratamiento de estos procesos. El equipo del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, de México DF, ha publicado recientemente dos trabajos tratando en cada caso a 30 pacientes. En ambos estudios se aplicó una primera

sesión de epidural más paravertebrales seguida de tres sesiones semanales de paravertebrales; se emplearon dosis de 20 ml, a 30 µg/ml en la primera serie y a 50 µg/ml en la segunda, pero los tratamientos no pudieron mejorar el dolor de los pacientes. De todas maneras, dada la envergadura del problema, más estudios, quizás con unos protocolos más extensos, se hacen necesarios a este respecto.

Bibliografía

Albertini F. Ozone administration in the treatment of herniated cervical disc. Case report. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2002;1:203-6. 24. Villa G. C6-C7 herniated disc treatment with paravertebral oxygen-ozone infiltration. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2002;1:199-201.

Moretti B, Lanzisera R, Pesce V, Moretti L, Patella S, Patella V. Simone C. O2-O3 vs. anti-inflammatory drugs in the treatment of neck pain. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2004;3:131-7.

Yue Yong Xiao, Jin Lin Tian, Jia Kai Li, Jin Shan Zhang. CT-Guided ozone injection for the treatment of cervical disc herniation. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2006;5:109-15.

Muto M, Ambrosanio G, Guarnieri G, Capobianco E, Piccolo G, Annunziata G, Rotondo A. Low back pain and sciatica: Treatment with intradiscal-intraforaminal O2-O3 infection. Our experience. *Radiol Med* 2008;113:695-706.

Cosma F, Simonetti L, De Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Neurol* 2003;24:996-1000.

Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, Dalla-Volta G, Guindani M, Leonardi M. Intraforaminal O2/O3 versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: Randomized controlled study. *Am J Neurol* 2005;26:996-1000. 30. Torres LM, Terrero MJ, Vidal M, Aragón F, Martínez J. Discólisis con ozono intradiscal en el tratamiento de la ciática por hernia discal. *Rev Soc Esp Dolor* 2009;16:147-52.

Buric J, Alexandre A, Corò L, Azuelos A. Intradiscal ozone treatment of non-contained disc herniations. 18 months CORRESPONDENCIA: Francisco Javier Hidalgo-Tallón e-mail: fjavierclinalgia@gmail.com OZONOTERAPIA EN MEDICINA DEL DOLOR. REVISIÓN 299 follow-up. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2003;2:153-60.

Buric J. Ozone chemonucleolysis vs microdiscectomy. Prospective controlled study with 18 months follow-up. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2005;4:49-54.

Qing H, Feng D, Tao L, Hui L, Xiao Fang L, Dong L. Report on 602 cases of percutaneous ozone puncture chemonucleolysis treating lumbar disc protrusion. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2005;4:145-8.

Castro M, Cánovas L, Martínez J, Pastor A, Segado I, Rocha F, Izquierdo C. Discólisis percutánea con ozono: nuestra experiencia. *Rev Soc Esp Dolor* 2009;16:405-9. Zambello A, Fara B, Tabaracci G, Bianchi M. Epidural steroid

injection vs. paravertebral O₂/O₃ infiltration for symptomatic herniated disc refractory to conventional treatment. A prospective randomized study. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2006;5:123-7. 36. Paoloni M, Di Sante L, Caccio A, Apuzzo D, Marotta S, Razzano M, Franzini M, Santilli V. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: A multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. *Spine* 2009;34:1337-44.

Stephen J, Thomas-Meaders BS, Muto M, Murphy KJ. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *Journal of vascular and interventional radiology* 2010;21:534-48.

Lory MD. Decision making in lumbar disc disease. *Clinical Neurosurg* 1991;39:36-51. Gangi A, Dietemann JL, Mortazavi R, Pfleger D, Kauff C, Ray C. CT-guided interventional procederes for pain management in the lumbosacral spine. *Radiographics* 1998;18:621-33.

Manchikanti L, Singh V, Cash KA, Pampati V, Datta S. Preliminary results of a randomized, equivalence trial of fluoroscopic caudal epidural injections in managing chronic low back pain: Part 3 - post surgery syndrome. *Pain Physician* 2008;11:817-31.

