

International Scientific
Committee of Ozone Therapy



Declaración
de Madrid sobre la
**OZONO
TERAPIA**

(3ª Edición)



22 de marzo de 2020

“Por la Unificación de Criterios en la Práctica de la Ozonoterapia”

DECLARACIÓN DE MADRID SOBRE LA OZONOTERAPIA

(3ª edición)

Documento oficial de ISCO3

EDICIÓN No. 01

FECHA DE PUBLICACIÓN: 4 de junio 2010

EDICIÓN No. 02

FECHA DE PUBLICACIÓN: 12 de junio 2015. 2a. reimpresión: 6 de febrero 2017

EDICIÓN No. 03

FECHA DE PUBLICACIÓN: 19 de mayo 2020

Copyright (©) 2010, 2015, 2020.

ISCO3 (International Scientific Committee of Ozone Therapy).

Avenida Juan Andrés 60, local 1 bajo, 28035, Madrid (España).

Todos los derechos reservados.

www.isco3.org

info@isco3.org

Tel. +34 91 351 51 75 / +34 669 685 429

ISBN: 978-84-09-20009-2

Depósito legal: M-11428-2020

Idioma original: Inglés

Revisores del texto inglés

Adriana Schwartz, MD.

Gregorio Martínez Sánchez, Farmaceuta. PhD. *Cum Laude*.

Roberto Quintero, Abogado.

Revisores de estilo en inglés

Wayne McCarthy y otros miembros de ISCO3.

Traductores del inglés al castellano: Gregorio Martínez Sánchez. Ana Gutiérrez Gossweiler (adenda odontología). Mercedes Hernández y Miriam Portero Fuentes (adenda veterinaria).

La única versión oficial de la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia (ISCO3, 3ª. ed., edición, 2020) es la publicada en inglés.

Diseño gráfico: Clara Barrachina.

Apoyo secretarial: Olga Moreno.

Diseño e impresión: Grafox Imprenta, S.L. (España)

Declaración de Madrid sobre la OZONO TERAPIA

(3ª ed., 2020)

“Por la Unificación de Criterios en la Práctica de la Ozonoterapia”

Documento oficial de ISCO3

1ª edición: Aprobada en el “Encuentro Internacional de Escuelas de Ozonoterapia”, celebrado en la Real Academia Nacional de Medicina de España en Madrid el **4 de junio de 2010**, bajo los auspicios de AEPROMO (Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia).

2ª edición con las actualizaciones y adenda de odontología: Aprobada por ISCO3 el 10 de mayo, 2015 y oficialmente presentada en el “Encuentro Internacional de la Declaración de Madrid sobre Ozonoterapia (2ª ed.)”, celebrado en la Real Academia Nacional de Medicina de España en Madrid el **12 de junio de 2015**, bajo los auspicios de ISCO3 (Comité Científico Internacional de Ozonoterapia) y el apoyo administrativo y logístico de AEPROMO.

3ª edición con las actualizaciones y adendas de Odontología y Medicina Veterinaria: Aprobado por ISCO3 el **22 de marzo de 2020**.

Sugerencia sobre cómo citar este documento

ISCO3 (2020) Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia, 3ª ed. Madrid. www.isco3.org. International Scientific Committee of Ozone Therapy.





DECLARACIÓN DE MADRID SOBRE LA OZONOTERAPIA 3ª EDICIÓN, 2020 Documento oficial de ISCO3

Autores de la Declaración (miembros de ISCO3)

1. Adriana Schwartz, M.D.
2. Gregorio Sánchez Martínez, farmacéuta, Dr. Ph.D. *Cum Laude*.
3. Fadi Sabbah. Odontólogo. Adenda A. Aplicaciones del Ozono en Odontología.
4. Mercedes Hernández Avilés. Veterinaria. Adenda B. Aplicaciones del Ozono en Medicina Veterinaria.

La Declaración fue aprobada por los miembros de ISCO3 el 22 de marzo el 2020.

Carmen Elena Acevedo, MD.

Froylán Alvarado Güémez, MD.

Dario Apuzzo, MD.

Robert Banner, MD.

Mauricio Carreño Peñaranda, MD.

Jaime Ulises Cachay Agurto, MD.

Francisco Ferreira Ubiratan de Campos, Odontólogo

Bernardino Clavo, MD., Ph.D. *Cum Laude*.

Valerie Davis, MD.

Michael K. Gossweiler, Odontólogo.

Ana Gutiérrez Gossweiler, Odontóloga.

Mercedes Hernández Avilés, Veterinaria.

Suzanne Humphries, MD.

Gerardo Sánchez Ibáñez, Veterinario.

Heinz Konrad, MD.

Víctor Leonel Llacsá Saravia, MD.

Kevin Logan, MD.

Gregorio Sánchez Martínez, Farmacéuta, Ph.D. *Cum Laude*.

Wayne McCarthy, N.D.

Miguel Ángel Montoya Díaz, MD., Ph.D.

Carlos Goes Nogales, Odontólogo. Ph.D.

Sergey Peretyagin, MD.

Miriam Portero Fuentes, Veterinaria. Ph.D. *Cum Laude*.

Fadi Sabbah, Odontólogo.

Adriana Schwartz, MD.

Magda Siqueira, Odontóloga.

Roberto Siqueira, Veterinario.

Roberto Quintero, Abogado. Dr. Ciencias Políticas. Experto en Relaciones Internacionales. Asesor legal del ISCO3 (No miembro del ISCO3).



El proceso de actualización de la tercera edición de la Declaración de Madrid tomó casi un año. Desde julio de 2019 ISCO3 emitió varios llamados internacionales solicitando a los ozonoterapeutas de diferentes partes del mundo el envío de sus propuestas y sugerencias para la actualización de la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia. El último día para recibir propuestas fue el 30 de noviembre de 2019. Sobre la base de las propuestas recibidas, los autores escribieron diferentes borradores hasta lograr un acuerdo sobre el texto. A continuación, se sometió a discusión entre los miembros de ISCO3. Después de un intenso intercambio de comentarios, sugerencias y revisiones, los 27 miembros de ISCO3 aprobaron por unanimidad la 3ª ed. de la Declaración el 22 de marzo de 2020, convirtiéndose en un documento oficial del comité.

ISCO3 quiere dar las gracias a todos los que participaron y/o apoyaron al comité en los enormes esfuerzos realizados para la actualización de la Declaración.

¿QUIÉN ES ISCO3?

ISCO3 es una asociación sin ánimo de lucro fundada en 2010 y sus actividades se rigen por la legislación española.

ISCO3 es una entidad médico-científica independiente de las asociaciones o federaciones de ozonoterapia nacionales e internacionales; y de empresas comerciales. En consecuencia, sus veintisiete miembros no representan a ninguna de las asociaciones de ozonoterapia nacionales o internacionales, o a empresas comerciales. Sus miembros actúan dentro de ISCO3 de manera independiente.

ISCO3 fue creado con la clara intención de convertirse en una autoridad científica internacional debido a la composición de sus miembros; y que sus recomendaciones puedan convertirse en una fuente de referencia a todos los que practican esta terapia médica.

Los miembros son elegidos cada cinco años. ISCO3 emitió un llamado internacional a principios de julio de 2019 invitando a profesionales de la salud de cualquier lugar del mundo, directamente relacionados con la práctica de la ozonoterapia, a que postularan. El plazo fijado fue el 31 de octubre de 2019. Sobre la base de las solicitudes recibidas, fueron elegidos los miembros actuales para integrar el comité para el periodo de cinco años que comenzó el 1 de enero de 2020 y finalizará el 31 de diciembre de 2024. Los nuevos miembros eligieron a los integrantes de la Junta Directiva constituida por el presidente, el vicepresidente, y la Secretaria Científica.

Objetivos principales de ISCO3

Determinar los méritos científicos y médicos de cada aplicación particular del ozono, así como establecer un código de buenas prácticas, con el fin de crear una práctica estándar y evitar la posibilidad de *mala praxis*.

Estandarizar cada aplicación del ozono sobre la base de la evidencia científica.

Para lograr estos objetivos ISCO3 cuenta con las tres herramientas siguientes:



- La aprobación y publicación de la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia. Primera edición en 2010, y dos actualizaciones en 2015 y 2020.
- La aprobación y publicación de diferentes artículos sobre temas relacionados con la ozonoterapia.
- La *Biblioteca Internacional de Ozonoterapia de ISCO3*,³ que contiene todos los artículos publicados sobre ozonoterapia. Es de libre acceso en línea y se actualiza frecuentemente.

DESCARGO DE RESPONSABILIDAD

Los documentos de ISCO3 (incluyendo la Declaración de Madrid sobre la ozonoterapia) son recomendaciones y sirven de orientación y referencia para todos los que practican la ozonoterapia. No son de obligatorio cumplimiento. Corresponde a cada ozonoterapeuta utilizar su propio juicio clínico en la aplicación de las recomendaciones emitidas por ISCO3.

Todas las publicaciones técnicas de ISCO3 están bajo el nombre de ISCO3. Éstas incluyen las guías de procedimiento, los procedimientos de seguridad y otros informes técnicos. El contenido de estas publicaciones, se obtiene de fuentes confiables, sobre la base de la información técnica, los trabajos de investigación publicados, de la experiencia de los miembros de ISCO3 y de otros expertos, en la fecha de su aprobación.

ISCO3 no garantiza resultados y no asume responsabilidad alguna en relación con las referencias para el uso de la información o sugerencias contenidas en las publicaciones de ISCO3.

ISCO3 no tiene control alguno en cuanto a la eficacia, implementación, uso adecuado o el uso indebido de cualquier información o sugerencia contenida en las publicaciones de ISCO3 por cualquier persona o entidad (incluyendo los miembros de ISCO3). En consecuencia ISCO3 no asume ninguna responsabilidad en estos puntos.

Las publicaciones de ISCO3 están sujetas a revisión periódica y se aconseja a los usuarios consultar la última edición.



DECLARACIÓN DE MADRID SOBRE LA OZONOTERAPIA 3ª ed., 2020. Documento oficial de ISCO3

Considerando que desde el descubrimiento del ozono por el médico neerlandés Martinus van Marum en 1781 y su síntesis por el químico alemán Christian Friedrich Schönbein en 1840, su uso médico ha aumentado en diferentes partes del mundo entre los profesionales de la salud y se está mostrando más interés en sus beneficios y mecanismo de acción. En consecuencia, con el aumento en el número de médicos que utilizan el ozono en todo el mundo, el número de pacientes que reciben sus beneficios se ha incrementado. Aunque se han hecho grandes esfuerzos y avances desde la aprobación de la primera edición de la Declaración en 2010, la consolidación de la ozonoterapia no ha sido un camino fácil. Se encuentra aún resistencia al reconocimiento del ozono médico dentro de la comunidad médica y en el ámbito jurídico, lo cual requerirá esfuerzos más coordinados.

Recordando que las investigaciones preclínica y clínica sobre el uso de la ozonoterapia se han llevado a cabo en diferentes países, con un considerable rigor científico, y se han obtenido resultados que avalan su práctica utilizando protocolos médicos estandarizados.

Teniendo en cuenta que los estudios preclínicos, genotóxicos, toxicológicos y clínicos llevados a cabo, prueban la aplicación segura y el carácter generalmente inocuo de esta terapia médica en un rango amplio de dosis. Para más detalles consultar el documento oficial de ISCO3: *Ozone Therapy and its Scientific Foundations*.¹

Destacando que la investigación y la experiencia clínica con el ozono médico están progresando a pesar de varios obstáculos. Sin embargo, el principal y permanente desafío para los investigadores y para las asociaciones de ozonoterapia es la falta de accesibilidad a los recursos financieros adecuados que son esenciales para llevar a cabo la investigación científica necesaria.

Afirmando que es absolutamente necesario el trabajo con objetivos específicos, y de una manera unificada para asegurar una práctica de gran precisión con protocolos clínicos seguros y estandarizados.

Reconociendo que hay una variabilidad en los métodos de aplicación y que la comunidad médica desea estandarizarlos. Que ya se han realizado progresos, pero es necesario continuar con el desarrollo de las definiciones médicas de los procedimientos y elaboración de los protocolos que determinen un mejor empleo, así como un código de buenas prácticas, con el fin de superar de manera más eficiente las posibilidades de *mala praxis*.

Acogiendo con gran satisfacción que la práctica de la ozonoterapia se haya regularizado hasta el momento en los siguientes 13 países: Grecia: 1991 y 2014. Ucrania: 2001 y 2014. Italia en las regiones de Lombardía (2003), Emilia-Romaña (2007) y Las Marcas (2009); además de las decisiones judiciales favorables del Tribunal Administrativo de Lazio (1996 y 2003). China: 2005. Rusia: 2005 y 2007. España: Entre los años 2007 y 2012 por medio de Directivas emitidas en 15 comunidades autónomas; y que la ozonoterapia se utilice en 20 unidades de dolor de la salud pública del estado.⁵ Cuba: 2009 y 2015. Sultanato de Omán: 2010. Emirato de Dubái de los



Emiratos Árabes Unidos: 2011. Portugal: 2013 a 2018. Turquía: 2014. Brasil: Odontología en 2015; y Medicina en el sector de salud pública en 2018. México: en el estado de Nueva León (2018). Importantes esfuerzos están siendo desplegados en otros países hacia la regularización. Por lo tanto, es probable que otros países puedan seguir este camino. Más detalles se pueden encontrar en el documento oficial ISCO3: *Ozonoterapia y legislación - Análisis para su Regularization*.²

Teniendo en cuenta que el Comité Científico Internacional de Ozonoterapia (ISCO3), depositario de la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia y organismo autor y responsable de su actualización, invitó a los ozonoterapeutas de todo el mundo a enviar sus propuestas para actualizarla y mejorarla. ISCO3 recibió un gran número de propuestas y en base a éstas y las contribuciones internas y las modificaciones proporcionadas por los miembros del comité, ISCO3 aprobó la tercera edición el 22 de marzo de 2020. A través de este proceso de actualización y de trabajo conjunto, la comunidad médica internacional del ozono tuvo la oportunidad de participar en un intercambio científico serio con el objetivo de contar con un documento mundial para aplicar a la atención al paciente y mejorar los resultados clínicos de los profesionales de la salud.

Considerando que la versión actualizada y mejorada de la tercera edición de la Declaración refleja los avances en el campo de la terapia del ozono, que proporciona herramientas para su aplicación adecuada a los pacientes y que refleja una gran unanimidad entre la comunidad de ozonoterapeutas alrededor del mundo.

**El Comité Científico Internacional de Ozonoterapia (ISCO3)
ha adoptado las siguientes
CONCLUSIONES**

Primero. Aprobar los “**Rangos Terapéuticos para la utilización del Ozono**” y los dos adendas que se detallan en el anexo de la presente Declaración.

Segundo. Incrementar el intercambio de conocimientos, investigaciones y experiencias tanto positivas como negativas que ocurran en el mundo de la ozonoterapia, que permitan profundizar en las enormes ventajas que esta terapia tiene. Estimular la publicación de los resultados de las investigaciones en revistas médicas especializadas. Incentivar el estudio de los antecedentes científicos recogidos en los artículos que se archivan en la *Biblioteca Internacional de Ozonoterapia de ISCO3* de acceso libre y en línea.³

Tercero. Animar a los investigadores de la salud para que incrementen sus esfuerzos creativos para que la ozonoterapia continúe demostrando sus beneficios terapéuticos con seguridad y efectividad bajo el desarrollo de ensayos clínicos controlados.

Cuarto. Continuar la elaboración de Procedimientos Normalizados de Operaciones (PNO) de acuerdo con las buenas prácticas clínicas para cada procedimiento, sobre la base de los nuevos conocimientos, con el objetivo de incrementar elevar la calidad y realizando diversos tratamientos homogéneos.

Quinto. Hacer esfuerzos sistemáticos para que cada congreso/encuentro científico que se organice, adopte conclusiones que reflejen los avances obtenidos y establezca objetivos



alcanzables y realistas; compartir las conclusiones y los objetivos para estimular y fomentar la investigación y la profundización en el conocimiento de la ozonoterapia. Trabajar para la armonización y unificación de criterios a nivel científico internacional.

Sexto. Animar a las diferentes asociaciones para que trabajen en sus respectivos países para que la ozonoterapia donde no esté regularizada lo sea y goce por tanto de un estatus legal.

Séptimo. Animar para que se publiquen libros de texto, se organicen sistemáticamente cursos teóricos y prácticos sobre la ozonoterapia, con el fin de normalizar la práctica de la ozonoterapia sobre la base de la evidencia científica. Esta práctica formativa se traducirá en la prestación de una atención médica más eficiente que beneficiará a los pacientes y mejorará los resultados.

Octavo. Estimular a que los cursos de formación sobre ozonoterapia sigan las directrices y normas emitidas por organizaciones internacionales competentes como ISCO3.⁴

**El Comité Científico Internacional de Ozonoterapia (ISCO3)
ha adoptado la siguiente
RECOMENDACIÓN**

Que los “*Rangos Terapéuticos para la Utilización del Ozono*” y los dos adendas que se detallan en el anexo de esta “Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia (3ª ed., 2020), sirvan de referencia a los ozonoterapeutas para que apliquen las dosis seguras y eficaces de ozono y reduzcan al mínimo los eventos adversos.

Estos “*Rangos Terapéuticos para la utilización del Ozono*” y sus dos adendas constituyen el resumen de las investigaciones científicas de diversos países y son el resultado de muchos años de práctica experimental y clínica.



AGRADECIMIENTOS

El Comité Científico Internacional de Ozonoterapia (ISCO3)

Expresa su más profundo reconocimiento y agradecimiento al **Dr. Velio Bocci** (fallecido en 2019) y al **Dr. Nabil Masouff** (fallecido en 2015) por las significativas e importantes contribuciones que realizaron a favor de la ozonoterapia, en los campos investigativo, docente, divulgativo y de atención al paciente, hasta el punto que en la historia de la ozonoterapia deben ser considerados entre sus más importantes pioneros.

Expresa su más sincero agradecimiento y reconocimiento a la **Dra. Adriana Schwartz** por su gran visión en la detección de la necesidad de elaborar un documento que unificara criterios, y por la iniciativa de escribir en el marco de un consenso internacional la primera Declaración de Madrid en el año 2010. La Dra. Adriana Schwartz, a través de su dedicación y compromiso, ha continuado liderando el proceso de la actualización de la segunda y tercera ediciones de la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia junto con el **Dr. Gregorio Martínez Sánchez**.

Expresa su sincero agradecimiento a los miembros de **AEPROMO (Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia)** por su apoyo administrativo, organizativo y logístico en todas las etapas necesarias para la publicación de la tercera edición de la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia.

Referencias

1. ISCO3. Ozone Therapy and its Scientific Foundations. <http://www.isco3.org/>. 2012.<http://www.isco3.org/>. Consultado el 13/08/2019.
2. ISCO3. Ozonoterapia y legislación - Roberto Quintero, ISCO3 asesor legal; y Adriana Schwartz, secretaria científica ISCO3. 66 páginas. Aprobado por ISCO3 el 18 de noviembre de 2012. 2ª edición actualizada y ampliada de 20 de mayo de 2015. <https://isco3.org/officialdocs/#5> Consultado el 16/01/2020.
3. ISCO3. La ozonoterapia en todo el mundo (O_{3x}) Datos de referencia. https://www.zotero.org/groups/isco3_ozone/items. Consultado el 03/11/2020.
4. ISCO3. ISCO3. Recomendaciones Metodológicas para la Formación Profesional en Ozonoterapia. Instrucciones de metodología de aprendizaje y perfección en la ozonoterapia para los médicos. www.isco3.org. 2015. Consultado el 11/03/2020.
5. Posicionamiento de la Sociedad Española del Dolor [SED] frente a la Ozonoterapia en el Tratamiento del Dolor. Diciembre 2018. Anexo 1: Hospitales públicos en los que hay constancia del uso de la ozonoterapia.