Andreula CF, Simonetti L, de Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Neuroradiol* 2003;24:996-1000.

Hernández-Guinea BD, Tenopala-Villegas S, Canseco-Aguilar CP, Torres-Huerta JC. Eficacia de la aplicación de ozono epidural y paravertebral a una concentración de 30 µgr/ml para el manejo del dolor crónico en pacientes con síndrome de cirugía fallida de espalda. *Rev Soc Esp Dolor* 2012;19:3- 10.

Riestra-Grijalva YM, Hernández-Santos JR, Tenopala-Villegas S, Canseco-Aguilar CP, Torres-Huerta JC. Eficacia de la aplicación de ozono epidural y paravertebral a una concentración de 50 µgr/ml en pacientes con dolor crónico secundario a síndrome postlaminectomía. *Rev Soc Esp Dolor* 2012;19:66-71.

Dosificación

En cuanto a la dosificación, se echan en falta protocolos estandarizados. La mayoría de los autores acoplan la cantidad de la mezcla gaseosa a la extensión del terreno a infiltrar o a la cavidad articular de la que se trate. Generalmente, las cantidades de gas oscilan entre los 5 y los 15 ml, a unas concentraciones de ozono que varían entre los 4 y los 30 µg/ml. El número de sesiones de infiltración suele ser de unas 10 o 12 (por lo general, dos por semana) cuando se trata de procesos inflamatorios crónicos del aparato locomotor, aunque en general las sesiones se suelen ajustar a la evolución concreta de cada caso. Con respecto a las discólisis, se suele asumir que un caso no responde al tratamiento cuando se han realizado un máximo de dos o tres intervenciones. Torres y colaboradores, tras haber empleado diferentes

concentraciones con el mismo protocolo clínico, observan mejorías más evidentes cuando infiltran el O₂ /O₃ intradiscal a 50 µg/ml en comparación a cuando usan concentraciones inferiores, a 30 y 40 µg/ml .

OZONOTERAPIA SISTÉMICA EN MEDICINA DEL DOLOR

Como se ha comentado, la ozonoterapia estaría indicada, como coadyuvante, en el tratamiento de las enfermedades que cursan con alteraciones del balance redox celular o de la oxigenación tisular. Desde este punto de vista, la ozonoterapia sistémica ayudaría al paciente con dolor crónico, ya que estudios preclínicos recientes han demostrado el papel de las especies reactivas del oxígeno (ERO) en la hiperalgesia, vía activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Gao y su equipo, en un modelo preclínico de dolor, tanto neuropático como inflamatorio, pudieron demostrar que las ERO a nivel del asta dorsal acompañaban al dolor, y que la administración sistémica de un agente neutralizador de las mismas reducía la hiperalgesia mediante el bloqueo de la fosforilación desde los NMDA. Posteriormente, el mismo grupo de investigación (induciendo hiperalgesia por capsaicina en ratas) pudo demostrar el papel del anión superóxido como responsable del procesamiento anormal de la señal dolorosa en el asta dorsal, sugiriendo el papel terapéutico de la superóxido dismutasa mitocondrial (SOD-2) en estos tipos de dolor. Pero, ciertamente, los niveles de evidencia científica en el tratamiento con ozonoterapia sistémica del dolor crónico son prácticamente inexistentes. A este respecto, solo se pueden recopilar algunas referencias de trabajos presentados a congresos. Teóricamente, el efecto beneficioso sobre pacientes inmunodeprimidos y la capacidad germicida del ozono lo harían útil, tanto en el tratamiento de la infección por herpes zóster como de la neuralgia posherpética. En este campo son varios los expertos que han ensayado tratamientos con ozono durante años, al parecer con resultados positivos. Generalmente se usa la ozonoterapia como coadyuvante a los tratamientos convencionales, bien vía sistémica o local (infiltraciones o aplicaciones de aceites y agua ozonizada), pero podemos pensar que los defectos de protocolización y comunicación relegan estos trabajos al nivel de una anécdota médica, de utilidad para incentivar el desarrollo de trabajos mejor diseñados. El ozono sistémico también se ha ensayado, de manera complementaria a las infiltraciones, en pacientes con artritis reumatoide.