Declaración
de Madrid sobre la
**OZONO
TERAPIA**

(3^a ed., 2020)

“Por la Unificación de Criterios en la Práctica de la Ozonoterapia”

Documento oficial de ISCO3



ANEXO Y DOS ADENDAS DE LA DECLARACIÓN DE MADRID SOBRE LA OZONOTERAPIA (3ª ed.) QUE SON PARTE INTEGRAL DE LA MISMA

Aprobado por
El Comité Científico Internacional de Ozonoterapia (ISCO3)
el 22 de marzo de 2020

Índice RANGOS TERAPÉUTICOS PARA EL USO DEL OZONO

1. BASES TERAPÉUTICAS	15
2. OZONOTERAPIA (O₃) PRINCIPIOS BÁSICOS	21
2.1 Contraindicaciones	21
2.2 Advertencia	21
2.3 Interacciones con Ozono	22
2.4 Efectos Adversos	22
2.4.1 Grado 1 Medio.....	23
2.4.2 Grado 2 Moderado	23
2.4.3 Grado 3 Severo.....	23
2.4.4 Grado 4	24
2.4.5 Grado 5.....	24
2.5 Toxicidad	24
2.6 Dosificaciones en Pediatría a través de la Insuflación Rectal	25
3. PRINCIPALES RUTAS DE APLICACIÓN	25
3.1 Vías Sistémicas de Aplicación Recomendadas	25
3.1.1 Autohemoterapia Mayor (MAH)	26
3.1.2 Autohemoterapia Menor (MiAH).....	27
3.1.3 Solución Salina Ozonizada (O ₃ SS).....	27
3.1.4 Oxigenación-Ozonización Extracorpórea de la Sangre (EBOO)	29
3.1.5 Insuflación Rectal	30
3.1.6 Insuflación Vaginal	31
3.2 Rutas de Aplicación Recomendadas con Efecto Local	31
3.2.1 Inyección Intramuscular, Paravertebral e Intraarticular	31
3.2.2 Inyección Intramuscular Paravertebral	31
3.2.3 Hernias	32



3.2.4 Tratamiento Intradiscal	32
3.2.5 Infiltración Sacro Hiato/Transluminal Peridural	33
3.2.6 Infiltración Intraforaminal	33
3.2.7 Tratamiento Intraarticular.....	33
3.2.8 Técnica del Guante (Técnica Subcutánea).....	33
3.2.9 Gasificación en Bolsa de Plástico	34
3.2.10 Aplicación Subcutánea (Mesoterapia)	34
3.2.11 Ozono en Ventosas	34
3.2.12 Insuflación en Fístulas	34
3.2.13 Oftalmología.....	34
3.2.14 Insuflación Vesicouretral	35
3.2.15 Intraprostática.....	35
3.2.16 Ruta Ótica.....	35
3.2.17 Infiltración Intratonsilar	36
3.2.18 Microdosis de Ozono en Puntos Gatillo y de Acupuntura	36
3.2.19 Aplicación Tópica de Agua, Aceite y Cremas Ozonizadas.....	36
3.2.20 Exposición Cuasi Total del Cuerpo en Saunas de Ozono	37
3.3 Vías de Aplicación No Recomendadas por no Ser Seguras	39
3.3.1 Inyección Intravenosa Directa de Ozono (DIV)	39
3.3.2 Inyección Intraarterial.....	39
3.4 Ruta de Administración PROHIBIDA	40
3.5 Rutas de Aplicación que No Han Recibido Total Consenso	40
3.5.1 Inyección de Agua Ozonizada	40
3.5.2 Inyección de Solución de Glucosa Ozonizada.....	40
3.5.3 Método Multipasos Hiperbárico (HBO3)	40
3.5.4 Ozono Intraperitoneal	40
4. PATOLOGÍAS MÁS APROPIADAS PARA SER TRATADAS CON OZONOTERAPIA	41
4.1. Enfermedades en el nivel A	42
4.2. Enfermedades en el Nivel B	42
4.3 Enfermedades en el Nivel C	44
5. BASES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO	45
5.1 Requisitos Esenciales	47
5.2. Reglas Básicas para la Realizar la Formación en Ozonoterapia	47
Referencias.....	48
ADENDA A. APLICACIONES DEL OZONO EN ODONTOLOGÍA	69
ADENDA B. APLICACIONES DEL OZONO EN VETERINARIA MÉDICA.....	91



SIGLAS (estas mismas siglas se usan en todas las traducciones de la Declaración del inglés a otros idiomas)

ACD-A: Anticoagulante citrato dextrosa Solución A
ACE: Enzima convertidora de angiotensina
ADL: Actividad de la Vida Diaria
AE: Efectos adversos
AMP: 5'-monofosfato de adenosina
AMPK: AMP- proteína quinasa activada
BW: Peso Corporal
CBV: Volumen de sangre circulante
CE: Comunidad Europea
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
CT: Tomografía computarizada
DIV: Inyección intravenosa directa de ozono
DOAC: Anticoagulantes orales directos
DPG: 2,3-difosfoglicerato
EBOO: Oxigenación-ozonización de la sangre extracorpórea
EBM: Medicina basada en la evidencia
ESA: Agentes estimulantes de la eritropoyesis
UE: Unión Europea
FDA: Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU.
FIO: Federación Italiana de Ozonoterapia
G6PD: Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
GED: Dispositivo de intercambio de gas
HBO3: Método hiperbárico múltiples pases
VIH-SIDA: Virus de Inmunodeficiencia Humana y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
HNE: 4-hidroxi-2,3-transnonenal
INR: International Normalized Ratio
IO3A: Asociación Internacional del Ozono
IP: Intraperitoneal
MAH: Autohemoterapia mayor
MiAH: Autohemoterapia menor
MOG: Generador de ozono médico
NOAC: Nuevos anticoagulantes orales
NIH: Instituto Nacional de Salud (EE.UU.)
O₃/O₂: Ozono médico
O₃SS: Solución salina ozonizada
O_{3x}: Ozonoterapia
PTFE: Politetrafluoroetileno
PV: Valor de Peróxido
PVDF: Difluoruro Polivinilidieno
RIO₃: Insuflación rectal de ozono
ROS: Especies reactivas del oxígeno
SH: Grupo sulfhidrilo
μg/NmL: Microgramos / mililitro normalizados (unidad de concentración de ozono)
USP: Farmacopea de Estados Unidos
UV: Ultra Violeta
VTD: Enfermedad tromboembólica venosa

1. BASES TERAPÉUTICAS

La ozonoterapia (O_{3x}) es un tratamiento médico complementario que utiliza una mezcla de oxígeno-ozono (95%-99,95% de oxígeno y 0,05%-5% de ozono), generada por un equipo dispositivo médico certificado,¹ como agente terapéutico y un protocolo médico definido para tratar una amplia gama de enfermedades. Dependiendo de la ruta de aplicación, el ozono puede actuar por 1) la oxidación directa o 2) por una vía indirecta: La respuesta depende de la modulación de los mecanismos de transducción nucleares y de señales tales como Nrf2-NFκB y la síntesis de proteínas.²⁻⁴ Como resultado, el concepto de la dosis en la ozonoterapia se basa en su respuesta hormética, y esto es crucial para gestionar el equilibrio entre la respuesta proinflamatoria/antinflamatoria. Actualmente (mayo/2020) en la base de datos Medline (PubMed) hay 3329 documentos relacionados con la ozonoterapia de los cuales 251 son ensayos clínicos, 169 ensayos controlados aleatorios, 24 de revisión sistemática y 18 estudios de meta-análisis, que apoyan el uso del ozono en la medicina. Además, en ClinicalTrials.gov (base de datos de los estudios clínicos en los Institutos Nacionales de Salud de EEUU) hay 37 estudios registrados para *ozonoterapia*.⁵

La Ozonoterapia es una terapia complementaria, no una terapia alternativa. La ozonoterapia es un tratamiento complementario y debe realizarse *junto con* y no *en lugar* de la medicina alopática. Entender la diferencia entre *complementaria* y *alternativa* es importante para el ozonoterapeuta. La aplicación de la ozonoterapia complementa otros tratamientos alopáticos tales como intervenciones farmacológicas y procedimientos quirúrgicos y no los reemplaza como una alternativa.

El Centro Nacional de EE.UU. para la Medicina Complementaria e Integrativa (NCCIH por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional de Salud (NIH por sus siglas en inglés) establece claramente la diferencia entre la medicina complementaria y alternativa. “Al describir estos enfoques, la gente suele usar indistintamente *alternativa* y *complementaria*, pero los dos términos se refieren a conceptos diferentes: Si se usa una práctica no convencional **junto con** la medicina convencional, se considera *complementaria*. Si una práctica no convencional se utiliza **en lugar de** la medicina convencional, se considera *alternativa*”.⁶

El Instituto Nacional del Cáncer y el Instituto Nacional de Salud también especifica la diferencia. *Medicina alternativa*: “Los tratamientos que se utilizan en lugar de los tratamientos estándares (...) Por ejemplo, una dieta especial puede ser utilizada en lugar de medicamentos contra el cáncer como tratamiento para el cáncer”.⁷ *Medicina complementaria*: “Los tratamientos que se usan junto con los tratamientos estándares, pero no se consideran estándar (...) Por ejemplo, la acupuntura puede ser utilizada con ciertos medicamentos para ayudar a disminuir el dolor del cáncer o náuseas y vómitos”.⁸

El Parlamento Europeo se ha interesado en que la Unión Europea adopte una legislación en materia de medicinas no convencionales y también establece la diferencia entre las medicinas complementarias y alternativas: “considerando que puede calificarse de *alternativo* un tratamiento médico o quirúrgico que puede aplicarse en lugar de otro, y de *complementario* el tratamiento aplicado como suplemento de otro” (letra D), y sobre la base de esta importante diferencia, “3. [El Parlamento Europeo] pide a la Comisión que, con motivo del desarrollo de

la legislación europea sobre las medicinas no convencionales, establezca una distinción clara entre las medicinas no convencionales de carácter *complementario* y las denominadas medicinas *alternativas*, a saber, las que pretenden sustituir a la medicina convencional”.⁹

La ozonoterapia tiene que ser practicada como un tratamiento complementario, adyuvante o paliativo para diversas enfermedades. La ozonoterapia es parte de las técnicas de las nuevas tecnologías que complementan y facilitan los tratamientos convencionales. Es una herramienta más en el arsenal médico.

Ozonoterapeuta. El médico que practica esta terapia se llama ozonoterapeuta. La palabra terapeuta viene del griego (*therapeutes*) compuesto por el verbo *therapeuein* que significa cuidar, atender, aliviar. De ahí la palabra terapia que se refiere a la persona que se dedica a la curación de enfermedades, en este caso con la mezcla de oxígeno-ozono.

Los profesionales deben limitar su práctica al campo de su competencia. Esto significa que los médicos tienen que estar a cargo del tratamiento médico humano o ensayos clínicos; odontólogos tienen que tratar las enfermedades y afecciones de la cavidad oral; veterinarios tienen que tratar las enfermedades, trastornos y lesiones en animales no humanos. Los bioquímicos, farmacéuticos, biólogos participarán en la investigación molecular, preclínica y clínica. En el caso de la investigación clínica, la interacción directa con los pacientes será responsabilidad de un médico. Las enfermeras y los técnicos actuarán de acuerdo con las instrucciones del médico correspondiente. La ozonoterapia es un acto médico y tiene que ser realizado por un médico.

Generador de ozono médico (MOG por sus siglas en inglés). Dentro de la Unión Europea los generadores de ozono son productos sanitarios incluidos en la clase IIb. La Directiva 93/42/CEE del Consejo considera “que los productos sanitarios deben ir provistos, como norma general, del marchio CE que materializa su conformidad con las disposiciones de la presente Directiva y les permite circular libremente en la Comunidad y utilizarse con arreglo a su finalidad prevista”.

Como consecuencia de ello, es muy recomendable que el comprador verifique la “declaración de conformidad CE”. En otros países es muy útil que el comprador verifique primero si el generador de ozono tiene autorización emitida por la institución gubernamental que se ocupa de la certificación de los dispositivos médicos. Para más detalles, véase *Guidelines and Recommendations for Medical Professionals Planning to Acquire a Medical Ozone Generator*. Madrid, 2019. International Scientific Committee of Ozone Therapy.¹⁰

El MOG debe producir ozono a partir exclusivamente de grado médico, al menos 99,5% de oxígeno puro, procedente de un recipiente de calidad médica certificada, por ejemplo, un cilindro de alta presión. El oxígeno para fines industriales no califica para uso médico, debido a los requisitos de higiene, velocidad de llenado, la humedad interna de la botella y la esterilidad de estos cilindros son diferentes a las de uso médico. Las máquinas que utilizan aire ambiental, incluyendo concentradores de oxígeno, no son aptas para la ozonoterapia, ya que pueden producir sustancias diferentes al ozono.

El MOG debe permitir que las mediciones de las concentraciones de ozono sean precisas (1 $\mu\text{g}/\text{NmL}$ -80 $\mu\text{g}/\text{NmL}$), y debe generar una mezcla de oxígeno-ozono homogénea. La concentración

se expresa en $\mu\text{g}/\text{NmL}$ y deben tener un margen de error igual o mejor que $\pm 10\%$. No pueden estar presentes otras sustancias además de O_2 y O_3 en la mezcla de gas producido.

El oxígeno de grado médico (O_2) debe ajustarse a la norma de calidad de la Farmacopea local. Si la Farmacopea local no está disponible, la Farmacopea de referencia debe ser: Farmacopea Europea,¹¹ Farmacopea de Estados Unidos,¹² Farmacopea japonesa¹³ o la regulación de Rusia GOST 5583-78 (gases industriales y médicos, oxígeno).¹⁴

De acuerdo con estas farmacopeas,¹³ el generador de ozono médico (MOG) debe ser capaz de generar una mezcla homogénea de oxígeno-ozono terapéutico con un intervalo de concentraciones de ozono entre $1 \mu\text{g}/\text{NmL}$ y $80 \mu\text{g}/\text{NmL}$. No debe haber otras sustancias además de O_2 (oxígeno de calidad médica) y O_3 (ozono) en la mezcla de gas producido. Para asegurar la exactitud de la concentración de ozono, la calibración de la MOG debe hacerse con regularidad, una vez al año.

Concentraciones. La medida de la concentración de gas ozono debe ser compensada según la temperatura y la presión. La presión de 1 atm (760 mmHg, 1,10325 bar, y la temperatura de 0°C ; 273.15 K) deben ser tomadas como el estándar. Dichas condiciones deben ser referidas como “Condiciones Estándar Internacionales” y la unidad como “concentración de ozono normalizado” preferiblemente expresada como $\mu\text{g}/\text{NmL}$.¹ Esta es la única unidad reconocida por la Asociación Internacional del Ozono (IO3A).¹⁵ La concentración expresada en $\mu\text{g}/\text{NmL}$ debe tener un margen de error igual o mejor que $\pm 10\%$.

Relación dosis-efecto. Las indicaciones terapéuticas del ozono se basan en el conocimiento de que dosis fisiológicas bajas de ozono pueden desempeñar un papel importantes en la célula.^{16,17} La relación dosis/efecto para el ozono es hormética.¹⁸ La respuesta hormética del ozono no es una hipótesis, es un hecho demostrado experimental y clínicamente.^{3,4} La interacción de los mediadores del ozono (principalmente H_2O_2 y 4-hidroxi-2,3-transnonenal, HNE) con el factor nuclear y la consiguiente inducción de una respuesta terapéutica está ahora bien establecida mediante datos científicos.^{2,3,19} Las dosis bajas de ozono son capaces de modular las vías bioquímicas a través de un mecanismo redox molecular: Nrf2/Keap1 y NF-kB/IkB actuando como una respuesta adaptativa. De esa manera, las dosis bajas estimulan las vías celulares de protección y de transcripción nuclear sin alterar la viabilidad celular;¹⁶ en las dosis altas, al contrario, el ozono puede ser genotóxico.^{18,20-22}

El uso de dosis en la ozonoterapia en rangos no apropiados puede causar efectos secundarios graves, que van desde la necrosis tisular^{18,20} hasta una inducción potencial de cáncer que puede desarrollarse durante la exposición crónica a ozono o debido a la alta dosis de exposición.²¹

A nivel molecular, se han descrito diferentes mecanismos de acción para apoyar la evidencia clínica de la ozonoterapia.²¹ Los datos que se resumen en este documento se basan en más de 3000 trabajos científicos y libros que figuran en la *Biblioteca Internacional de Ozonoterapia de ISCO3*, virtual y de acceso libre.²³

Hay concentraciones terapéuticas, no eficaces y tóxicas de ozono. Se ha demostrado que las concentraciones entre $10 \mu\text{g}/\text{NmL}$ o $50 \mu\text{g}/\text{NmL}$ y aún más pequeñas, tienen efectos terapéuticos con un margen de seguridad amplio. Por lo tanto, se acepta que la dosis terapéutica de ozono

para el **tratamiento sistémico** [auto hemoterapia mayor (MAH), solución salina ozonizada (O_3SS), insuflación rectal (RIO_3), Vaginal, etc.], oscila entre una dosis total de ozono de (5,0-6,0) mg por tratamiento y concentraciones que van de $10 \mu g/NmL$ a $50 \mu g/NmL$, son seguras y eficaces.²²

La dosis total de ozono es equivalente al volumen de gas (mL) multiplicado por la concentración de ozono ($\mu g/NmL$) (dosis = Volumen x concentración). La dosis no está dada por kg de peso corporal sino que se toma como criterio la respuesta dependiente de la dosis, y la concentración se puede expresar en $\mu g/NmL$ o como mg/NL de ozono.²⁴ Es muy recomendable aplicar el sistema de dosificación creciente, tal como declaró el doctor Bocci “*empezar con poco, e ir lento*”.²⁵

Estudios, que profundizan en el cálculo de la dosis de ozono en función del peso corporal, están en curso. Todas las dosis terapéuticas se dividen en tres tipos, de acuerdo con su mecanismo de acción (Tabla 1).

- a) **Dosis bajas:** Estas dosis tienen un efecto inmunomodulador y se utilizan en enfermedades en las que existe la sospecha de que el sistema inmune está muy comprometido. Por ejemplo, en el cáncer, a las personas mayores y para los pacientes debilitados, entre otros.
- b) **Dosis Media:** Son inmunomoduladoras y estimulan el sistema de defensa antioxidante enzimático. Son más útiles en enfermedades degenerativas crónicas tales como diabetes, aterosclerosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de Parkinson, Alzheimer y demencia senil.
- c) **Dosis altas:** Tienen un efecto inhibidor sobre los mecanismos que tiene lugar en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y el lupus. Se emplean en úlceras o heridas infectadas y son, además, utilizadas para preparar aceite ozonizado y agua ozonizada.

Materiales que se utilizan. Todos los materiales deben ser desechables y resistentes al ozono, por ejemplo: vidrio, silicona, acero inoxidable 316, plástico de fluoropolímero, PTFE politetrafluoroetileno (Teflon®), PVDF difluoruro de polivinilideno (Kynar®), fluorocarbono (Viton®), vidrio de calidad de laboratorio, titanio y policarbonato.

Mecanismo de acción. En la mayoría de las rutas locales de aplicación de ozono el mecanismo de acción es a través de la oxidación directa. Sin embargo, el uso sistémico de ozono se basa esencialmente en los siguientes mecanismos:

Biorregulador redox. A dosis bajas, el ozono reacciona con las biomoléculas para generar segundos mensajeros (por ejemplo, peróxido de hidrógeno y 4-hidroxi-alquenos).² Los segundos mensajeros inducen una transducción de señales a través de la oxidación de los residuos -SH. La respuesta depende de la modulación de los mecanismos de transducción nucleares tales como Nrf2 o NFκB y la síntesis de proteínas que resulta en una regulación de la vía antioxidante del Nrf2, o a una inmunomodulación a través de NFκB.²⁻⁴ Hay evidencia molecular sólida de este mecanismo en los niveles clínicos y preclínicos.²⁶⁻³⁰

Alivio del dolor: La inyección local de ozono reduce el dolor que se explica a través de los siguientes mecanismos moleculares: oxidación directa de mediadores del dolor o los receptores

del dolor,³¹ inhibición de los receptores purinérgicos P2X3 y P2X7;³² modulación de las vías de las caspasas,³³ inhibe la autofagia del tejido (a través de la inhibición de la LC3B y Beclin1) y la apoptosis (a través de la inactivación de la caspasa 3, fosfodiesterasa 2A y la señal NFκB p65).³⁴ Activa la 5'-monofosfato de adenosina (AMP)- proteína quinasa activada (AMPK).³⁵

Oxigenación tisular: La ruta sistémica de administración de ozono es útil en hipoxia y síndromes isquémicos. El ozono conduce a la corrección de los parámetros hemostáticos-hemorreológicos alterados, mejora el flujo sanguíneo y la liberación de O₂ de la hemoglobina a los tejidos.³⁶⁻³⁸ Los mecanismos implicados, al menos en parte, se explican por el aumento la vía de la 2,3 difosfoglicerato (DPG).³⁹

Tabla 1. Directrices relativas a la concentración/volumen de ozono, de acuerdo a las vías más comunes de administración (Tabla 1A, vías locales; Tabla 1B, vías sistémicas).

Tabla 1 A. Vías locales

Vías más comunes de aplicación: LOCALES					
Método	O ₃ / O ₂	Niveles			Observaciones
		Bajo	Medio	Alto	
Auricular	C. (μg/NmL)	4	10	20	En aplicación dinámica: lavado manual, muy lentamente, usando una jeringa siliconada de 50 mL durante 5 min.
	V. (mL)	50	50	50	
	Dosis (mg)	0,2	0,5	1	
Bolsas	C. (μg/NmL)	30-20	50-40	80-60	20-30 min. El área debe ser humedecida antes de ser tratada.
	V. (L)	En función de la dimensión de la bolsa			
	Dosis (mg)	Dependiendo del volumen de la bolsa			
Paravertebral	C. (μg/NmL)	10	15	20	Ver ISCO3 (2014) ⁴⁰ e ISCO3 (2016) ⁴¹ para detalles.
	V. (mL)	5-20			
	Dosis (μg)	50-200	75-300	100-400	
Intradiscal. Lumbar	C. (μg/NmL)	25	30	35	Para la columna cervical, 3-5 mL de volumen de ozono.
	V. (mL)	10	10	10	
	Dosis (μg)	250	300	350	
Subcutáneo	C. (μg/NmL)	5	8	10	Máximo 100 mL / sesión. 200 mL para la celulitis.
	V. (mL)	1-2			
	Dosis (μg)	5-10	8-16	10-20	
Infiltración subcutánea de manos (técnica del guante)	C. (μg/NmL)	20	10	5	Infiltrar dos veces a la semana o hasta que el dolor se haya resuelto (alrededor de 6 sesiones). ⁴²
	V. (mL)	10-40			
	Dosis (μg)	50-200	100-400	200-800	
Articulaciones intraarticulares (hombro, rodilla, cadera, codo, tobillo, etc.)	C. (μg/NmL)	5	10	15-20	Ver Referencia: ISCO3 (2014) ⁴⁰ <i>Ozone in Non-Rheumatic Locomotor System Pathologies</i>
	V. (mL)	5-20			
	Dosis (μg)	25-100	50-200	75-100 300-400	

Nota. No se recomienda la ruta inhalatoria (alto riesgo de toxicidad, véase el texto para más detalles).⁴³
 Leyenda. C: concentración; V: volumen; 1 mg = 1000 μg.

Tabla 1B. Vía sistémica.

Vías más comunes de aplicación: SISTÉMICAS					
Método	O ₃ / O ₂	Niveles			Observaciones
		Bajo	Medio	Alto	
Autohemoterapia Mayor (MAH)	C. ($\mu\text{g}/\text{NmL}$)	10-20	20-30	35-40	En algunos casos (enfermedades autoinmunes e infecciones virales), puede ser administrado hasta (50-60) $\mu\text{g}/\text{NmL}$ que ha demostrado ser seguro y con una capacidad mayor de la inducción de citoquinas. El volumen de sangre venoso puede estimarse multiplicando 1,2 por el peso del paciente. ⁴⁴
	V. (mL)	50-100			
	Dosis (mg)	0,5-1,0 1,0-2,0	1,0-1,5 2,0-3,0	1,75-2,0 3,5-4,0	
Autohemoterapia Menor (MiAH)	C. ($\mu\text{g}/\text{NmL}$)	5-10	15-20	30-40	Se toman 5 mL de sangre venosa en una jeringa de 20 mL desechable (que ya contenga la misma cantidad de la mezcla de ozono-oxígeno). ⁴⁵
	V. (mL)	5			
	Dosis (μg)	25-50	75-100	150-200	
Vaginal	C. ($\mu\text{g}/\text{NmL}$)	10-15	20-25	30-35	Lavado dinámico, flujo de 0,1-0,2 L / min durante 10 min. ⁴⁶
	V. (L)	1-2			
	Dosis (μg)	10-15 20-30	20-25 40-50	30-35 60-70	
Insuflación Rectal (RIO ₃)	C. ($\mu\text{g}/\text{NmL}$)	10-15	20-25	25-30	Las concentraciones superiores a 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pueden lastimar el enterocito. La única excepción es en colitis ulcerativa hemorrágica. Se inicia con 60-70 $\mu\text{g}/\text{NmL}/\text{Vol.}$ 50 mL y una vez que disminuye el sangrado, se reduce la concentración. ⁴⁷
	V. (mL)	100	150	200	
	Dosis (mg)	1,0-1,5	3,0-3,75	5,0 -6,0	
Ozonización Oxigenación-Extracorpórea de la Sangre (EBBO)	C. ($\mu\text{g}/\text{NmL}$)	0,1	0,25	0,4	Flujo óptimo 30-35 mL/min. ⁴⁸
	V. (L)	18			
	Dosis (mg)	1,8	4,5	7,2	
Sauna*	C. ($\mu\text{g}/\text{NmL}$)	5	8	10	20-30 min, 10-15 con ozono, seguido de 10-15 min de vapor de agua / temperatura, 40-45°C. ⁴⁹
	V. (mL)	Dependiendo del diseño y tipo de sauna			
Acupuntura/ Reflexología	C. ($\mu\text{g}/\text{NmL}$)	6	7	9	En los puntos de acupuntura: O ₃ /O ₂ se inyecta por vía intradérmica o por vía subcutánea en cada punto. Puntos gatillo: O ₃ /O ₂ se inyecta intramuscularmente en cada punto. ⁵⁰
	V. (mL)	0,1 hasta 0,3			
	Dosis (μg)	0,6-1,8	0,7-2,1	0,9-2,7	
Solución Salina Ozonizada (O ₃ SS)	C. ($\mu\text{g}/\text{NmL}$)	0,4	0,8	2	Requiere saturación de la solución con burbujeo constante por 10 min antes de la administración. La infusión IV tiene que hacerse bajo burbujeo constante de O ₃ /O ₂ para asegurar que la concentración sea estable.
	V. (mL)	200 mL			
	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$) Peso corporal	1	2	5	

Nota. * Forma local o puede también ser utilizada para efecto sistémico.⁴⁹

Rutas no recomendadas: La aplicación de ozono hiperbárico, intravenosa directa, intraperitoneal, ozonoterapia a dosis alta, métodos multipasos.⁴³

Leyenda. C: concentración; V: volumen; PC: peso corporal; 1 mg = 1000 μg .



2. OZONOTERAPIA (O₃) PRINCIPIOS BÁSICOS

Los dos principios básicos que deben tenerse en cuenta antes de iniciar cualquier tratamiento con ozono son los siguientes:

a) **Primum non nocere:** Ante todo, no hacer daño.

b) **Escalonar la dosis:** Siempre empezar con dosis bajas y aumentar gradualmente.^{25,51}

La excepción para el inciso b) será en úlceras o heridas infectadas, donde se aplicará a la inversa. En este caso, comenzar con una alta concentración y disminuir de acuerdo a la mejora en la condición del paciente. Véase la tabla 1 para más detalles. Las concentraciones más altas de ozono no son necesariamente mejores, de la misma manera que ocurre con todos los medicamentos.

2.1 Contraindicaciones

La administración de ozono está contraindicada cuando se administra sistémicamente en estos casos:

1. Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (favismo, anemia hemolítica aguda).*
2. Hipertiroidismo Tóxico - Basedow Grave.
3. Trombocitopenia menos de 50.000 y trastornos de la coagulación graves.
4. Inestabilidad cardiovascular grave.
5. Intoxicación alcohólica aguda.
6. Infarto agudo de miocardio.
7. Hemorragia masiva y aguda.
8. Durante los estados convulsivos.
9. Hemocromatosis.
10. Los pacientes que reciben tratamiento con cobre o hierro mediante la administración iv.

* La prevalencia de la deficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) varía entre los grupos étnicos con frecuencia más baja en general en las Américas (3,4%), Europa (3,9%), y el Pacífico (2,9%) en comparación con África subsahariana (7,5%), Oriente Medio (6,0%), y Asia (4,7%).⁵² El análisis de la G6PD se recomienda antes de la terapia con O₃/O₂ para evitar complicaciones.

2.2 Advertencia

En el embarazo. La ozonoterapia se ha utilizado con buenos resultados en el tratamiento de diferentes enfermedades asociadas con el embarazo tales como: gestosis,⁵³⁻⁵⁵ insuficiencia placentaria,⁵⁶ retraso del crecimiento fetal,⁵⁷ ectopia cervical,⁵⁸ preeclampsia.^{55,59} Sin embargo, se debe evitar durante el primer trimestre del embarazo (0-13 semanas), un momento crítico para el desarrollo del embrión y el feto.

Deportistas profesionales. Lo métodos sistémicos de aplicación de la ozonoterapia pueden afectar la oxigenación del músculo,⁶⁰ induciendo un aumento de 2,3 difosfoglicerato.³⁹ El uso de la ozonoterapia sistémica en el deporte de competición debe ser autorizado por el médico a cargo y debe ser justificado desde el punto de vista médico, con el fin de evitar un conflicto legal.

“El módulo de hematología, introducido por la agencia mundial anti doping en 2009, tiene como objetivo identificar la mejora en el transporte de oxígeno, que incluye el uso de la ESA [agentes estimulantes de la eritropoyesis] y cualquier forma de transfusión de sangre o su manipulación. El módulo de hematología analiza el panel de biomarcadores de dopaje de sangre que se miden en la muestra de un atleta”.⁶¹

Paciente en tratamiento con anticoagulantes. la administración sistémica concomitante de ozono y anticoagulantes puede modificar la vía de coagulación,⁶² esto implica la necesidad de un control frecuente del cociente internacional normalizado (INR). Si se utilizan los nuevos anticoagulantes de acción directa orales (ACOD) o los nuevos anticoagulantes orales (NACO) indicados para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), son totalmente compatibles con el ozono y no se requieren controles de INR: rivaroxabán (nombre comercial: Xarelto®), dabigatrán (Pradaxa®), apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®).⁶³

2.3 Interacciones con Ozono

Durante el tratamiento con ozono, los suplementos antioxidantes pueden ser utilizados (por ejemplo, vitamina C y vitamina E). Sin embargo, la presencia de estos compuestos en altas concentraciones en la sangre interfiere con la acción del ozono y el beneficio que puede aportar esta terapia. En consecuencia, vitaminas orales o antioxidantes, nunca deben ser dados durante el tratamiento. Se les debe dar antes o después de la ozonoterapia. El tiempo de supresión depende de la biodisponibilidad de cada antioxidante específico. Se recomienda que, en el caso de la terapia antioxidante intravenosa, como la vitamina C o el glutatión, no sean administrado, antes ni durante, podrán administrarse sólo después de la ozonoterapia.

Evitar mezclar con el ozono, medicamentos tales como productos homeopáticos, procaína, sulfato de magnesio, glutatión, vitamina C, etc. o la administración simultánea con la administración sistémica de ozono, por ejemplo, mezclándolas con solución salina ozonizada (O₃SS), o en la botella de sangre ozonizada durante la autohemoterapia, o mezclándolos en la misma jeringa. El ozono puede oxidar estos preparados e inactivándolos o generar compuestos tóxicos.

El ozono aumenta los efectos de los inhibidores de la ECA. El tratamiento con ozono en pacientes bajo terapia anticoagulante como Coumadin/heparina debe hacerse bajo el control de INR. Los pacientes que reciben tratamiento con cobre o hierro intravenoso no pueden recibir tratamiento con ozono.

Efecto sinérgico con otras terapias oxidativas (UV, H₂O₂, etc.). Sugerimos que dos o más terapias oxidativas no se deben realizar en el mismo acto terapéutico. Esto aumentaría el estrés oxidativo del paciente. Efectos complementarios se pueden esperar en asociación con la terapia láser, la magneto terapia, la acupuntura, la diatermia y la fisioterapia.

2.4 Efectos Adversos

La mayoría de los efectos secundarios observados podría estar relacionado con la mala praxis: técnica de administración, vía de administración, la concentración de ozono administrado, etc.

Grado de efectos adversos reportado (EA) de acuerdo con el criterio del NIH (2010).⁶⁴



2.4.1 Grado 1 Medio

Síntomas leves o asintomáticos; se aconseja solo observación clínica o diagnóstica; la intervención no se recomienda.

- Algunos pacientes informaron de una breve y transitoria sensación de calor local y dolor leve durante la inyección de ozono.⁶⁵
- Hematoma en el sitio de la infiltración de ozono en un paciente.⁶⁶
- Cuatro pacientes reportaron sensación de picazón en los labios y la lengua al final de la sesión, tres pacientes describen náuseas y un mal sabor en la boca durante la reinfusión de la sangre ozonizada y un paciente sufrió disnea durante la administración de la terapia.^{67,68}
- Euforia después de la aplicación de ozono utilizando la ozonización oxigenación extracorpórea de la sangre (EBOO) en 15 pacientes tratados por lesiones cutáneas secundarias a la isquemia arterial.⁶⁹

2.4.2 Grado 2 Moderado

Requiere intervención mínima, local o no invasiva; limitan las actividades de la Vida Diaria (AVD).

- Reducción de la sensibilidad en las piernas de dos pacientes en el grupo tratado con ozono y corticoides que remitió en dos horas.⁷⁰
- Cinco pacientes informaron dolor lumbar y en las piernas después de la inyección de ozono que se resolvió espontáneamente; y ocho pacientes mostraron irritación corneal leve y disnea reversible después de la administración de ozono.⁷¹
- Cuando el ozono fue administrado por insuflación rectal, se reportaron casos de distensión abdominal y estreñimiento.⁶⁹

2.4.3 Grado 3 Severo

Medicamente significativa, pero no inmediatamente peligrosa para la vida; requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización; incapacitante; limitación del autocuidado.

- Ictus vertebrobasilar.⁷²
- Hemorragia vitreoretiniana bilateral aguda.⁷³
- Un caso de irritación meníngea.⁷⁴
- Tres casos de hepatitis viral.⁷⁵
- Serie de casos de complicaciones infecciosas graves durante el tratamiento de patologías degenerativas de la médula.⁷⁶
- Absceso intradiscal secundario a quimionucleolisis prevertebral con O₃/O₂.⁷⁷
- Vasoconstricción importante durante la reinfusión rápida con el uso de la autohemoterapia.⁷⁸
- Complicación secundaria a O₃/O₂ terapia para el tratamiento del dolor de espalda baja (aparición de pus).⁷⁹

- Presentación de un caso de espondilodiscitis después de la terapia O_3/O_2 para el tratamiento de un disco cervical.⁸⁰
- Presentación de un caso de dolor de cabeza grave después de O_3/O_2 : Neumoencéfalo después del abordaje epidural para el tratamiento de la hernia lumbar.⁸¹
- Presentación de un caso de dolor de cabeza causado por una punción epidural durante O_3/O_2 terapia en un paciente con hernia de disco cervical.⁸²
- Adherencias entre los tejidos blandos y las estructuras óseas en pacientes que recibieron inyecciones de O_3/O_2 con la técnica intraforaminal.⁸³

2.4.4 Grado 4

Consecuencias potencialmente mortales; indicada intervención urgente.

- Uno caso de embolia gaseosa en el plexo venoso peri-ganglionar, que implicó la arteria vertebrobasilar que se manifestó clínicamente como dolor local durante varios minutos, y que se resolvió en unos pocos días.⁸⁴
- Un caso de embolia en infarto de la médula espinal y de infarto al miocardio después de la terapia intradiscal con O_3/O_2 .⁸⁵
- Un episodio de síncope. Al despertar el paciente, se encontró que tenía ataxia, afasia, hemiparesia, y afectación del sexto nervio cerebral después de una inyección de ozono paravertebral.⁸⁶
- Un caso de paro cardiorrespiratorio y el desarrollo de pneumoencefalo después de la terapia epidural con O_3/O_2 .⁸⁷
- Un caso de infarto de miocardio después de la ozonoterapia (autohemoterapia mayor).⁸⁸
- Un accidente cerebrovascular isquémico después de una terapia de O_3/O_2 (síndrome de Antón).⁸⁹
- Un caso de parada sinusal inducida por O_3/O_2 terapia en un paciente hipertenso con enfermedad renal crónica (tratada con mayor autohemoterapia).⁹⁰
- Un caso de ceguera cortical transitoria después de la terapia intradiscal O_3/O_2 .⁸⁹

2.4.5 Grado 5

Efectos adversos relacionados con la muerte.

- Cuatro casos de muerte por embolia gaseosa después de la administración de ozono por inyección intravenosa directa.⁹¹⁻⁹³
- Uno caso de muerte después de la aplicación de ozono por autohemoterapia indicada para la psoriasis.⁹⁴
- Un caso de muerte por septicemia fulminante después de la ozonoterapia indicada para la hernia de disco lumbar.⁹⁵

2.5 Toxicidad

El ozono no debe nunca ser inhalado. Está prohibida esta ruta. El ozono no es tóxico cuando se utiliza en la dosis adecuada (Tabla 1), y por profesionales capacitados con los protocolos clínicos adecuados. Los casos mortales son el resultado de *mala praxis*.

2.6 Dosificaciones en Pediatría a través de la Insuflación Rectal

La aplicación sistémica en niños solamente por vía rectal.

- Las concentraciones a utilizar dependen del grado de estrés oxidativo del paciente y de la patología a ser tratada (Tabla 2A).
- El volumen a ser administrado depende de la edad del paciente (Tabla 2B).
- Para realizar la insuflación rectal se introduce un catéter (1-2) cm en el interior del esfínter anal.⁴⁷

Tabla 2. Dosis pediátricas por insuflaciones rectales.

Tabla. 2 A. De acuerdo con el estrés oxidativo

Semanas de tratamiento	Concentración O ₃ (µg/NmL)		
	Estrés oxidativo		
	Bajo	Moderado	Grave
Primera	20	15	10
Segunda	25	20	15
Tercera	30	25	20
Cuarta	35	30	25

Tabla. 2 B. Volúmenes de administración de acuerdo con la edad del paciente.

Edad del paciente	Volúmenes a administrar (mL)
28 días-11 meses	15-20
1-3 años	20-35
3-10 años	40-75
11-15 años	75-120

La dosis cambia cada cinco sesiones. Ciclos de 15-20 sesiones se indican cada cuatro a cinco meses, durante el primer año. Más tarde se evaluará al paciente para determinar la frecuencia de los ciclos para el segundo año.

3. PRINCIPALES RUTAS DE APLICACIÓN

El ozono médico se puede aplicar localmente o por vía parenteral. A fin de alcanzar un efecto sinérgico, las distintas vías de aplicación de ozono se pueden utilizar en combinación o solas.

3.1 Vías Sistémicas de Aplicación Recomendadas

Las vías de aplicación descritas a continuación, han demostrado ser eficaces y seguras. Son el resultado de muchos años de investigación y experiencia clínica, con más de 3 000 publicaciones documentadas. Para profundizar en el tema se puede consultar la *Biblioteca Internacional de Ozonoterapia de ISCO3*, de libre acceso y en línea.⁹⁶

Acogemos favorablemente el rango terapéutico indicado en las directrices de la Asociación Rusa de Ozonoterapia, publicadas en su *Manual de Ozonoterapia* (2008);⁹⁷ las directrices publicadas por el Centro de Investigación del Ozono, del Centro Nacional de Investigaciones Científicas de Cuba, en su libro *Ozono Aspectos Básicos y Aplicaciones Clínicas* (2008);²² las *Directrices para el Uso del Ozono Médico* publicadas por la Sociedad Médica Alemana para el Uso del Ozono (2009);⁹⁸ la importante contribución del Dr. Velio Bocci en el libro *Ozono: un Nuevo Fármaco* (2010),⁵¹ y las publicaciones más recientes: El libro *Manual de Ozonoterapia Clínica* de la Dra. Adriana Schwartz (2017),²⁴ y las *Directrices y Buenas Prácticas para la Terapia del Oxígeno y Ozonoterapia*. Conferencia de Consenso (FIO, 2018).⁹⁹

3.1.1 Autohemoterapia Mayor (MAH)

La Autohemoterapia Mayor (MAH) es un tratamiento que consiste en mezclar la sangre del paciente con ozono médico (O_3/O_2) y su reinfusión inmediata por infusión intravenosa.⁴⁴ El volumen de sangre que se usa oscila entre 50 mL y 100 mL. Sin embargo, los volúmenes de sangre mayores a 200 mL no se deben utilizar para evitar cualquier riesgo de trastornos hemodinámicos, especialmente en pacientes de edad avanzada o no equilibrados.

Es necesario definir el volumen de sangre a extraer. Se hace en base al peso del paciente que está siendo tratado. No se consideran trastornos de hipovolemia/hemodinámicos con una pérdida de 15% del volumen total de sangre circulante (CBV). En el caso de la MAH, una toma de 1,5%-2% de la sangre total circulante parece ser conservadora. Una persona de 85 kg tiene CBV de 65 mL / kg x 85 kg = 5 525 mL de sangre. El 2% corresponde a 104,5 mL de extracción de sangre.

Rangos de colección de sangre segura. Estos rangos son de 1,2 mL/kg a 1,3 mL/kg, con el límite de 150 mL en individuos de 150 kg.