Menéndez y colaboradores añadieron satisfactoriamente, a lo largo de 8 semanas, una serie de inyecciones intramusculares de oxígeno/ozono en 17 pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroideos. El mismo grupo de investigación en 2010 comparó las infiltraciones aisladas de O₂ /O₃ (3 ml a 10 µg/ml) con las infiltraciones más ozonoterapia sistémica rectal en dos grupos de pacientes con artritis reumatoide de la articulación temporomandibular; las mejorías, tanto en el

dolor, como en la función y en el estado de la cápsula articular, fueron estadísticamente significativas a favor de la terapia combinada. A este respecto, la ozonoterapia sistémica parece disminuir los niveles de interleukina 1 beta, directamente relacionados con la actividad de la enfermedad, mientras que la ozonoterapia intraarticular disminuiría los niveles de interleukina 8 dentro de la articulación, justificando el menor recuento de granulocitos y la mejoría clínica. Con respecto a la fibromialgia, esta es una “enfermedad del estrés” en la que subyace una alteración del balance de óxido- reducción celular, consecuencia de un aumento de la producción de radicales libres, una deficiencia de la capacidad antioxidante orgánica o de ambas circunstancias simultáneamente. Los hallazgos bioquímicos soportan esta realidad y la ozonoterapia sistémica ha sido propuesta como tratamiento. Hidalgo y colaboradores, en 1996, trataron con 10 sesiones de autohemoterapia a 21 pacientes con fibromialgia refractaria a un plan de tratamiento multidisciplinario, encontrando muy buena tolerabilidad y mejoría en el dolor y la fatiga, así como una disminución significativa en el uso de medicamentos para el dolor. Este mismo grupo ha administrado una dosis por vía rectal (200 ml de gas a 40 µg/ml) durante 24 sesiones a 36 pacientes con fibromialgia, recogiendo mejorías significativas en el FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire), en el estado anímico y en el componente físico del test de calidad de vida SF-12. El tratamiento fue muy bien tolerado, con meteorismo transitorio como efecto adverso más relevante.

Bibliografía

Menéndez F, Díaz G, Menéndez S. Ozonoterapia en la artritis reumatoidea. Revista CENIC Ciencias Biológicas 1989;20:144-51.

Méndez-Pérez I, Cerro-Montesino A, Cámara-Peña R, Martínez-Godine J, Menéndez-Cepero S. Ozonoterapia sistémica e intra-articular en la artritis de la articulación temporomandibular por artritis reumatoide. Revista CENIC. Ciencias Biológicas 2010;41:169-72.

Fahmy Z. Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis with and without ozone. Proceedings in 2nd International Symposium on Ozone Applications. Habana, Cuba 1997.

Eastgate JA, Symons JA, Wood NC, Grinlinton FM, di Giovine FS, Duff GW. Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. Lancet 1988;2:706-9.

Fahmy Z. Immunological effect of ozone (O₂/O₃) in rheumatic diseases. Proceedings of the Eleventh Ozone World Congress, Ozone in Medicine 1993; p M 2-1 to M 2-8.

Hidalgo-Tallón FJ. Fibromialgia. Un trastorno de estrés oxidativo. Rev Soc Esp Dolor 2012;2:95-100.

Borrelli E, Bocci V. A novel therapeutic option for chronic fatigue syndrome and fibromialgia. Rivista italiana di Ossigeno-Ozonoterapia 2002;1:149-53.

Hidalgo J, Calandre E, Rico Villademoros F, Delgado A, Entrena JM, Menéndez S. Interés del ozono sistémico en el tratamiento de la fibromialgia altamente refractaria. En 1ª Jornadas Internacionales de Oxígeno-Ozonoterapia Médica. Jerez de la Frontera, 2006.

Hidalgo-Tallón J, Vilchez JS, Menéndez-Cepero S, Rodríguez-López CM, Calandre EP. Ozone therapy as add-on treatment in fibromialgia management by rectal insufflation: An open label pilot study. Journal of Alternative and Complementary Medicine 2012;18:1-5.