Por ejemplo: en una persona de 85 kg; $1,2 \times 85 = 102$ mL de sangre deben ser extraído. Estas dosificaciones han demostrado ser seguras y eficaces.¹⁰⁰ Esta vía activa el metabolismo celular y tienen efectos inmunomoduladores y anti-oxidantes. Cabe destacar que cada vía de aplicación tiene una dosis mínima y máxima, así como la concentración y el volumen a manejar.⁴⁴

Equipo de perfusión. Dentro de la Unión Europea (UE) los dispositivos destinados a contener la sangre en plástico, deben cumplir con la norma UNI EN ISO 15747: 2005. Todos los recipientes y dispositivos utilizados en O_3 deben ser resistente al ozono y no deben desprender ftalatos porque estas sustancias son tóxicas para el organismo. Por esa razón, es preferible utilizar vidrio para la MAH. Las bolsas de plástico para la MAH deben ser resistentes al ozono y certificadas para la extracción de sangre por la UE o la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos). No se permite ninguna otra modificación para realizar la transfusión de sangre ozonizada.

Concentraciones de ozono para usos sistémicos. Rango de 10 $\mu\text{g}/\text{NmL}$ a 40 $\mu\text{g}/\text{NmL}$; concentraciones de 70 $\mu\text{g}/\text{NmL}$ - 80 $\mu\text{g}/\text{NmL}$ y por encima se deben evitar debido al aumento del riesgo de hemólisis, la reducción de 2, 3 DPG y anti-oxidantes y la consiguiente incapacidad en la activación de células inmunocompetentes.

Anticoagulante. Es más recomendable utilizar ACD-A anticoagulante de citrato dextrosa Solución A, USP (2,13% de iones citrato libre), o citrato de sodio al 3,8% en una proporción de 10 mL por 100 mL de sangre a ser ozonizada. La heparina no es recomendable, ya que puede inducir trombocitopenia¹⁰¹ y la agregación plaquetaria.¹⁰² La proporción segura y eficaz de ACD-A varía de 7 mL -10 mL por 100 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. Como regla general, cada cinco sesiones la dosis de ozono se incrementa y se administra en ciclos que varían entre 15 y 20 sesiones. Desde el punto de vista clínico, una mejora del paciente se produce entre la quinta y la décima sesión. Se considera que después de la duodécima sesión, el mecanismo de defensa antioxidante ya se ha activado. En el caso de la insuflación rectal el tratamiento se administra diariamente, de lunes a viernes o tres veces a la semana. En el caso de MAH u O₃SS, se puede administrar de dos a tres veces a la semana. Los ciclos se pueden repetir cada 5-6 meses.

3.1.2 Autohemoterapia Menor (MiAH)

La Autohemoterapia Menor (MiAH) es un tratamiento que consiste en mezclar la sangre del paciente, extraída por vía intravenosa (5mL-10mL) sin anticoagulante, tomada en una jeringa desechable estéril, libre de pirógenos (que ya contiene la mezcla de ozono-oxígeno, de 10 µg/NmL a 40 µg/NmL). La sangre y el ozono se mezclan por agitación y se reinyecta lentamente por vía intramuscular en la región de glúteo junto con el gas remanente.⁴⁵ La MiAH es una terapia que estimula el sistema inmune, comparable a una “autovacunación”.

Indicaciones. Su principal indicación es para todas las enfermedades dermatológicas. Como una autovacuna en psoriasis, dermatitis, eczema, acné vulgar, alergias y forunculosis. Como un adyuvante en el cáncer o en patologías debilitantes crónicas.

Método. Se extraen 5 mL de sangre por vía intravenosa y se recogen en una jeringa desechable de 20 mL precargada con la misma cantidad de la mezcla de ozono-oxígeno (5 mL) sin anticoagulante. Se agita intensamente durante 30 s e inyecta lentamente por vía intramuscular junto con el gas.

Ciclos: 5-10 de tratamientos una vez por semana.

3.1.3 Solución Salina Ozonizada (O₃SS)

La Solución Salina Ozonizada (O₃SS) es una práctica muy extendida en Rusia y fue desarrollada por la escuela rusa de ozonoterapia en la ciudad de Nizhny Novgorod (Distrito Federal del Volga).¹⁰³ La O₃SS se apoya en estudios pre-clínicos,¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ en más de 92 ensayos clínicos^{107,108} (publicados principalmente en idioma ruso) y en un número estimado de 500 tesis universitarias. Es, probablemente, el método de aplicación más ampliamente respaldado científicamente de la ozonoterapia, pero su práctica se limita principalmente a Rusia,^{97,109} aunque su aplicación se ha incrementado también en América Latina, Estados Unidos y España. Su eficacia está fundamentada por los resultados de un gran número de estudios de investigación científica presentados en las Conferencias Científicas que tuvieron

lugar en Rusia entre 1992-2014.¹¹⁰ Algunos estudios recientes que aparecen en la base de datos internacionales demostraron la aplicabilidad de este método en clínica por ejemplo, en apendicitis aguda,¹¹¹ trauma cerebral,¹¹² pie diabético,¹¹³ ictericia obstructiva,¹¹⁴ leucopatia vulvar,¹¹⁵ crecimiento fetal retardado⁵⁷ y el fallo Limfovenoso de las extremidades inferiores.¹¹⁶

Un equipo de investigadores dirigido por el Prof. S. Razumovsky, un importante experto mundial en la química del ozono, descubrió, a través de la investigación de los procesos de la descomposición del ozono en medios acuosos, que la descomposición del ozono en la solución acuosa de NaCl no se acompañaba de la formación de productos diferentes al oxígeno, y en particular no se observaban cantidades apreciables de hipocloritos y cloratos. Esto es significativo para las aplicaciones médicas de la O₃SS.¹¹⁷

En el Centro de Investigaciones Científicas de la Academia de Medicina de Nizhny Novgorod, los científicos rusos, bajo la dirección del académico A. Korolev, desarrollaron con éxito el método de la O₃SS en octubre de 1977. En abril de 1979, por primera vez en el mundo, se administró una O₃SS en el sistema coronario de un paciente con lesión cardíaca congénita. En noviembre de 1986, se llevó a cabo la primera O₃SS extracorpórea durante la colocación de una válvula mitral protésica.

La Solución salina ozonizada se puede preparar por cuatro métodos

- **Primer método.** Las tres agujas: Requiere burbujeo constante de ozono para asegurar que la solución esté saturada constantemente con gas ozono.
- **Segundo método.** Las dos agujas: La solución se satura durante 10 min y requiere transfusión rápida debido a la disminución de la concentración con el tiempo.
- **Tercer método.** Es una combinación de los métodos que utilizan dos y tres agujas. En este caso, se toman dos agujas y la infusión intravenosa de la O₃SS es seguida por burbujeo periódico con ozono desde un contenedor especial. La concentración de ozono en solución salina es estable. Este método requiere un equipo especial.
- **Cuarto método.** En España se ha diseñado el kit dual (MAH u O₃SS), un dispositivo de sistema cerrado, que se clasifica como un dispositivo médico, con certificación de la Unión Europea (CE), libre de ftalatos y se utiliza tanto para la MAH u O₃SS.

Dosis recomendada de ozono. La solución salina ozonizada (O₃SS) se lleva a cabo con concentraciones muy bajas de ozono, que se calculan en función del peso del paciente.

Dosis bajas de ozono: 1 µg/kg.

Dosis media de ozono: 2 µg/kg.

Dosis elevadas de ozono: 5 µg/kg.

Cálculo de la concentración de gas ozono para preparar la O₃SS

Tener en cuenta que la concentración de ozono disuelto en la solución salina es el 25% de la concentración de gas ozono que se burbujea.¹¹⁸ Esto se toma en consideración cuando se calcula la concentración de ozono que sale del generador de ozono: tiene que ser multiplicado por 4 con el fin de obtener el 100% de la dosis necesaria.



Fórmula para la dosificación

Dosis (μg) = concentración de ozono disuelto ($\mu\text{g}/\text{mL}$) . Volumen solución salina (mL).

Ejemplo: peso del paciente = 80 kg; volumen de solución salina = 200 mL.

Dosis bajas de ozono

La dosis total por sesión = $1 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot 80 \text{ kg} = 80 \mu\text{g}$.

Concentración de O_3 disuelto en solución salina = $80 \mu\text{g}/200\text{mL} = 0,4 \mu\text{g}/\text{NmL}$.

La concentración de ozono a la salida del generador = concentración de ozono disuelto en solución salina . 4 = $1,6 \mu\text{g}/\text{NmL}$.

Dosis de ozono Medio: $2 \mu\text{g}/\text{kg}$.

Dosis total por sesión = $2 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot 80 \text{ kg} = 160 \mu\text{g}$.

Concentración de O_3 disuelto en solución salina= $160 \mu\text{g}/200\text{mL} = 0,8 \mu\text{g}/\text{NmL}$.

La concentración de ozono a la salida del generador = concentración de ozono disuelto en solución salina . 4 = $3,2 \mu\text{g}/\text{NmL}$.

Alta dosis de ozono. $5 \mu\text{g}/\text{kg}$.

Dosis total por sesión = $5 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot 80 \text{ kg} = 400 \mu\text{g}$.

Concentración de O_3 disuelto en solución salina = $400 \mu\text{g} \cdot 200\text{mL} = 2 \mu\text{g}/\text{NmL}$.

La concentración de ozono a salida del generador = concentración de ozono disuelto en solución salina . 4 = $8 \mu\text{g}/\text{NmL}$.

El límite superior de la concentración de ozono en la solución salina ozonizada es $2 \mu\text{g}/\text{NmL}$; exceder este límite es peligroso y puede causar flebitis. Los casos excepcionales son la sepsis grave y las infecciones virales graves. En tales casos, las concentraciones se pueden aumentar hasta $5 \mu\text{g}/\text{NmL}$ a $8 \mu\text{g}/\text{NmL}$.

Nota. El volumen de solución salina utilizada para un procedimiento es (200-400) mL. El número de procedimientos para un ciclo de tratamiento es de 6 a 10. Los procedimientos se llevan a cabo todos los días o cada dos días.

Las dosis bajas ($0,4 \mu\text{g}/\text{NmL}$) se utilizan para estimular el sistema inmune y para las enfermedades cardiovasculares. También, en obstetricia, para prevenir la toxicidad en el primer trimestre del embarazo y la hipoxia fetal en el tercer trimestre. Ampliamente utilizado en la prevención y el tratamiento adyuvante en el cáncer.

Dosis media ($0,8 \mu\text{g}/\text{NmL}$) se utilizan para la desintoxicación en endotoxemia y enfermedades inflamatorias crónicas de diferentes etiologías.

Las dosis altas ($2 \mu\text{g}/\text{NmL}$) se utilizan en el tratamiento de enfermedades infecciosas (bacterianas y virales), así como en infecciones de la piel y en quemados. También, en las enfermedades autoinmunes donde se necesita un efecto inmunosupresor.

3.1.4 Oxigenación-Ozonización Extracorpórea de la Sangre (EBOO)

Este método se utiliza en Italia, Rusia, Ucrania, Malasia y raramente en algunos países de América Latina, principalmente para tratar la enfermedad severa arterial periférica,

enfermedad coronaria, dislipidemia severa, enfermedad de Madelung, la sordera de origen vascular, fascitis necrotizante, la septicemia o infecciones resistente a antibióticos, accidente cerebrovascular isquémico, insuficiencia cardíaca crónica y hepatitis viral C. El método EBOO es una variante avanzada de la MAH. El EBOO es similar a una hemodiálisis, amplifica los beneficios terapéuticos reportados para la MAH por tratamiento de un volumen mayor de sangre (4L/h) a una concentración de ozono menor ($<1 \mu\text{g/mL}$). El procedimiento EBOO representa una oxigenación simultánea y la ozonización de la sangre que se transfiere de un sistema de vena del paciente a un dispositivo de intercambio de gases (GED), y luego del GED a otro sistema venoso.

Existen dos procedimientos básicos de la EBOO.⁴⁸

El primer método se basa en GED de fibras huecas micro porosas, resistente al ozono, de polipropileno con un diámetro externo de $200 \mu\text{m}$, un espesor de $50 \mu\text{m}$, y un área de superficie de la membrana de $0,22 \text{ m}^2$. La concentración de la mezcla de oxígeno-ozono es de alrededor de 99% y 1%, respectivamente. Durante este procedimiento, la sangre del paciente se transfiere dentro de los canales huecos, y la mezcla de O_3/O_2 rodea los canales desde el exterior.

El segundo método se basa en el uso de un rotor y una membrana de GED (que consiste en una botella de vidrio que gira horizontalmente sobre un dispositivo donde hay tres piezas de polipropileno resistente al ozono). Si los procedimientos duran más de una hora, es necesario introducir al paciente una dosis extra de heparina (1 mL, 5000 UI) por hora. El procedimiento se completa tras el desplazamiento de la sangre de las líneas y el GED, utilizando solución salina y finalmente las cánulas intravenosas se retiran.

Nota. Los dializadores modernos usados para hemodiálisis están hechos de polisulfona, cuprofán y otros materiales no resistentes al ozono. El uso de tales dispositivos para EBOO provoca un riesgo de generación de productos potencialmente tóxicos.^{93,119-121}

3.1.5 Insuflación Rectal

La insuflación rectal de ozono es una ruta sistémica.⁴⁷ El gas se disuelve rápidamente en el contenido luminal del intestino, donde las mucoproteínas y otros productos de secreción con actividad antioxidante reaccionan fácilmente con el ozono para producir especies reactivas de oxígeno (ROS) y productos de la peroxidación de lípidos. Estos compuestos penetran en la mucosa y entran en la circulación de los capilares venosos y linfáticos.¹²² Esta técnica no invasiva se puede utilizar sin riesgo en pacientes pediátricos y de edad avanzada y en pacientes con dificultades de acceso venoso para practicar la MAH. Generalmente, es bien tolerada y permite la escalabilidad de dosis similares a las utilizados para la MAH.

En enfermedades crónicas, la dosis adecuada de ozono médico produce tolerancia al estrés oxidativo temporal, por lo que los pacientes requieren ciclos de ozonoterapia repetidas (20 sesiones/una diaria, constituye un ciclo). Se recomienda aumentar la dosis en cada ciclo consecutivo, que se repite a intervalos de 3 a 4 meses en el primer año. Si hay más de seis meses entre cada ciclo, las dosis deben ser las mismas que en el primer ciclo. Se han descrito resultados beneficiosos cuando se sigue la dosificación rectal progresiva (dosis bajas, medias

y alta). Las dosis altas solo se utilizan después de dos ciclos de ozonoterapia con un intervalo de tres meses cada uno.

El rango de concentración es (10–35) $\mu\text{g}/\text{NmL}$.

El rango de volumen es de (100–200) mL.

Concentraciones superiores a 40 $\mu\text{g}/\text{NmL}$ pueden lastimar el enterocito.

3.1.6 Insuflación Vaginal

Teniendo en cuenta la velocidad de flujo capilar, así como que la vagina es un receptáculo ancho, limpio, húmedo y bien vascularizado, la insuflación vaginal es una vía sistémica y es una ruta más eficaz que la MAH o la RIO_3 .¹²³

Las concentraciones de ozono de (10-30) $\mu\text{g}/\text{NmL}$ y un volumen de entre (1- 2) L se utilizan a un caudal continuo de 0,1 L/min a 0,2L/min durante 10 min. Un lavado vaginal con agua ozonizada debe llevarse a cabo previamente. Para esta aplicación es necesario un dispositivo destructor de ozono y un dispositivo vaginal especial para lograr la distribución homogénea, adecuada y segura del gas a los pliegues de la mucosa vaginal.^{46,124} Se recomienda el uso de un gel lubricante después de la ozonización debido al efecto de sequedad en la mucosa que provoca el ozono.

3.2 Rutas de Aplicación Recomendadas con Efecto Local

3.2.1 Inyección Intramuscular, Paravertebral e Intraarticular

Para más detalles ver: ISCO3 (2014). *Ozone in Non-Rheumatic Locomotor System Pathologies*.⁴⁰

3.2.2 Inyección Intramuscular Paravertebral

La **infiltración paravertebral clásica** se lleva a cabo mediante la localización de la parte superior de la apófisis espinosa y la inyección de la columna cervical y dorsal con 5 mL de ozono al (10-20) $\mu\text{g}/\text{N mL}$, a una distancia de 1,5 cm lateralmente de la columna vertebral, con aguja de (0,8 x 40) mm.^{41,125-127}

La infiltración de la columna lumbar se hace a 2,0 cm de la apófisis espinosa, y se inyectan 10 mL de O_2/O_3 a la misma concentración. La distribución de las infiltraciones es siempre bilateral, lateral o 2 cm por encima y 2 cm por debajo de la hernia. Una profundidad de (2 a 4) cm se debe considerar según la constitución del paciente y/o el área a ser tratada (más pequeña en pacientes delgadas y en la región dorsal y mayor en los pacientes obesos y en la región lumbar).

La anestesia local (1 mL de procaína o 1 mL de lidocaína) en el músculo es opcional. Esto puede reducir el dolor causado por el ozono. Cuando se utiliza un anestésico, se coloca en un mayor espacio que la infiltración de ozono para evitar su oxidación. Si el anestésico se oxida, el paciente lo percibe como una fuerte sensación de ardor.

Con un enfoque práctico el tratamiento se realiza dos veces a la semana durante las primeras dos semanas. Una vez que se logra una mejoría clínica, los tratamientos deben ser espaciados

a una vez por semana, durante cuatro a seis semanas. Y luego, una sesión cada 15 días hasta que se complete un ciclo de 20 sesiones; éstos se pueden acortar una vez que los síntomas hayan desaparecido. Diferentes frecuencias de administración también se han utilizado, y un ensayo controlado aleatorio mostró un efecto beneficioso después de 5 sesiones a la semana durante tres semanas.

Los tamaños recomendados de las agujas para este procedimiento son (0,4 x 40) mm a 30G (0,3 mm) x 1½ (40 mm). En algunos casos, y con manos expertas, se pueden utilizar agujas más largas.

Es importante que el médico examine adecuadamente los músculos dentro de la zona lumbar/sacro y las articulaciones sacroilíacas, para detectar inflamación en este nivel o *puntos gatillo* en esa zona, sobre todo en pacientes con disco-artrosis que no responden adecuadamente a las infiltraciones paravertebrales. Si se detectan estos puntos tienen que ser infiltrado a concentración: (10-20) $\mu\text{g}/\text{NmL}$. Volumen: (5-20) mL. Dosis: (50-400) μg .¹²⁸

3.2.3 Hernias

Inyección Paravertebral profunda

Para practicar esta técnica es necesario utilizar una aguja espinal más larga, 0,4 mm o 0,5 mm x 90 mm para inyectar más cerca de las de las láminas, foramen o alrededor de la articulación facetaria. En hernias cervical / dorsal: concentración (10-20) $\mu\text{g}/\text{NmL}$, el volumen (3-5) hernias mL y para lumbar: la concentración es (10-20) $\mu\text{g}/\text{NmL}$, y un volumen de (7-10) mL.¹²⁹

3.2.4 Tratamiento Intradiscal

En general, una infiltración intradiscal se debe realizar solo bajo arco radiológico móvil o control fluoroscópico o CT.¹³⁰ El paciente tiene que estar bajo sedación (no anestesia general) y con una terapia profiláctica de antibióticos en el mismo día del procedimiento. En algunos casos, la infiltración intradiscal se puede repetir dentro de 2-4 semanas.

Para **discólisis lumbar**, el volumen de ozono es (5-10) mL a (25-35) $\mu\text{g}/\text{NmL}$.^{131,132} Los modelos animales han demostrado daño secundario al anillo fibroso a concentraciones de 50 $\mu\text{g}/\text{NmL}$ o más, por lo que es aconsejable no usar concentraciones superiores a 40 $\mu\text{g}/\text{NmL}$.¹³³ La aguja utilizada es Chiba 25G x 3 1/2 (0,5 x 90) (regular) o 22G (0,7 x 203) mm (en los pacientes con sobre peso).

Para **discólisis cervical**, se utilizan (2-3) mL de ozono a una concentración de (25-35) $\mu\text{g}/\text{NmL}$.^{131,132} La aguja utilizada es Chiba 25G X 11/2" (0,5 X 40 mm).

La discólisis con ozono, aunque es eficaz, generalmente después de un solo tratamiento, requiere infraestructura específica (para el control radiológico), la presencia del anestesista y personal con experiencia en la ejecución de la técnica. A pesar de que la técnica paravertebral requiere más sesiones, es igualmente eficaz y tiene un nivel mínimo de riesgo.

3.2.5 Infiltración Sacro Hiato/Transluminal Peridural

La infiltración se lleva a cabo en el espacio peridural dos veces por semana, con la identificación del espacio peridural anterior por guía ecográfica. Se utiliza una mezcla de oxígeno-ozono en un volumen de (10-20) mL a una concentración de (10-20) $\mu\text{g}/\text{NmL}$.

El método transluminal peridural o a través de la ruta hiato sacro es una alternativa a considerar en el tratamiento con ozono de discos herniados, a pesar de ser un método indirecto en comparación con el intradiscal. Las razones son las siguientes:

- Con este método, ni el paciente ni el operador está expuesto al riesgo de radiación.
- El ozono actúa tanto sobre el disco como en la raíz dañada tras depositar el gas en el espacio peridural a nivel de la zona de conflicto disco-radicular.
- Se requiere pocos recursos materiales y equipos, por lo que es un método menos caro, pero sigue siendo eficaz.
- En comparación con el paravertebral, este método indirecto requiere menos sesiones y es muy útil en presencia de múltiples hernias de disco.
- La tasa de éxito es superior al 70%.
- Se requiere un tiempo mínimo de recuperación.
- Se puede realizar en pacientes con importantes enfermedades asociadas.

En todos los casos, las tres técnicas comentadas requieren asepsia estricta, medidas de esterilidad y un consentimiento informado por escrito.

3.2.6 Infiltración Intraforaminal

Intervalo de concentración: (10-20) $\mu\text{g}/\text{NmL}$.

El enfoque intraforaminal para la inyección cervical bajo control radiológico: requiere 5 mL de volumen y una aguja de 25G X 1 1/2" (0,5 X 40) mm.^{134,135}

Para la inyección lumbar intraforaminal: (7-10) mL y una aguja Chiba 25G x 3 1/2 (0,5 x 90) (regular) o 22G (0,7 x 203) mm (en los pacientes con sobre peso).¹³⁵⁻¹³⁸

3.2.7 Tratamiento Intraarticular

Concentración: (2/10/20) $\mu\text{g}/\text{NmL}$

El volumen utilizado depende el tamaño de articulación: Dedos: (1-2) mL, otros: (5- 20) mL.¹³⁹⁻¹⁴¹

3.2.8 Técnica del Guante (Técnica Subcutánea)

Infiltración subcutánea de las manos: (10-40) mL de la mezcla de oxígeno-ozono a (5-20) $\mu\text{g}/\text{NmL}$ de concentración, con una aguja de 30G (0,3 mm). Esta infiltración es eficaz en el tratamiento del dolor neuropático y la osteoartritis.⁴²

3.2.9 Gasificación en Bolsa de Plástico

El embolsado de ozono o gasificación en bolsa de plástico es una forma local de la aplicación del ozono. Consiste en llenar una bolsa de plástico resistente al ozono con la mezcla O₃/O₂, creando un micro ambiente alrededor de la herida, permitiendo que los tejidos entren en contacto con la mezcla de gas.

Las concentraciones varían de (80, 70, 60, 40, 30, 20) µg/NmL se utilizan por períodos de (20, 10, 5) min, dependiendo de la etapa y la evolución de la herida. A (60-80) µg/NmL se usa sólo en las infecciones sépticas purulentas y durante un tiempo muy corto, por no más de 5 min. Una vez que la infección se controla y aparece el tejido de granulación sano, la frecuencia del procedimiento y la concentración de ozono tienen que ser reducidas para acelerar e inducir el proceso de curación.¹⁴²⁻¹⁴⁴

Nota. Es necesario humedecer el área y eliminar todo el aire de la bolsa mediante vacío, antes de insuflar el ozono en la bolsa. Al final del procedimiento, el ozono restante deberá ser succionado antes de retirar la bolsa.

3.2.10 Aplicación Subcutánea (Mesoterapia)

Esta aplicación se utiliza con fines cosméticos en celulitis y en el acné.¹⁴⁵ En la celulitis, nunca se utiliza un volumen mayor de 200 mL por sesión, una inyección cada (5-10) cm en la piel y en un volumen de (2-3) mL por punto. La concentración va de 15 µg/NmL a 20 µg/NmL con una aguja de 27G (0,3 mm). Los ciclos son de 15-20 sesiones, dos veces por semana.^{145,146}

Estos resultados son mejores si se asocian con ozono en forma de insuflación rectal, MAH²⁴ o O₃SS¹⁴⁵ aplicada dos veces por semana.

3.2.11 Ozono en Ventosas

Para esta aplicación se utilizan las concentraciones que varían de 15 µg/NmL a 60 µg/NmL, la duración del tratamiento es entre (5 a 20) min. El uso de ventosas, con aspiración para eliminar el aire dentro de la campana, aumenta el flujo sanguíneo de manera que el ozono puede reaccionar mejor.

3.2.12 Insuflación en Fístulas

En este caso hay que garantizar la seguridad del médico y el paciente, lo primero que se hace necesario es evitar el acceso del ozono a las vías respiratorias de ambos. Es importante tener en cuenta la posible acumulación de gas en una cavidad cerrada, bloqueada o quística, para evitar aumentos de la presión que pueden generar dolor, por ejemplo, en las fístulas cutáneas, perianales y quirúrgicas. Un lavado de la fístula con agua ozonizada debe llevarse a cabo previamente a la insuflación del gas. La duración del procedimiento es de 5 min a 20 min, la concentración de la mezcla de oxígeno-ozono utilizado es (10-80) µg/NmL.¹⁴⁷

3.2.13 Oftalmología

En los casos oftalmológicos (queratitis, úlceras corneales, conjuntivitis y quemaduras oculares),¹⁴⁸ se utiliza un accesorio de vidrio especial adaptado al contorno del ojo. Debido a la sensación de ardor que produce la aplicación tópica de ozono en gas o en forma de aceite

ozonizado, se recomienda el uso de colirios anestésicos antes de la aplicación del ozono. La concentración de ozono es entre (20-30) $\mu\text{g}/\text{NmL}$, el tiempo de aplicación 5 min, dos a tres sesiones por semana. La inyección sub-conjuntival, se inicia con la colocación de gotas anestésicas. El ozono se aplica con un volumen entre (1-2) mL por ojo a una concentración de (10 a 35) $\mu\text{g}/\text{NmL}$, se inyecta en la parte inferior.

El aceite ozonizado a (200-400) IP: El aceite ozonizado debido sus propiedades bactericidas y virucidas es aconsejable aplicarlo en forma de colirio de cuatro a cinco veces al día. Debido a que se produce una sensación de quemadura ocular como cuando se aplica el gas de ozono, se aconseja previamente aplicar anestesia tópica.^{24,149} La aplicación de la solución ozonizada (10 $\mu\text{g}/\text{NmL}$) es útil como antiséptico de la superficie ocular antes de la cirugía oftálmica.¹⁵⁰

3.2.14 Insuflación Vesicouretral

Para la aplicación vesicouretral es aconsejable no utilizar gas directamente, sino irrigar con agua bidestilada ozonizada. La membrana mucosa vesical es demasiado sensible a las propiedades oxidantes del ozono, especialmente en la cistitis intersticial.

Ozonizar 500 mL de agua bidestilada a 20 $\mu\text{g}/\text{NmL}$ de concentración, durante 10 min a con flujo de 200 mL/min.¹⁵¹⁻¹⁵⁵ Proceder a lavar dejando 50 mL de agua ozonizada en el interior de la vejiga al final del procedimiento.

3.2.15 Intraprostática

En la prostatitis bacteriana aguda o crónica, el tratamiento consiste en 5 mL de O_3/O_2 a 20 $\mu\text{g}/\text{NmL}$ en la zona periférica de cada lóbulo, la aguja 27G x 2. Una sesión cada semana por 10 semanas.²⁴ En la hiperplasia prostática benigna 40 mL de O_3/O_2 a 30 $\mu\text{g}/\text{NmL}$ se inyecta en la próstata (20 mL en cada lóbulo lateral).^{155,156}

3.2.16 Ruta Ótica

Comprobar que el tímpano está intacto. Debido a las propiedades deshidratantes del ozono, se recomienda humedecer el canal auditivo y la membrana del tímpano antes de aplicar el ozono.

Para la insuflación dinámica o continua, utilizar una jeringa o un auricular especial acoplado a un dispositivo destructor de ozono, o un estetoscopio modificado con tubos de silicona, conectado entre ellos con una "Y" y conector hembra de cierre Luer de Kynar, para montar la jeringa llena con ozono a las concentraciones descritas. Tiene que ser administrado de forma manual lentamente, para que el ozono pueda ser absorbido en el canal auditivo y en la membrana timpánica. Si hay una fuga mínima de ozono, la administración debe hacerse mucho más lentamente. No es necesario conectar este dispositivo directamente a la máquina de ozono.

Concentración: (10-25) $\mu\text{g}/\text{NmL}$; tiempo de aplicación: 5 min.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

Indicaciones: otitis, dermatitis del canal del auditivo, sinusitis y problemas circulatorios de cabeza y cuello.

3.2.17 Infiltración Intratonsilar

Infiltrar de dos a tres puntos de ambas amígdalas anteriores de 2 mL a 3 mL de ozono a concentraciones de (10-20) $\mu\text{g}/\text{NmL}$. Se requieren de cuatro a cinco sesiones. En caso de pólipos nasales, infiltrar directamente en el tejido del pólipo un volumen de 2,0 mL a una concentración de 50 $\mu\text{g}/\text{NmL}$.¹⁶⁰ La inhalación de compuestos orgánicos volátiles¹⁶¹ solo se realizará para aerosoles de aceite ozonizado, usando un generador ultrasónico de vapores de ozónidos, que genere partículas de aproximadamente 5 micras. Nunca inhalar ozono.

3.2.18 Microdosis de Ozono en Puntos Gatillo y de Acupuntura

Como regla general, los puntos gatillo se encuentran en él músculos a menudo en profundidad, por lo que la aplicación tiene que ser intramuscular y el volumen puede ser de entre (3-5) mL dependiendo del lugar anatómico, y la concentración es de entre (6-9) $\mu\text{g}/\text{NmL}$.⁵⁰

Para los puntos de acupuntura o zonas de reflexología, la aplicación es intradérmica y oscila entre (0,1 a 0,3) mL y hasta 1 mL (máximo) de la mezcla de gas de O_3/O_2 a concentraciones por debajo de (6 - 9) $\mu\text{g}/\text{NmL}$.^{50,162}

3.2.19 Aplicación Tópica de Agua, Aceite y Cremas Ozonizadas

El agua ozonizada y el aceite ozonizado se aplica en úlceras, lesiones traumáticas, úlceras infectadas crónicas, úlceras de decúbito, quemaduras, lesiones herpética, las lesiones psoriásicas, infecciones por hongos, picaduras de insectos, en las infecciones dentales, como limpiador de cavidades quirúrgicas y en variadas lesiones infectadas a diferentes concentraciones: alto, medio y bajo, en función de lo que se pretende lograr (para desinfectar, o para regenerar) y el tipo de tejido (Tabla 3).¹⁶³⁻¹⁶⁶

La preparación de ozono en el agua se lleva a cabo mediante el uso de un cilindro de vidrio, llenando alrededor de $\frac{3}{4}$ partes con agua bidestilada a través del cual la mezcla de gas tiene que ser burbujeado continuamente por lo menos (5-10) min para alcanzar la saturación. El ozono no utilizado fluye hacia fuera a través de un tubo de silicona que con el auxilio de un destructor se convierte en oxígeno (Tabla 3A).

El estudio de las propiedades fisicoquímicas de los aceites vegetales ozonizados tiene gran importancia para su caracterización e identificación. Para determinar la calidad de los aceites ozonizados es necesario caracterizarlos mediante métodos analíticos como: índice de peróxido,¹⁶⁷ índice de acidez,¹⁶⁷ índice de yodo,¹⁶⁸ densidad relativa y la viscosidad. El valor de peróxido representa la cantidad de peróxido expresado en mili equivalentes de oxígeno activo contenido en una muestra de 1000 g (mEqO_2/kg). Este índice será utilizado para como criterio de dosis (Tabla 3 B).¹⁶⁹

La ozonización de aceites nunca debe ser ejecutada con un generador médico; ya que no se puede garantizar la producción de varias sustancias tóxicas al ser un proceso no controlado, además del peligro de explosión. El método recomendado para ensayar valores de peróxido es el que describe en la Farmacopea Europea,¹¹ modificado por Zanardi *et al.* (2008)¹⁷⁰ y estandarizada por ISCO.¹⁶⁹ Además, otros ensayos de control de calidad como los valores de ácidos¹⁶⁷ o el índice de yodo¹⁶⁸ actualmente están estandarizados por ISCO3.

3.2.20 Exposición Cuasi Total del Cuerpo en Saunas de Ozono

Las saunas de ozono combinan vapor de agua (40-42)°C (hipertermia) con O₂/O₃ a concentraciones bajas (5 µg/NmL). El tiempo de exposición en saunas es de 10 min seguido de 10 min de exposición solamente a vapor. La bolsa para casi total exposición del cuerpo al O₂/O₃ emplea una concentración baja (5-10 µg/NmL). En este caso, el tiempo de exposición es de 20 min. Se afirma que es útil para la desintoxicación, medicina estética, relajación de la tensión arterial y la tensión muscular, mejorar la circulación sanguínea, enfermedades infecciosas que abarcan todo el cuerpo y psoriasis. Se necesitan ensayos clínicos que verifiquen la utilidad de esos métodos.

Tabla 3. Rangos de dosis de ozono en agua y aceites ozonizados.

Tabla 3 A. Especificaciones generales para preparar ozono en agua.

O ₃ / Agua bidestilada					
Método	Especificaciones	Niveles			Observaciones
		Alto	Medio	Bajo	
Ozono / agua 1. Para el tratamiento local, utilice esencialmente altas concentraciones de O ₃ 2. Para la ingestión, se utilizan bajas concentraciones de O ₃ .	O ₃ C _g . (µg/NmL)	80	60-40	20-10	La concentración final de ozono en el agua (agua bidestilada) por lo general corresponde a un cuarto (25%) de la concentración de O ₃ burbujeadó a 20°C. El tiempo estimado de burbujeo es (5-10) min a flujo 3 L/h. Estos parámetros son variables, dependiendo del flujo de O ₃ y el tipo de dispositivo para el burbujeo.
	V. H ₂ O (mL)	V. de agua depende de la zona a tratar (ver ejemplos prácticos a continuación).			
	Cw final O ₃ . (µg/NmL)	20	15-10	5-2,5	
Ozono / agua (Ejemplos prácticos) 1) Para uso externo	O ₃ C _g (µg/NmL)			80	
	Volumen de H ₂ O bidestilada (mL)			500	
	Tiempo de burbujeo (min)			10	
	Cw final O ₃ . (µg/NmL)			20	
2) Ingestión	Ejemplo de aplicación	Úlcera, escaras			
	O ₃ C _g . (µg/NmL)			10	
	Volumen de H ₂ O bidestilada (mL)			250	
	Tiempo de burbujeo (min)			5	
	Cw final O ₃ . (µg/NmL)			2,5	
	Ejemplo de aplicación	Úlcera gástrica			

Nota. El ozono en el agua debe mantenerse en una botella de vidrio herméticamente cerrada con un tapón de silicona o Teflón®, posiblemente en el refrigerador. Si se mantiene a 5°C, la concentración de ozono se reduce a la mitad en unas 110 h, pero a 20°C el tiempo de vida media es de 9 h.⁵¹

Leyenda. C_g: Concentración de gas de ozono. Cw: Concentración de ozono en el agua. V: Volumen.

Tabla. 3 B. Especificaciones del aceite ozonizado.

Aceites ozonizados					
Método	Especificaciones	Niveles			Observaciones
		Alto	Medio	Bajo	
Aceite ozonizado	PV (mEqO ₂ /kg)	800-1200	600-400	400-200	El método recomendado para determinar el índice de peróxido es el que se describe en la Farmacopea Europea, ¹¹ modificado por Zanardi <i>et al.</i> (2008), ¹⁷⁰ y estandarizado por ÍSCO3. ¹⁶⁹

Indicaciones

1. 400 IP: Para administración oral, en post-cirugía¹⁷¹ y enfermedades del tracto intestinal como *Helicobacter pylori*. Uso tópico en revitalización facial, la rosácea, el acné y la estimulación de la granulación.
2. 400-600 IP: En las heridas, úlceras tróficas y quemaduras menores con granulación clara y franca y en úlceras bucales.
3. 600 IP: En la mucosa vaginal (vulvovaginitis), el recto (hemorroides), nasal, úlceras tróficas en fase de epitelización, cuidado del cuero cabelludo y la piel.
4. 800-1200 IP: En heridas y úlceras gravemente infectadas, gingivitis, alveolitis, herpes simplex, herpes zoster, lesiones de psoriasis.

Notas. Algunas formulaciones comerciales incluyen un agente potenciador de penetración de la piel que son apropiados para usarlo en piel intacta, no lesionada en la psoriasis, enfermedades virales y la infestación fúngica de la piel, onicomiosis, forunculosis y abscesos.

Los aceites deben mantenerse almacenados en vidrio oscuro en condiciones de refrigeración de 4°C. Los intervalos de dosis basados en el índice de peróxido son indicativos y se basan en un resumen de los datos actuales disponibles.¹⁷² La falta de control de calidad en el análisis de los valores de peróxido induce sesgo en los estudios actualmente disponibles, por ejemplo:

1) El aceite de girasol ozonizado (valor de peróxido 75 mEqO₂/kg-100mEqO₂/kg) reduce los síntomas relacionados con quemaduras en la piel, y es eficaz en la prevención de la hiperpigmentación post-lesional.¹⁷³

2) La aplicación por vía tópica de aceite de sésamo ozonizado en la cicatrización de heridas cutáneas en ratones indicó que tanto bajos (<1 000 mEqO₂/kg) como altos valores de IP (>3 000 mEqO₂/kg), retrasan la cicatrización de las heridas. Mientras que un valor de concentración “medio” (alrededor de 1 500 mEqO₂/kg) tiene el efecto más beneficioso en la aceleración del cierre de la herida.¹⁷⁴

Leyenda. PV: valores de peróxido.

3.3 Vías de Aplicación No Recomendadas por no Ser Seguras

3.3.1 Inyección Intravenosa Directa de Ozono (DIV)

Su aplicación se desaconseja fuertemente debido al riesgo de embolia gaseosa que puede ocurrir incluso en el caso de utilizar una bomba de infusión lenta y volúmenes de 20 mL.⁴³ Las complicaciones van desde una simple sensación de burbujeo axilar, a continuación tos, sensación de peso retroesternal, mareos, a cambios en la visión (ambliopía), crisis hipotensora, con signos de isquemia cerebral (paresia de los miembros) y la muerte. Es importante tener en cuenta que cinco pacientes murieron como consecuencia de una embolia gaseosa después de la administración de ozono mediante inyección intravenosa directa.^{91,92,175} Además, ha habido un caso notificado de muerte debido a una embolia de aire durante el uso de ozono en el tratamiento de psoriasis.⁹⁴

Debería tenerse en cuenta que la solubilidad del oxígeno a 37°C es de sólo 0,23 mL por 100 mL de agua plasmática, por lo tanto, el plasma venoso no puede disolver oxígeno con suficiente rapidez, lo que lleva a la formación de una embolia gaseosa.

Una simulación del efecto de DIV en un estudio preclínico utilizando modelos de ratón y conejo, llegó a esta conclusión: “Los resultados preclínicos obtenidos proporcionan evidencia de que la aplicación de ozono intravenoso directo es altamente arriesgada, debido a los graves efectos adversos y la mortalidad que origina, por lo que su uso no está justificado en los seres humanos.”⁴³ En clínica, solo hay tres publicaciones de casos clínicos que apoyan el beneficio de este método.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ Debido a la falta de homogeneidad en la terminología utilizada en la ozonoterapia, una búsqueda bibliográfica utilizando la palabra clave “ozono por vía intravenosa” puede dar lugar a la aparición de 15 documentos.¹⁷⁹⁻¹⁹³ Sin embargo, la lectura de la sección de “Materiales y métodos”, revela que lo que los autores han llamado “ozono intravenoso” es la clásica MAH o la administración de O₃SS. En cualquier caso, no utilizan el gas ozono directamente en la vena.

Los síntomas de embolia gaseosa son evidentes en los pacientes sometidos a DIV. A pesar de la discusión teórica, de si el oxígeno (el componente principal de O₃/O₂) puede ser gas embólico o no, el hecho es que hay informes de muertes por la aplicación de este método.^{91,92,175}

Además, excepto dentro de un ensayo clínico aprobado por un comité de ética o una Junta de Revisión Institucional, no hay ninguna justificación para poner el paciente bajo una terapia de riesgo cuando existen otros métodos que son seguros, y han sido probados como eficaces, tales como la MAH, MiAH, O₃SS o RIO₃.

El uso del ozono como esclerosante venoso (que además no ha mostrado eficacia para este propósito), significa una infusión directa de gas intravenoso, por lo tanto, tampoco es aconsejable.