ELABORACIÓN DE CREMAS ACEITES Y AGUA OZONIZADA

Cuando pensamos en las aplicaciones del ozono sobre la piel y las mucosas en forma local, aparece el uso de dos vehículos distintos: los acuoso (agua) o lipídico (aceites y cremas)

Cuando ozonizamos cremas o aceites el ozono rápidamente reacciona con los dobles enlaces de C-C presente en medio y producirá principalmente ozónidos y peróxidos, estos en contacto con el manto hidrolipídico de la piel se descompone en peróxido de hidrogeno y oxígeno singlete, compuestos capaces de continuar con la cascada de eventos y producir los efectos terapéuticos del ozono.

Recuerde que los ozónidos y peróxidos son inestables, descomponiéndose cuando aumenta la temperatura o al ser expuestos a la luz solar. Por ende, deben ser almacenados en frascos oscuros y mantenidos en frío.

En el caso del agua, el ozono no reacciona con ningún enlace de C-C, por lo que se encuentra disuelto. El ozono también disminuye su concentración a altas temperaturas por lo que debe ser elaborado con agua fría y conservado en el refrigerador.

Estos productos ozonizados aportan oxígeno a los tejidos, estimulando el metabolismo celular, la renovación celular, protegen contra los efectos de la contaminación ambiental y el exceso de radiación solar sobre la piel. Activan la reparación celular, previenen contra el acné, el herpes y otras infecciones.

Cremas Ozonizadas:

Calentar 100 gr de vaselina sólida hasta que se funda y mezclar con 1000 ml de aceite de coco, ozonizar durante 1 hora 120/100 ml tapado con toalla húmeda, luego fraccionar y guardar en frío a 2/8 °C.

Aceites ozonizados:

Aceite de coco, oliva o girasol ozonizar durante 20 min a 120/100 ml, tapar orificio de entrada con algodón con agua, fraccionar y refrigerar.

Agua ozonizada:

Las principales indicaciones del O₃W incluyen el control de infecciones locales: úlcera crural, úlceras de decúbito, micosis, infecciones micóticas, herpes simple y herpes zóster, quemaduras, también quemaduras sobre infectadas, lavado intraoperatorio, lesiones e infecciones oculares, cicatrices quirúrgicas (cicatrización: primaria o secundaria), edemas de origen traumático o bacteriano. Además, el O₃W también se aplica debido a sus efectos antiinflamatorios y analgésicos, así como a sus propiedades activadoras de tejidos en lesiones agudas y crónicas con y sin infección. El O₃W también se usa en forma de lavados intraoperatorios (desinfección), como desinfectante de las manos del cirujano, en medicina dental (incluida la desinfección de herramientas y agua), lavados en condiciones como la candidiasis y la enfermedad periodontal, en desinfección de conductos radiculares primarios y particularmente en cirugía oral. El O₃W también puede desempeñar un papel importante en el control de la contaminación de las líneas de agua de la unidad dental como un potente desinfectante. El O₃W además puede ser ingerido en casos de gastritis o carcinoma gástrico, o irrigado en la inflamación crónica intestinal o vesical.

Utilizar agua bidestilada fría y ozonizar mediante burbujeo durante 30 minutos a 120/100ml, luego fraccionar y refrigerar.

TIRAS REACTIVAS

MATERIAL Y EQUIPO EMPLEADOS

- Yoduro de Potasio, p.a –
- Agua destilada (proporción 4g cada 100 ml)
- Vaso de precipitación
- Varilla de vidrio
- Cucharita o espátula
- Balanza de precisión al 0,1 g
- Papel secante
- Toalla
- Guillotina o tijera
- Guantes de latex
- Recipiente de cierre hermético color ámbar

- Diluir 4 gr de Yoduro de Potasio en 100 ml de agua destilada
- Cortar tiras de papel secante con tijera o guillotina
- Embeber las tiras de papel secante en la dilución de yoduro de potasio.
- Retirar
- Cubrir con toalla y dejar secar por 3 días
- Almacenar en recipiente hermético de color ámbar.