3.3.2 Inyección Intraarterial

Salvo en el contexto de un ensayo clínico aprobado por un comité de ética o una Junta de Revisión Institucional. Su aplicación no se recomienda en absoluto debido al riesgo de embolia gaseosa.

3.4 Ruta de Administración PROHIBIDA

Vía Inhalatoria

Siendo altamente tóxica, la vía de inhalación está absolutamente prohibida. Las características anatómicas y bioquímicas del pulmón hacen que sea extremadamente sensible al daño oxidativo por el ozono.²¹ Por otro lado, se ha demostrado que durante la inhalación de ozono, existe una represión a la expresión de genes implicados en la respuesta antiviral y en la síntesis de los interferones de tipo I. Lo anterior a largo plazo, predispone a un aumento en la susceptibilidad a las infecciones oportunistas.¹⁹⁴

3.5 Rutas de Aplicación que No Han Recibido Total Consenso

3.5.1 Inyección de Agua Ozonizada

La inyección intraarticular de agua ozonizada (practicado esencialmente en China) implica las inyecciones conjuntas de agua ozonizada a 22 $\mu\text{g}/\text{NmL}$. La validez del método tiene que ser demostrada por los ensayos clínicos. Hallazgos preclínicos sugieren que el crecimiento tumoral se suprime después del tratamiento con agua ozonizada, ya que aumenta la eficacia del fármaco antitumoral (cisplatino) mediante el aumento de la perfusión sanguínea.¹⁹⁵

3.5.2 Inyección de Solución de Glucosa Ozonizada

No hay evidencia clínica o preclínica para el uso de una solución de glucosa ozonizada. La reacción entre el ozono y la glucosa genera aldehídos de naturaleza desconocida, que son potencialmente tóxicos para el organismo.

3.5.3 Método Multipasos Hiperbárico (HBO3)

El método multipasos hiperbárico, usa dosis extremadamente altas de ozono y heparina. Al igual que con DIV, HBO3 no tiene evidencia clínica preclínica o científica. De acuerdo con la evidencia anecdótica de los pacientes o profesionales, los principales efectos secundarios son pérdida de la visión, trastornos pulmonares, orina (hematuria debido a la hemólisis). Es bien conocido que la asociación de heparina con ozono aumenta la activación y la agregación de las plaquetas.^{102,196} Esta es la razón por la que la MAH utiliza un anticoagulante a base de citrato. En el sistema de 10 pasos, que consiste en extraer 200 mL de sangre y agregar 200 mL de O_3 a 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ + (20 000–24 000) UI de heparina, el paciente recibe una dosis total de 140 mg de ozono más la dosis de heparina que es demasiado alta, pudiendo exacerbar los principales efectos secundarios de la heparina: trombocitopenia, dolor leve, hematoma, hemorragia, irritación local, eritema, aumento de la aminotransferasa hepática, anafilaxia y reacción de hipersensibilidad inmunológica.¹⁹⁷ Los efectos secundarios observados durante el HBO3 son indicativos de la toxicidad de altas dosis de ozono.

3.5.4 Ozono Intraperitoneal

Se ha mencionado que en casos de mesotelioma, carcinomatosis peritoneal o peritonitis, endoperitoneal, se puede realizar inyecciones endopleurales de hasta 2500 mL de mezcla gaseosa con una concentración de ozono de 10-20 $\mu\text{g}/\text{NmL}$.¹⁹⁸ Esta modalidad se utiliza muy poco y debe ser realizada por un especialista.¹⁹⁸ No hay ningún ensayo clínico que documente sus beneficios. Sin embargo, el uso de esta terapia en el cáncer se apoya en dos estudios

pre-clínicos.^{199,200} La administración de un fármaco en un estudio pre-clínico por medio de inyección intraperitoneal (IP) es frecuente, debido a la dificultad de acceder a las venas de los animales. La vía IP se considera principalmente un método experimental. En un modelo experimental de cáncer en conejos, se implantaron células tumorales en la oreja, y en consecuencia la vena marginal de la oreja no se pudo utilizar para la administración del ozono, sino que se usó la vía IP. Esto podría significar que el resultado observado en el ensayo preclínico, probablemente, no depende de la vía de administración.

El uso de la vía IP en los seres humanos no es frecuente, ya que implica un método muy invasivo, que necesita condiciones de quirófano. Por lo tanto, los beneficios del ozono como adyuvante en el cáncer deben alcanzarse utilizando otras formas de administración tales como la MAH,^{201,202} con bajos efectos secundarios, bajo coste y baja invasividad en comparación con la vía IP (hemorragia intraperitoneal, dolor, etc.). Cualquier intervención en cáncer debe ser aprobada por el paciente y en consulta con un oncólogo. El único hecho concreto en la actualidad sobre el papel del ozono en el cáncer, es su papel como adyuvante,^{201,202} no como una cura. Prometer o crear expectativas de curación a un paciente con cáncer es una falta de ética médica grave.

La ruta IP se ha usado solo en la fase experimental en animales - a los que han sido implantados diversas líneas de células tumorales - los resultados muestran que el ozono es más citotóxico para las células tumorales que muchos de los fármacos quimioterapéuticos utilizados, sin causar efectos adversos. La investigación sobre este tema se ha llevado a cabo esencialmente en el Laboratorio de Medicina Animal de la Universidad Philipps de Marburg (Alemania), por el entonces Médico Veterinario y Profesor Siegfried Schulz.^{199,203}

Además, la ruta intraperitoneal se utilizó para modular la respuesta inflamatoria de la lesión pulmonar aguda en el modelo de infección de ligación/punción cecal en ratas, aunque no hubo una mejora en las tasas de supervivencia.²⁰⁴

Se exhorta a que las investigaciones en animales continúen. Los estudios experimentales para el tratamiento del cáncer que utilizan esta vía de administración en los seres humanos no han dado resultados convincentes hasta ahora.

Sin embargo, el lavado de la cavidad abdominal en peritonitis con (5-10) L de solución salina ozonizada a una concentración de (4-6) $\mu\text{g}/\text{NmL}$ durante 20 min, y con la colocación de un tubo de silicona como drenaje, se ha utilizado en los seres humanos.²⁴

4. PATOLOGÍAS MÁS APROPIADAS PARA SER TRATADAS CON OZONOTERAPIA

Las enfermedades sensibles al tratamiento con ozono se pueden clasificar en tres categorías, según la medicina basada en la evidencia (MBE). Se evaluó la calidad de la evidencia basada en el tipo de fuente (metaanálisis y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados), así como otros factores, que incluyeron la validez estadística, la relevancia clínica, la actualidad y de revisión por pares.



Grados de Recomendación. Los niveles de evidencia han sido adaptados del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos y el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford. Los niveles de evidencias seleccionados para la ozonoterapia se clasificaron en:^{206,207}

Nivel A. Buena evidencia científica, sugiriendo que los beneficios clínicos del ozono superan sustancialmente los riesgos potenciales. Sobre la base de revisiones sistemáticas con ensayos controlados aleatorios, revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios de cohortes o revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios de casos y controles.

Nivel B. Evidencia científica razonable que al menos sugiera que los beneficios clínicos del ozono superan a los riesgos potenciales. Basado en los ensayos individuales controlados aleatorios (con un estrecho intervalo de confianza), estudios de cohortes y estudios de casos y controles.

Nivel C. Evidencia científica razonable que al menos sugiera que hay beneficios clínicos proporcionados del ozono, pero el equilibrio entre beneficios y riesgos son demasiado cercanos. Sobre la base de las opiniones de expertos sin valoraciones críticas explícitas, informes de casos, o en base a la fisiología, investigación de laboratorio o “principios básicos”, o la epidemiología descriptiva.

4.1. Enfermedades en el nivel A

- a. Enfermedades de la columna (hernia del disco, espondilolisis, discartrosis, dolor lumbar y cervical, etc.).^{126,128,207,208}
- b. Osteoartritis de rodilla.^{139,140,209,212}

Para más detalles ver: ISCO3 (2014). *Ozone in non-rheumatic locomotor system pathologies.*⁴⁰

- c. La gestión de proctitis crónica inducida por radiación.^{69,213,214}
- d. Infiltración de ozono en la fascitis plantar.^{215,216}
- e. La ozonoterapia en la úlcera del pie diabético.²¹⁷⁻²²¹

4.2. Enfermedades en el Nivel B

El uso del ozono en esta categoría incluye:

En traumatología y ortopedia:

- a. Trastornos dolorosos de los tejidos blandos musculoesqueléticos.²²²
- b. Condromalacia rotuliana,^{223, 224} Gonartrosis.²²⁵⁻²²⁸
- c. Tendinopatías (codo del tenista,^{229,230} rodilla de saltador,²³¹ hombro doloroso ^{230,232} y tendinopatía del manguito rotador).^{233,234}
- d. Tenosinovitis de Quervain.^{235,236}
- e. Túnel carpal,^{237,238} túnel tarsiano.²³⁹

Enfermedades infecciosas:

- f. Caries dentales y la enfermedad periodontal (ver adenda A para más detalles).

- g. Osteomielitis,^{240,241} abscesos con fístula,¹⁴⁷ heridas infectadas,^{242, 243} úlceras crónicas²²¹ y quemaduras.^{244,245}
- h. Enfermedades infecciosas agudas y crónicas, especialmente las causadas por bacterias resistentes a los antibióticos o a los tratamientos químicos,²⁴⁶ virus (hepatitis,²⁴⁷⁻²⁴⁹ VIH-SIDA,^{250,251} herpes y la infección de Herpes zóster,^{252,255} infecciones por el papilomavirus),^{254,255} hongos (micosis y candidiasis).²⁵⁶
- i. Endometritis y vaginitis (por Candida o Monilia).²⁵⁷

Aunque la ozonoterapia sistémica representa un soporte útil para el tratamiento de estas enfermedades, es digno destacar que ni el ozono ni sus metabolitos, entre ellos el H₂O₂, alcanzan una concentración elevada en el tejido que justifique su acción germicida, debido a que los patógenos libres están protegidos por los antioxidantes plasmáticos y los virus son agentes intracelulares inalcanzables.

Las soluciones ozonizadas y aceites ozonizados se han utilizado para el tratamiento de enfermedades infecciosas por vía tópica y por vía oral y su eficacia se ha demostrado en ensayos clínicos para los tratamientos de:

- a. Protozoos parásitos: la giardiasis,^{258,259} la leishmaniasis,¹⁶⁵
- b. Micosis: El pie de atleta, onicomicosis,²⁶⁰ Tiña del pie;^{166,256}
- c. La infección bacteriana: *Helicobacter pylori*,²⁶¹⁻²⁶³ *Staphylococcus aureus*,²⁶⁴
- d. Enfermedades virales: *Herpes zoster*;²⁶⁵
- e. Enfermedades autoinmunes: pénfigo vulgar,²⁶⁶ psoriasis vulgar,¹⁶⁴ dermatitis atópica;²⁶⁷
- f. Periodontitis,²⁶⁸⁻²⁷⁰ osteítis alveolar,²⁷¹ mucositis oral inducida por la quimioterapia,²⁷² gingivitis necrotizante,²⁷³ pericoronaritis,²⁷⁴ endodoncias,²⁷⁵ lesiones orales,²⁷⁶ osteonecrosis de la mandíbula;²⁷⁷
- g. Conjuntivitis, queratoconjuntivitis y úlceras corneales;²⁷⁸
- h. Fístulas perianales de Crohn,²⁷⁹ fístulas urinarias;²⁸⁰
- i. Disbiosis intestinal;²⁸¹
- j. Bartolinitis,²⁴ candidiasis vaginal;^{282,283}
- k. Las úlceras por presión, heridas crónicas,^{163,284} úlcera del pie diabético²⁸⁵ y heridas de quemaduras infectadas.²⁸⁶

Otras enfermedades donde se ha utilizado la ozonoterapia, con el apoyo de los ensayos clínicos:

- a. Diabetes.²⁸⁷⁻²⁹⁰
- b. Síndrome de fatiga crónica²⁹¹ y fibromialgia.²⁹²⁻²⁹⁴
- c. Pérdida de audición neurosensorial súbita.²⁹⁵
- d. Enfermedades isquémicas avanzadas,²⁹⁶⁻²⁹⁸ Isquemia arterial de miembros inferiores,^{299,300} rehabilitación post-infarto de miocardio,^{301,302} y en el infarto cerebral.³⁰³
- e. Degeneración macular relacionada con la edad (forma atrófica).³⁰⁴⁻³⁰⁶
- f. Anti-envejecimiento³⁰⁷ y anti-oxidante.³⁰⁸
- g. Artritis reumatoide.³⁰⁹

Documentos adicionales que apoyan estas aplicaciones están disponibles en la *Biblioteca Internacional de Ozonoterapia de ISCO3*, de acceso libre y en línea.⁹⁶

4.3 Enfermedades en el Nivel C

Para estas patologías la ozonoterapia se utiliza ya sea sola o como soporte para un tratamiento específico, según los casos, se convierte en un medicamento/tratamiento con una alta tasa de éxito terapéutico de acuerdo con los informes clínicos preliminares.

Éstas incluyen:

- a. Fatiga relacionada con el cáncer,³¹⁰ efectos secundarios del tratamiento con quimioterapia.^{311,312} La ozonoterapia asociada con los tratamientos ortodoxos puede acelerar y mejorar los resultados.³¹³ Sin embargo, la ozonoterapia hasta ahora no ha sido capaz de mostrar un efecto terapéutico sobre el cáncer. El ozono debe integrarse con el tratamiento convencional, y hay evidencia de su utilidad,^{213,311,314,315} pero se requieren estudios más precisos.³¹⁶
- b. Asma.^{298,317}
- c. El síndrome vestibulococlear, enfermedad de Menière.³¹⁸

En los siguientes casos la combinación de los tratamientos ortodoxos y la ozonoterapia, por lo menos por razones teóricas, muestra que puede ser útil, pero no hay evidencia clínica real. La evidencia anecdótica sugiere la existencia de eficacia terapéutica, pero, en muchos casos, la eficacia se ha logrado mediante el uso de diversos tipos de terapia, por lo tanto, los resultados no son fiables. En algunos estudios, la combinación de la ozonoterapia con otro tratamiento ha sido evaluada, concluyendo que la ozonoterapia actúa como un complemento.

- a. Enfermedades autoinmunes: Esclerosis sistémica,³¹⁹ esclerosis múltiple,^{4,320,321} Artritis reumatoide,^{309,322} enfermedad de Crohn,³²³ enfermedad intestinal inflamatoria crónica,³²³ y lupus eritematoso.³²⁴
- b. Enfermedades pulmonares: Enfisema³²⁵ y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.^{326,327}
- c. Enfermedades de la piel: psoriasis,^{164,324,328} eczema y dermatitis atópica.^{146,264} Acné:³²⁹ acné conglobata,¹⁴³ Cicatrices de acné,³³⁰ Alopecia.³³¹
- d. Sepsis: La sepsis grave,^{332,333} La fascitis necrotizante,³³⁴ peritonitis,^{335,336} quemaduras,^{244,337} infección maxilar,³³⁸ otitis media supurativa,³³⁹ amigdalitis,^{340,341} sinusitis frontal,³⁴² cistitis.¹⁵³
- e. Enfermedades respiratorias: tuberculosis,³⁴³ bronquitis,³⁴⁴ insuficiencia respiratoria,³⁴⁵ rinosinusitis.³⁴⁶
- f. Enfermedades gastrointestinales: coledoclitiasis²⁴⁸ y la úlcera péptica,^{347,348} hemorragia gastrointestinal.³⁴⁹
- g. Oftalmología: el síndrome del ojo seco,³⁵⁰ retinopatía diabética,³⁵¹ endoftalmitis,³⁵² enfermedades coroideo,³⁵³ retinitis pigmentosa,³⁵⁴ y el glaucoma crónico.³⁵⁵
- h. Trastornos del sistema nervioso: abstinencia al etanol.³⁵⁶
- i. Dolor: metatarsalgia³⁵⁷ y la migraña.^{358,359}

- j. Embarazo: la insuficiencia placentaria,⁵⁶ preeclampsia,⁵⁹ y la infertilidad causada por la adhesión de la trompa de Falopio.^{360,361}
- k. Enfermedades vasculares: cardiopatía isquémica.³⁶²
- l. Metástasis del cáncer (como adyuvante o para reducir los efectos secundarios de la quimioterapia o la radioterapia): proctitis hemorrágica refractaria por radiación.⁶⁹ Hiperplasia prostática.³⁶³
- m. El síndrome de Raynaud.³⁶⁴
- n. La insuficiencia renal crónica.³⁶⁵
- o. Las enfermedades hepáticas: hepatitis A, B y C.³⁶⁶⁻³⁶⁸
- p. Panniculopatía fibroesclerótica edematosa.³⁶⁹
- q. Nódulo de las tiroides.³⁷⁰
- r. Neurología: demencia senil³⁷¹ y síndrome de Parkinson.^{372,373}

Otras publicaciones que apoyan estas aplicaciones están disponibles en la *Biblioteca Internacional de Ozonoterapia de ISCO3*, de acceso libre y en línea.⁹⁶

5. BASES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO

No todos los pacientes responden igual al estrés oxidativo controlado que se produce por la ozonoterapia. Por lo tanto, el tratamiento con ozono debe ser siempre aplicado de una manera gradual y progresiva, comenzando con dosis bajas y aumentando gradualmente para evitar riesgos innecesarios, hasta que un método de diagnóstico clínico para el estrés oxidativo esté disponible, lo que permitiría ajustar la dosis de ozono.

Es posible medir y clasificar el estado del estrés oxidativo del paciente. Solo una variable del sistema antioxidante/prooxidante (como índice de la actividad antioxidante total), no es aconsejable. Se recomiendan medir marcadores de daño biomolecular (tales como malondialdehído, productos avanzados de la oxidación de proteínas, etc.), las actividades de las enzimas (por ejemplo, catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa), antioxidantes (por ejemplo, glutatión) y los indicadores de la actividad antioxidante total. Desafortunadamente, los métodos fiables o equipos para medir el estrés oxidativo no están disponibles. La investigación en esta dirección está en marcha.

Si el balance redox no es bien conocido (balance antioxidantes/prooxidantes) y el paciente está en un estrés oxidativo, una dosis inicial alta pueden dañar los mecanismos antioxidantes celulares y agravar el cuadro clínico. *Por tanto, es preferible comenzar con dosis bajas y aumentar de acuerdo con la respuesta del paciente. Ésta es la regla práctica general.*

Sin embargo, es muy importante que el médico tenga en cuenta el estado nutricional de los pacientes (por anamnesis y el índice antropométrico). Los alimentos son la fuente de antioxidantes exógenos y es de suma importancia en la respuesta clínica de ozono. De acuerdo con el estado clínico inicial de los pacientes, se toma la decisión de si son elegibles para recibir el tratamiento con ozono o no. En algunos casos, será necesario mejorar el estado nutricional de los pacientes antes de continuar con el ozono.

Como con cualquier tratamiento médico, los pacientes pueden dividirse en tres tipos: Normorespondedores, hiperrespondedores e hiporespondedores. Existen factores que no pueden ser controlados y que dependen de la idiosincrasia del paciente y las características de cómo en él se manifiesta la enfermedad.

La ozonoterapia es un acto médico y debe ser practicado por los médicos y aplicada con rigor científico. Puede producir, con una frecuencia baja, un mínimo de efectos adversos. Por estas razones, consideramos que la regularización de la ozonoterapia llevado a cabo por las autoridades deben incluir los siguientes requisitos, y en los casos en que esto no existan, igualmente los ozonoterapeutas deben aplicarlas.

Los centros médicos donde se practica la ozonoterapia deben tener autorización sanitaria obligatoria para su funcionamiento y deben cumplir con los siguientes requisitos:

1. Tener un médico cualificado con formación y experiencia reconocida en la ozonoterapia. Esta será la persona responsable de la administración del tratamiento.
2. Utilizar el equipo adecuado para generar y aplicar la ozonoterapia. Estos también deben tener las autorizaciones necesarias de las autoridades sanitarias adecuadas. En el caso de los equipos de la Comunidad Europea deben ser marcados con la CE. El equipo para generar ozono se debe calibrar o revisada periódicamente, de acuerdo con la recomendación del fabricante, para evitar el uso de concentraciones incorrectas.
3. Utilizar oxígeno médico proporcionado por una empresa autorizada.
4. Trabajar con la máscara de carbono, como protección personal, durante las aplicaciones abiertas de ozono (bolsas, aplicaciones dentales, óticas, vaginales, etc.)
5. Implementar los diferentes protocolos, de acuerdo con la vía de administración elegida, con el fin de garantizar la calidad del tratamiento. Los protocolos deben estar debidamente validados y reconocidos por la comunidad científica internacional en ozonoterapia.
6. Establecer un consentimiento informado por escrito, el cual debe ser firmado por el paciente y el médico responsable de la aplicación de la ozonoterapia, dejando una copia en la historia clínica del paciente.
7. Tener un sistema de aireación y ventilación adecuada.
8. Disponer de los fármacos salvavidas, equipos de soporte de ventilación o una bolsa de Ambu.
9. Tener en cuenta que la aplicación de ozono intradiscal se debe hacer en una sala quirúrgica: En un hospital o en una unidad de cirugía mayor ambulatoria bajo guía fluoroscópica.
10. La clave para el éxito terapéutico depende de diversos factores controlables que incluyen la preparación científica del terapeuta y la técnica; el método que se emplea; la calidad del ozono y la aplicación general de las buenas prácticas clínicas. Los factores no controlables dependen de la idiosincrasia del paciente y el estado de la enfermedad.



5.1 Requisitos Esenciales

Para llevar a cabo cualquier procedimiento, las rutas descritas de aplicación requieren un personal técnico calificado, así como un consentimiento informado por escrito por parte del paciente, seguido de estrictas medidas de asepsia y esterilidad.

Como en cualquier otro procedimiento médico, todo el material utilizado en la ozonoterapia, que estará en contacto con el tejido o fluidos del paciente, debe ser eliminado después de un solo uso, o ser esterilizado (ej. equipo quirúrgico); y la mezcla de gas de oxígeno-ozono debe pasar por un filtro estéril antimicrobiano (<20 micras) antes de la administración.

El generador de ozono utilizado debe estar en consonancia con las recomendaciones de ISCO3.¹⁰ Los profesionales deben asistir a cursos de formación de postgrado que incluyen contenidos básicos tales como los definidos por ISCO3.²⁰⁵

5.2. Reglas Básicas para la Realizar la Formación en Ozonoterapia

1. Todos los profesores de ozonoterapia deben tener diplomas en ozonoterapia emitido por organismos reconocidos, preferentemente por las universidades o por prestigiosas organizaciones nacionales o internacionales con experiencia en la ozonoterapia.
2. El programa de formación debería estar acreditado y avalado por un organismo reconocido como universidades o una organización de prestigio nacional o internacional en ozono terapia como ISCO3.²⁰⁵
3. La formación práctica necesariamente debe hacerse en un entorno clínico controlado que cumpla con la legislación actual de salud de cada país.
4. Todo el material desechable utilizado para el entrenamiento debe cumplir con las normas que figuran en esta Declaración.



Referencias

1. ISCO3. Definitions of terms in ozone therapy. In: Therapy ISCoO, ed. *Madrid: www.isco3.org*; 2019.
2. Pecorelli A, Bocci V, Acquaviva A, et al. NRF2 activation is involved in ozonated human serum upregulation of HO-1 in endothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. Feb 15 2013;267(1):30-40.
3. Re L, Martinez-Sanchez G, Bordicchia M, et al. Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway in vivo? A preliminary result. *Eur J Pharmacol*. Nov 5 2014;742:158-162.
4. Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, et al. Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients. *Eur J Pharmacol*. 2017;in press.
5. NIH. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov <https://www.clinicaltrials.gov/> [Accessed on 07/03/2020]. 2020.
6. NCCIH. US National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH) at the National Institutes of Health (NIH). <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>. 2020. Accessed 11/03, 2020.
7. NIH. US National Cancer Institute at the National Institutes of Health <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/alternative-medicine>. 2020. Accessed 11/03, 2020.
8. NIH. US National Cancer Institute at the National Institutes of Health <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/complementary-medicine>. 2020. Accessed 11/03, 2020.
9. Parlamento Europeo. A4-0075/97 Resolución sobre el régimen de las medicinas no convencionales. Diario Oficial de las Comunidades Europeas N° C 182/67, 29 de mayo de 1997. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=OJ:C:1997:182:FULL&from=EN> <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:51997IP0075&from=ES>. Accessed 11/03, 2020.
10. ISCO3. Guidelines and Recommendations for Medical Professionals Planning to Acquire a Medical Ozone Generator. *International Scientific Committee of Ozone Therapy www.isco3.org* 2019. Accessed 11/03, 2020.
11. Pharmacopoeia E, ed <http://www.edqm.eu/site/european-pharmacopoeia-7th-edition-1401.html> 7ed2010.
12. USP. United States Pharmacopoeia: USP33, NF28 <http://www.usp.org/2010>.
13. EIGA. European industrial gases association AISBL. Comparison of European, US & Japanese pharmacopoeia monographs for medicinal gases. MGC Doc 152/18/E Revision of Doc 152/11. Avenue des Arts 3-5 B 1210 Brussels. www.eiga.eu [Revised 13/05/2019]. 2018.
14. Russian GOST. <http://www.russiagost.com/p-19487-gost-5583-78.aspx>. (accessed on 13/05/2019. Industrial and Medical Oxygen).
15. Wallner F. International Ozone Association (IO3A) Ozone News. www.io3a.com 2005;33:14-15.
16. Viviana C, Gabriele T. Exposure to low ozone concentrations induces cytoskeletal reorganization, mitochondrial activity and nuclear transcription in epithelial human cells. Paper presented at: European Cooperation of Medical Ozone Societies Congress 2014; Zurich.
17. Viebahn R, Leon OS, Fahmy Z. Ozone in Medicine: Clinical Evaluation and Evidence Classification of the Systemic Ozone Applications, Major Autohemotherapy and Rectal Insufflation, According to the Requirements for Evidence-Based Medicine. *Ozone: Science & Engineering*. 2016 2016;38:322-345.



18. Bocci VA, Zanardi I, Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *J Transl Med.* May 17 2011;9(1):66.
19. Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, Hernández-Matos Y, Barrios JM, Martínez-Sánchez G. Medical Ozone Promotes Nrf2 Phosphorylation Reducing Oxidative Stress and Proinflammatory Cytokines in Multiple Sclerosis Patients. *Rev Esp Ozonoterapia.* 2018 2018;8(2 Supp 1):48-49.
20. Viebahn-Hänsler R, Fernández OSL, Fahmy Z. Ozone in Medicine: The Low- Dose Ozone Concept. Guidelines and Treatment Strategies. *Ozone Science & Engineering.* 2012;34(6):408-424.
21. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicol Appl Pharmacol.* Nov 1 2006;216(3):493-504.
22. Menéndez s, González R, Ledea O. *Ozono, aspectos básicos y aplicaciones clínicas.* La Habana: CENIC; 2008.
23. Ozone Therapy International Library. <http://www.isco3.org/library.html> 2016.
24. Schwartz A. *Manual de Ozonoterapia Clínica:* Medizeus S.L.; 2017. <https://formacionmedizeus.com/manual-ozonoterapia-clinica/>
25. Bocci V. *Oxygen-Ozone therapy. A critical evaluation:* The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2002.
26. Siniscalco D, Trotta MC, Brigida AL, et al. Intraperitoneal Administration of Oxygen/Ozone to Rats Reduces the Pancreatic Damage Induced by Streptozotocin. *Biology (Basel).* Jan 11 2018;7(1).
27. Meng W, Xu Y, Li D, et al. Ozone protects rat heart against ischemia-reperfusion injury: A role for oxidative preconditioning in attenuating mitochondrial injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie.* Apr 2017 2017;88:1090-1097.
28. V S. Anti-Inflammatory Effects of Ozone in Human Melanoma Cells and Its Modulation of Tumour Microenvironment. *International Journal of Advanced Research.* 2018;6(7):1196-1203.
29. Huth KC, Saugel B, Jakob FM, et al. Effect of aqueous ozone on the NF-kappaB system. *J Dent Res.* May 2007;86(5):451-456.
30. Yu G, Liu X, Chen Z, et al. Ozone therapy could attenuate tubulointerstitial injury in adenine-induced CKD rats by mediating Nrf2 and NF-κB. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences.* Oct 2016 2016;19(10):1136-1143.
31. Lamberto R, Gregorio M, Nabil M. Clinical evidence of ozone interaction with pain mediators. *Saudi Med J* 2011;32(12):1363-1367.
32. Yu M, Zhao Y, Zhang X. Gardenoside combined with ozone inhibits the expression of P2X3 and P2X7 purine receptors in rats with sciatic nerve injury. *Molecular Medicine Reports.* Jun 2018 2018;17(6):7980-7986.
33. Fuccio C, Luongo C, Capodanno P, et al. A single subcutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the over-expression of pro-inflammatory caspases in the orbitofrontal cortex of neuropathic mice. *Eur J Pharmacol.* Jan 28 2009;603(1-3):42-49.
34. Wu M-Y, Xing C-Y, Wang J-N, Li Y, Lin X-W, Fu Z-J. Therapeutic dosage of ozone inhibits autophagy and apoptosis of nerve roots in a chemically induced radiculoneuritis rat model. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* Mar 2018 2018;22(6):1787-1797.
35. Lu L, Pan C, Chen L, et al. AMPK activation by peri-sciatic nerve administration of ozone attenuates CCI-induced neuropathic pain in rats. *Journal of Molecular Cell Biology.* Apr 01, 2017 2017;9(2):132-143.
36. Coppola L, Giunta R, Verrazzo G, et al. Influence of ozone on haemoglobin oxygen affinity in type-2 diabetic patients with peripheral vascular disease: in vitro studies. *Diabete Metab.* Oct 1995;21(4):252-255.

37. Verrazzo G, Coppola L, Luongo C, et al. Hyperbaric oxygen, oxygen-ozone therapy, and rheologic parameters of blood in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Undersea Hyperb Med.* Mar 1995;22(1):17-22.
38. Mehraban F, Seyedarabi A, Seraj Z, et al. Molecular insights into the effect of ozone on human hemoglobin in autohemotherapy: Highlighting the importance of the presence of blood antioxidants during ozonation. *Int J Biol Macromol.* Nov 2018;119:1276-1285.
39. Colombo R, D'Angelo F, Arzini A, Abbritti F, Boccalon L. Arterial occlusive disease: Pharmacological therapy and ozone therapy. *Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche.* 2000;159(2):53-57.
40. ISCO3. Ozone in non-rheumatic locomotor system pathologies. <http://www.isco3.org/files/Final%20non%20reumatic%20July%202014.pdf>. 2014.
41. ISCO3 I. ISCO3/MET/00/04 Paravertebral.
42. ISCO3 I. ISCO3/MET/00/17 Subcutaneous infiltration of hands (Glove technic)2016.
43. ISCO3. Non-recommended routes of application in ozone therapy. www.isco3.org. ISCO3/LEG/00/10. 2017:13. www.isco3.org. Accessed 20/03/2020.
44. ISCO3. Major Autohemotherapy. www.isco3.org2016:13.
45. ISCO3. ISCO3/MET/00/02 Minor Autohemotherapy. www.isco3.org2016.
46. ISCO3. Vaginal insufflation of an ozone-oxygen mixture (VIO3O2M) ISCO3 MET/00/13 2016;1(www.isco3.org):8.
47. ISCO3. Rectal Insufflation www.isco3.org. Vol ISCO3 MET 00 232017:9.
48. ISCO3. Extracorporeal blood oxygenation-ozonation (EBOO) ISCO3/MET/00/22. 2016;1:9 www.isco3.org. 2016.
49. Bocci V, Borrelli E, Valacchi G, Luzzi E. Quasi-total-body exposure to an oxygen-ozone mixture in a sauna cabin. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* Nov-Dec 1999;80(6):549-554.
50. ISCO3. Ozone micro doses in reflexology, acupuncture and trigger and points. ISCO3/MET/00/18. 2016;1(www.isco3.org):7.
51. Bocci V. *Ozone: A new medical drug*. Netherlands: Springer; 2011.
52. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Mol Dis.* May-Jun 2009;42(3):267-278.
53. Clemente X. Ozone therapy for placentalry insufficiency at EPH gestosis. Paper presented at: 37th International Annual Meeting of the Society for the Study of Pathophysiology of Pregarancy2005; Zegreb, Croatia.
54. Ivanchenko SA. [Correction of the imbalance in the antioxidant protection system of the body in patients with severe gestosis]. *Lik Sprava.* Jul 1999(5):113-116.
55. Ivanchenko SA. [Ozone hemotherapy and disorders of the functional energy competence of the cell membranes in gestoses]. *Lik Sprava.* Jul-Aug 1998(5):96-98.
56. Fedorova TA, Mikhailova OI, Tyutyunnik VL, Bakuridze EM, Vinogradova MA. Experience of application of medical ozone in the complex therapy of placental insufficiency. *Rev Esp Ozonoterapia.* 2016 2016;7(2):26.
57. Boyko EL, Mileeva PL. The use of medical ozone in complex treatment women with fetal growth retardation. *Rev. Española de Ozono Terapia.* 2016;6(2 Suppl. 1):18.
58. Boyko EL. New Possibilities In The Treatment of Complicated Forms of Cervical Ectopy in Women With Miscarriage. *Rev Esp Ozonoterapia.* 2018 2018;8(2 Supp 1):12.
59. Tapia AS, Talbott B. Ozone in Preeclampsia of pregnancy. Case report. *Revista Española de Ozonoterapia.* 2018/05/22 2018;8(1):99-108.
60. Clavo B, Perez JL, Lopez L, et al. Effect of ozone therapy on muscle oxygenation. *J Altern Complement Med.* Apr 2003;9(2):251-256.



61. WADA. In: 7.1 V, ed. *(ABP) Operating Guidelines*: World Anti-Doping Agency; 2019: <https://www.wada-ama.org/en/resources/athlete-biological-passport/athlete-biological-passport-abp-operating-guidelines>.
62. Martínez-Sánchez G, Delgado-Roche L, Díaz-Batista A, Pérez-Davison G, Re L. Effects of ozone therapy on haemostatic and oxidative stress index in coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2012;in press.
63. FISTERRA. Nuevos Anticoagulantes Orales. *Guías Clínicas*. 2016. <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/nuevos-anticoagulantes-orales/>. Accessed 06/01/2020.
64. NIH. National Institutes of Health. National Cancer Institute. U.S. Dep. of health and human services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. (v4.03: June 14, 2010) http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. 2010.
65. He X, Yu Z, Li Y, Lu W, Zeng Q, Chen Y. Percutaneous injection of intradiscal and paraspinal space with O2-O3 mixture to treat lumbar disc herniation. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter*. 2003;2:135-138.
66. D'Aprile P, Tarantino A, Brindicci D, Bonetti M. Infiltrazione intraforaminal di O2-O3 Tc guidata. La nostra esperienza nei conflitti disco-radicolari. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter*. 2004;3:37-44.
67. Biedunkiewicz B, Tylicki L, Nieweglowski T, Burakowski S, Rutkowski B. Clinical efficacy of ozonated autohemotherapy in hemodialyzed patients with intermittent claudication: an oxygen-controlled study. *Int J Artif Organs*. Jan 2004;27(1):29-34.
68. Tylicki L, Niew glowski T, Biedunkiewicz B, Burakowski S, Rutkowski B. Beneficial clinical effects of ozonated autohemotherapy in chronically dialysed patients with atherosclerotic ischemia of the lower limbs--pilot study. *Int J Artif Organs*. Feb 2001;24(2):79-82.
69. Clavo B, Ceballos D, Gutierrez D, et al. Long-term control of refractory hemorrhagic radiation proctitis with ozone therapy. *J Pain Symptom Manage*. Jul 2013;46(1):106-112.
70. Andreula CF, Simonetti L, De Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *AJNR Am J Neuroradiol*. May 2003;24(5):996-1000.
71. Ying W, Mei J, Min W. Percutaneous treatment of lumbar disc herniation by oxygen-ozone injection. A clinical study of 322 cases. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter*. 2005;4:6-8.
72. Corea F, Amici S, Murgia N, Tambasco N. A case of vertebrobasilar stroke during oxygen-ozone therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. Nov-Dec 2004;13(6):259-261.
73. Giudice GL, Valdi F, Gismondi M, Prosdocimo G, Belvis Vd. Acute bilateral vitreo-retinal hemorrhages following oxygenozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:175-177.
74. Scarchilli A, Malpieri R. Irritazione menígea post-trattamento con ossigeno-ozonoterapia paravertebrale. Presentazione di un caso. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter*. 2004;3:35-36.
75. Faustini A, Capobianchi MR, Martinelli M, Abbate I, Cappiello G, Perucci CA. A cluster of hepatitis C virus infections associated with ozone-enriched transfusion of autologous blood in Rome, Italy. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Sep 2005;26(9):762-767.
76. Balan C, Schiopu M, Balasa D, Balan C. Ozone therapy – a rare and avoidable source of infectious pathology of the spine *Romanian Neurosurgery*. 2017;XXXI(3):288-281.
77. Yang CS, Zhang LJ, Sun ZH, Yang L, Shi FD. Acute prevertebral abscess secondary to intradiscal oxygen-ozone chemonucleolysis for treatment of a cervical disc herniation. *J Int Med Res*. Jun 2018;46(6):2461-2465.
78. Rimini D, Molinari F, Liboni W, Simonetti V, Franzini M. The speed of reinfusion affects the vascular system during ozone major autohemotherapy. *Ozone Therapy*. 2017;1(3):56.
79. Menéndez P, García A, Peláez R. Absceso paravertebrale e intraabdominal secundario a ozonoterapia por lumbalgia. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2014;58(2):125-127.

80. Andres-Cano P, Vela T, Cano C, Garcia G, Vera JC, Andres-Garcia JA. Cervical Spondylodiscitis After Oxygen-Ozone Therapy for Treatment of a Cervical Disc Herniation: a Case Report and Review of the Literature. *HSS J*. Oct 2016;12(3):278-283.
81. Toman H, Ozdemir U, Kiraz HA, Luleci N. Severe headache following ozone therapy: Pneumocephalus. *Agri*. Jul 2017;29(3):132-136.
82. Liu H, Wang Y, An JX, Williams JP, Cope DK. Thunderclap Headache Caused by an Inadvertent Epidural Puncture During Oxygen-ozone Therapy for Patient with Cervical Disc Herniation. *Chin Med J (Engl)*. Feb 20 2016;129(4):498-499.
83. Vanni D, Galzio R, Kazakova A, et al. Intraforaminal ozone therapy and particular side effects: preliminary results and early warning. *Acta Neurochir (Wien)*. Mar 2016;158(3):491-496.
84. Albertini F, Bonetti M. Intraforaminal O2-O3 infiltration: use of CT guidance in case of accidental puncture of the periganglionic venous plexus. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter*. 2006;5:21-26.
85. He R, Huang Q, Yan X, Liu Y, Yang J, Chen X. A Case of Paradoxical Embolism Causing Anterior Spinal Cord Syndrome and Acute Myocardial Infarction Following the Intradiscal Oxygen-Ozone Therapy. *Front Neurol*. 2019;10:137.
86. Freund PR, Alshafai L, Margolin EA. Multifocal Stroke From Ozone Gas Emboli. *J Neuroophthalmol*. Feb 6 2019.
87. Beyaz SG, Altas C, Sayhan H. Cardiopulmonary Arrest and Pneumoencephaly Developing after Epidural Oxygen-ozone Mixture Therapy. *Anesth Essays Res*. Jan-Mar 2018;12(1):285-287.
88. Ureyen CM, Bas CY, Arslan S. Myocardial Infarction after Ozone Therapy: Is Ozone Therapy Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Cardiology*. 2015;132(2):101-104.
89. Vaiano AS, Valente C, De Benedetti G, Caramello G. Transient cortical blindness after intradiscal oxygen-ozone therapy. *Indian J Ophthalmol*. Dec 2016;64(12):944-946.
90. Tang WJ, Jiang L, Wang Y, Kuang ZM. Ozone therapy induced sinus arrest in a hypertensive patient with chronic kidney disease: A case report. *Medicine (Baltimore)*. Dec 2017;96(50):e9265.
91. Zambello A, Bianchi M, Bruno F. Sicurezza in ozonoterapia. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter*. 2004;1:25-30.
92. Bocci V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? *Br J Biomed Sci*. 1999;56(4):270-279.
93. Di Paolo N, Bocci V, Salvo DP, et al. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO): a controlled trial in patients with peripheral artery disease. *Int J Artif Organs*. Oct 2005;28(10):1039-1050.
94. Marchetti D, La Monaca G. An unexpected death during oxygen-ozone therapy. *Am J Forensic Med Pathol*. Jun 2000;21(2):144-147.
95. Gazzeri R, Galarza M, Neroni M, Esposito S, Alfieri A. Fulminating septicemia secondary to oxygen-ozone therapy for lumbar disc herniation: case report. *Spine*. Feb 1 2007;32(3):E121-123.
96. ISCO3. Ozone Therapy International Library. <http://www.isco3.org/library.html> 2020. Accessed 11/03, 2020.
97. Maslennikov OV, Kontorshikova CN, Gribkova IA. *Ozone therapy in Practice. Health Manual, Ministry Health Service of The Russian Federation The State Medical Academy Of Nizhny Novgorod, Russia*. http://www.absoluteozone.com/assets/ozone_therapy_in_practice.pdf. 1 ed2008.
98. Viebahn-Hänsler R, ed *Ozon-Sauerstoff-Therapie Ein praktisches Handbuch*. Stuttgart: Haug/Thieme; 2009.

99. FIO. Linee guide e buone pratiche in ossigeno ozono terapia. Consensus Conference. [Guidelines and good practices in ozone oxygen therapy. Consensus Conference]. <https://www.nuovafio.it/>. 2018.
100. Renate VH, Sonia LFO, Fahmy Z. Ozone in Medicine: Clinical Evaluation and Evidence Classification of the Systemic Ozone Applications, Major Autohemotherapy and Rectal Insufflation, According to the Requirements for Evidence-Based Medicine. *Ozone: Science & Engineering*. 2016;25.
101. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. Dec 2003;76(6):2121-2131.
102. Bocci V, Valacchi G, Rossi R, et al. Studies on the biological effects of ozone: 9. Effects of ozone on human platelets. *Platelets*. 1999;10(2-3):110-116.
103. Schwartz A. Solución Salina Ozonizada (Sso3): Fundamentos Científicos. *Revista Española de Ozonoterapia*. 2016;6(1):111-120.
104. Volkhovskaya NB, Tkachenko SB, Belopolsky AA. Modulation of phagocytic activity of blood polynuclear leukocytes with ozonized physiological saline. *Bull Exp Biol Med*. Nov 2008;146(5):559-561.
105. Sapegin ID, Khil'ko SS, Fomochkin, II. [An oxygen pressure in hepatic tissue of experimental animals in modelling of obstructive jaundice and its treatment]. *Klin Khir*. Mar 2006(3):55-57.
106. Starosek VN, Vlahov AK. [Influence of ozone on biochemical and cytochemical indexes of the blood in early period after experimental hepatic trauma]. *Klin Khir*. Nov 2001(11):42-45.
107. Belianin, II, Shmelev EI. [Ozone therapy for protracted pneumonias]. *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2009(3):28-33.
108. Karatieieva S, Plesh I, Yurkiv O, Semenenko S, Kozlovskaya I. New Method of Treatment of Pyoinflammatory Soft Tissue Complications in Patients with Diabetes Mellitus. *Georgian Med News*. Mar 2017(264):58-60.
109. Shmakova IP, Nazarov EI. Methods of application of ozone in medicine (guidelines). 2004.
110. Kontorschikova C, Peretyagin S, Okrut I, Bavrina A, Efremenko J, Kostina O. Ozone correction of metabolism misbalance induced by endogen intoxication in patients with burning injury. Paper presented at: IOA 17th World Ozone Congress2005; Strasbourg.
111. Azov NA, Azova EA, Chekalova SA. Ozone, EHF-therapy in complex treatment of children. *Rev. Española de Ozono Terapia*. 2016;6(2 Suppl. 1):5.
112. Barkalov SV, YV.Daniel. Evaluating the effectiveness of the use of ozone therapy in the treatment of combat trauma with brain damage. *Rev. Española de Ozono Terapia*. 2016;6(2 Suppl. 1):6.
113. Belyaev A, Rodin A, Zakhvatov A. Effects of ozone therapy on the course of diabetic wound process. *Rev. Española de Ozono Terapia*. 2016;6(2):11.
114. Belyaev AN, Kozlov SA, Belyaev SA, Kostin SV. Influence of ozone therapy on postoperative hemostasis system dynamics in patients with obstructive jaundice. *Rev. Española de Ozono Terapia*. 2016;6(2 Suppl. 1):13.
115. Boyko EL, Malyshkina AI. The use of ozone therapy in the treatment of leukoplakia vulva in women. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2016;7(2):19.
116. Knyazev VN, Fattyakhudinova ES. Phlebotropic adjuvant regional ozone therapy of lower limb lymphovenous failure. *Rev. Española de Ozono Terapia*. 2016;6(2 Suppl. 1):34.
117. Razumovskii SD, Konstantinova ML, Grinevich TV, Korovina GV, Zaitsev VY. Mechanism and kinetics of the reaction of ozone with sodium chloride in aqueous solutions. *Kinetics and Catalysis*. 2010;51(4):492-496.
118. Fernández C, Hidalgo Ó, Ramos JF, Sánchez R. Medida de la concentración del ozono en agua en dosis bajas. *Ozone Therapy Global Journal*. 2019;9(1):61-73.

119. Travagli V, Zanardi I, Gabbrielli A, Paccagnini E, Bocci V. Are dialysis devices usable as ozone gas exchangers? *Artif Organs*. Feb 2010;34(2):170-175.
120. Di Paolo N, Bocci V, Garosi G, et al. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO) in man. preliminary report. *Int J Artif Organs*. Feb 2000;23(2):131-141.
121. Bocci V, Di Paolo N, Garosi G, et al. Ozonation of blood during extracorporeal circulation. I. Rationale, methodology and preliminary studies. *Int J Artif Organs*. Sep 1999;22(9):645-651.
122. Martínez-Sánchez G, Re L. Rectal administration and its application in ozonotherapy. *Int. J. Ozone Therap*. 2012;11:41-49.
123. Schwartz A. Ozone therapy in the treatment of recurrent vulvo-vaginitis by *Candida albicans*. *Revista Española de Ozonoterapia*. 2015;5(1):99-107.
124. Yarustovskaya OV, Kulikov AG, Shtro LP. [Ozonotherapy as an efficient component of the combined treatment of the patients presenting with bacterial vaginosis]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. Sep-Oct 2015;92(5):45-49.
125. ISCO3. Paravertebral Ozone Therapy. *ISCO3 MET/00/04*. 2016;1(www.isco3.org):8.
126. De Oliveira Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. Ozone Therapy as a Treatment for Low Back Pain Secondary to Herniated Disc: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. Mar 2012;15(2):E115-129.
127. Ansele Alonso JC, Contreras Joya M, Perez Hidalgo S. Prospective and randomized study in patients with low back pain or sciatic pain with ozonotherapy treatment. *Patologia del Aparato Locomotor*. 2007;5:46-54.
128. Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, et al. 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*. Jun 1 2009;34(13):1337-1344.
129. Scuccimarra A. The Laminoforaminal Technique in Oxygen-Ozone Therapy for Lumbar Disc Herniation. *Riv Ital Ossigeno-Ozonoterapia*. 2003;2(2):193-196.
130. D'Erme M, Scarchilli A, Artale AM, Pasquali Lasagni M. [Ozone therapy in lumbar sciatic pain]. *Radiol Med*. Jan-Feb 1998;95(1-2):21-24.
131. Andreula C, Muto M, Leonardi M. Interventional spinal procedures. *Eur J Radiol*. May 2004;50(2):112-119.
132. Leonardi M. [Disc Puncture under Fluoroscopic Guidance]. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter*. 2002;1(1):73-78.
133. Muto M. [Intradiscal and Intramuscular Injection of Oxygen-Ozone: Pathological Evaluation. Work in Progress]. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter*. 2004;3(1):7-13.
134. Tessa GL, Pasqualetto L, Ferrara M, D'agostino V, Sirabella G. Cervical Disc Herniation: Chemodiscolysis with Intraforaminal and Intradiscal Ct-guided Ozone Injection by Anterolateral Approach. *International Journal of Ozone Therapy*. 2009;8(2):193-197.
135. Muto M, Ambrosanio G, Guarnieri G, et al. Low back pain and sciatica: treatment with intradiscal-intraforaminal O(2)-O (3) injection. Our experience. *Radiol Med*. Aug 2008;113(5):695-706.
136. Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, Volta GD, Guindani M, Leonardi M. Intraforaminal O(2)-O(3) versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: randomized controlled study. *AJNR Am J Neuroradiol*. May 2005;26(5):996-1000.
137. Gallucci M, Limbucci N, Zugaro L, et al. Sciatica: treatment with intradiscal and intraforaminal injections of steroid and oxygen-ozone versus steroid only. *Radiology*. Mar 2007;242(3):907-913.
138. Muto M, Andreula C, Leonardi M. Treatment of herniated lumbar disc by intradiscal and intraforaminal oxygen-ozone (O2-O3) injection. *J Neuroradiol*. Jun 2004;31(3):183-189.



139. Lopes de Jesus CC, Dos Santos FC, de Jesus L, Monteiro I, Sant'Ana M, Trevisani VFM. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *PLoS One*. 2017;12(7):e0179185.
140. Arias-Vazquez PI, Tovilla-Zarate CA, Bermudez-Ocana DY, Legorreta-Ramirez BG, Lopez-Narvaez ML. [Efficacy of Ozone Infiltrations in the Treatment of Knee Osteoarthritis Vs Other Interventional Treatments: A Systematic Review of Clinical Trials]. *Rehabilitacion (Madr)*. Jan - Mar 2019;53(1):43-55.
141. Benvenuti P. Oxygen-Ozone Treatment of the Knee, Shoulder and Hip. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2006;5(2):135-144.
142. Luccioni F, Mosinger M, Carcassonne M, Jouglard JP. [Treatment of burns by the method of occlusive bags and individual oxygen and ozone tents.]. *Mars Chir*. May-Jun 1961;13:250-254.
143. Davis VG. Clinical Improvement of Severe Chronic Acne Conglobata. Case Report. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2018;8(1).
144. Hassan AS, Zakarya O, Al Sheimy WM, Eldin NE. Therapeutic efficacy of ozone and low level laser in treatment of diabetic foot ulcers. *Zagazig Medical Journal*. 2011 2011;17(1):109-122.
145. Ruiz Macías MP. Ozone a complementary therapy for acne. *Ozone Therapy Global Journal*. 2019 2019;9(1):77-78.
146. Kamiyama K, Esumi E, Kojima S. Subcutaneous Injection of Ozone Induced Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome in a Patient with Atopic Dermatitis. *Neurological Medicine*. 2005;63(1):87-91.
147. Clavo B, Santana-Rodriguez N, Gutierrez D, et al. Ozone therapy in the management of enterocutaneous fistulas resulting from postsurgery abdominal/pelvic mesh placement. *Journal of Pain and Symptom Management*. Apr 2012 2012;43(4):e1-4.
148. Iskhakova RR, Рифкатовна NP, Saifullina FR, Равилевна С. Ozone therapy in ophthalmology, Озонотерапия в офтальмологии. *Kazan medical journal, Казанский медицинский журнал*. 2013;94(4):510-516.
149. Copello Noblet M, Menendez S, Schwartz Tapia A. Clinical Experience in the Treatment of Epidemic Hemorrhagic Conjunctivitis with Oleozon® Collyrium. Paper presented at: III International Congress of AEPROMO; 7th - 9th June, 2012, 2012.
150. Kashiwagi K, Saito K, Wang YD, Takahashi H, Ishijima K, Tsukahara S. Safety of ozonated solution as an antiseptic of the ocular surface prior to ophthalmic surgery. *Ophthalmologica*. Sep-Oct 2001;215(5):351-356.
151. Daniluk M, Fryczkowski M, Wielicki Z. Application of ozonotherapy in chronic inflammation of the urinary bladder. *Ortop Traumatol Rehabil*. Mar 30 2000;2(1):61-63.
152. Bonforte G, Bellasi A, Riva H, et al. [Ozone therapy: a potential adjunct approach to lower urinary tract infection? A case series report]. *G Ital Nefrol*. Jul-Aug 2013;30(4).
153. Neimark AI, Nepomnyashchikh LM, Lushnikova EL, Bakerev MA, Abdullaev NA, Sizov KA. Microcirculation and Structural Reorganization of the Bladder Mucosa in Chronic Cystitis under Conditions of Ozone Therapy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;156(3):399-405.
154. Smeliakov VA, Borisov VV. [Ozone therapy and tamsulosin in the treatment of cystitis]. *Urologiia*. Jan-Feb 2013(1):38-40.
155. Clavo B, Gutierrez D, Martin D, Suarez G, Hernandez MA, Robaina F. Intravesical ozone therapy for progressive radiation-induced hematuria. *J Altern Complement Med*. Jun 2005;11(3):539-541.

156. Barbod A, Faus J, Benages J, González P, Boada J. Infiltración terapéutica intra-prostática con Ozono Oxígeno. Estudio preliminar. *Revista Española de Ozonoterapia*. 2013;3(1):45-53.
157. Ovchinnikov Iu M, Sin'kov EV. [Use of gaseous ozone and ozonized solutions in the treatment of chronic suppurative otitis media]. *Vestn Otorinolaringol*. 1998(6):11-12.
158. Pogosov VS, Miroshnichenko NA, Tafintsev AN. [Medical ozone in combination with low-frequency ultrasound therapy in the treatment of patients with chronic purulent otitis media]. *Vestn Otorinolaringol*. 2001(5):24-25.
159. Shakov V, Edeleva AN. [Reasons for the application of medical ozone in the treatment of chronic purulent mesotympanitis]. *Vestn Otorinolaringol*. 1999(2):48-49.
160. Litvinenko SV, Kipenskey AV, Kud AA. The efficiency comparative analysis of various ozone therapy techniques for purulent maxillary sinusitis treatment. Paper presented at: Proceedings of IV Ukrainian-Russian theoretical and practical conference, the 3 th Asian-European theoretical and practical conference "Ozone in biology and medicine"2008.
161. Kud AA, Nazarov EI. Local and systems effects of inhalational ozone therapy during treatment of chronic disease of ORL organs. *Kazan Med J*. 2007;LXXXVIII (4):247-249.
162. Zhang Y, Chen F, Wu S. [Clinical observation on O3 acupoint injection for treatment of low back pain]. *Zhongguo Zhen Jiu*. Feb 2007;27(2):115-116.
163. Izadi M, Bozorgi M, Hosseine MS, Khalili N, Jonaidi-Jafari N. Health-related quality of life in patients with chronic wounds before and after treatment with medical ozone. *Medicine (Baltimore)*. Nov 2018;97(48):e12505.
164. Tan L, Huang J, Lu J, Lu J. [Clinical efficacy of ozonated oil in the treatment of psoriasis vulgaris]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. Feb 28 2018;43(2):173-178.
165. Aghaei M, Aghaei S, Sokhanvari F, et al. The therapeutic effect of ozonated olive oil plus glucantime on human cutaneous leishmaniasis. *Iran J Basic Med Sci*. Jan 2019;22(1):25-30.
166. Lu J, Guo M, Ligui H, et al. Efficacy of combination of ozonated water with oil for treatment of tinea pedis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. Feb 28 2018;43(2):147-151.
167. ISCO3. Physico-chemical characterization of ozonized oil. Acid Values. *ISCO3/LAB/00/02* 2017;1(www.isco3.org):7.
168. ISCO3. Physico-chemical characterization of ozonized oil. Iodine Value. *ISCO3/LAB/00/03* 2016;1(www.isco3.org).
169. ISCO3, Martínez-Sánchez G, Lozano ÓL. Physico-chemical characterization of ozonized oil. Peroxide Value. <http://isco3.org/officialdocs/#4>. 2016;ISCO3/LAB/00/04
170. Zanardi I, Travagli V, Gabbrielli A, Chiasserini L, Bocci V. Physico-chemical characterization of sesame oil derivatives. *Lipids*. Sep 2008;43(9):877-886.
171. Montevecchi M, Dorigo A, Cricca M, Checchi L. Comparison of the antibacterial activity of an ozonated oil with chlorhexidine digluconate and povidone-iodine. A disk diffusion test. *New Microbiol*. Jul 2013;36(3):289-302.
172. Sánchez GM-, Re L, Perez-Davison G, Delaporte RH. Las aplicaciones médicas de los aceites ozonizados, actualización. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2012;2(1):121-139.
173. Campanati A, De Blasio S, Giuliano A, et al. Topical ozonated oil versus hyaluronic gel for the treatment of partial- to full-thickness second-degree burns: A prospective, comparative, single-blind, non-randomised, controlled clinical trial. *Burns*. Sep 2013;39(6):1178-1183.
174. Valacchi G, Lim Y, Belmonte G, et al. Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. *Wound Repair Regen*. Jan 2011;19(1):107-115.
175. Di Paolo N, Bocci V, Gaggiotti E. Ozone therapy. *Int J Artif Organs*. Mar 2004;27(3):168-175.
176. Rowen RJ, Robins H, Carew K, Kamara MM, Jalloh MI. Rapid resolution of haemorrhagic fever (EBOLA) in Sierra Leone with ozone therapy. *Afr. J. Infect. Dis*. 2016;10(1):49-54.
177. Rowen RJ, Robins H. Ozone Therapy for Complex Regional Pain Syndrome: Review and Case Report. *Curr Pain Headache Rep*. May 6 2019;23(6):41.



178. Rowen RJ. Ozone therapy in conjunction with oral antibiotics as a successful primary and sole treatment for chronic septic prosthetic joint: review and case report. *Medical Gas Research*. 2018 Apr-Jun 2018;8(2):67-71.
179. Belianin, II, Nikolaeva GM, Martynova LP. [Action of dissolved ozone on mycobacterium tuberculosis and alveolar macrophages in experimental tuberculosis]. *Probl Tuberk*. 1997(1):56-59.
180. Takatori T, Shimasaki H. Metabolism of labeled fatty ozonides administered intravenously in rats. *Hokkaido Igaku Zasshi*. May 1977;52(3):261-264.
181. Belianin, II, Shmelev EI. [Blood ozonation in the treatment of patients with progressive pulmonary tuberculosis concurrent with diabetes mellitus]. *Probl Tuberk*. 1998(1):30-33.
182. Belianin, II, Abdullaev R. [Use of soluble ozone in combined treatment of pulmonary tuberculosis: lipid peroxidation and blood antioxidative defense systems]. *Probl Tuberk*. 2000(3):41-44.
183. Belianin, II, Titiukhina MV. [Enhancing the impact of chemotherapy of tuberculosis with parenteral administration of dissolved ozone]. *Probl Tuberk*. 2000(6):57-61.
184. Belianin, II, Martynova LP, Shmelev EI. [Dissolved ozone treatment-induced change in the resistance of multi-resistant mycobacterial strain to isoniazid and rifampicin]. *Probl Tuberk*. 2002(1):46-49.
185. Tafil-Klawe M, Wozniak A, Drewa T, et al. Ozone therapy and the activity of selected lysosomal enzymes in blood serum of patients with lower limb ischaemia associated with obliterative atheromatosis. *Med Sci Monit*. Jul 2002;8(7):CR520-525.
186. Belianin, II, Shmelev EI. [Changes in drug resistance of Mycobacteria in the simultaneous use of chemotherapy and intravenous infusions of dissolved ozone]. *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2004(7):32-35.
187. Mandzhgaladze NR, Kharebava ER, Didia Ts G, Ardzhevanishvili MD, Gudzhabidze MV, Chigiashvili Ts N. [Influence of intravenous ozone treatment on the level of different specificity antibodies]. *Georgian Med News*. Sep 2006(138):93-95.
188. Artiukhin AA. [Conservative methods in the therapy of male sterility. Critical analysis]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2008(4):27-34.
189. Struchkov PV, Selitskii GV, Korobeinikova MV, Zubkova AV. [Use of ozonotherapy (OT) in combined treatment of patients with discirculatory encephalopathy (DEP)]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. Mar-Apr 2008(2):10-13.
190. Gimaev R, Drapova DP, Skvortsov D, Olezov NV. [The influence of intravenous ozone therapy on the electrophysiological properties of myocardium during combined treatment of the patients presenting with arterial hypertension]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. Nov-Dec 2013(6):48-51.
191. Zhakiev BS, Zhumabaeva AN, Kaliev AA, Kazbekova GA. [Application of direct electric current and intravenous ozone therapy in the complex treatment of destructive forms of acute pancreatitis in experiment]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2013(7):32-37.
192. Kaliev AA, Zhakiev BS, Eleulov GA, Konakbaeva NK. [Concomitant use of intravenous ozone therapy and small doses of direct current in the integrated treatment of patient with sterile pancreatonecrosis]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2014(1-2):16-18.
193. Hernandez F, Menendez S, Wong R. Decrease of blood cholesterol and stimulation of antioxidative response in cardiopathy patients treated with endovenous ozone therapy. *Free Radic Biol Med*. Jul 1995;19(1):115-119.
194. Di Mauro R, Cantarella G, Bernardini R, et al. The Biochemical and Pharmacological Properties of Ozone: The Smell of Protection in Acute and Chronic Diseases. *Int J Mol Sci*. Feb 1 2019;20(3).

195. Kuroda K, Yamashita M, Murahata Y, et al. Use of ozonated water as a new therapeutic approach to solve current concerns around antitumor treatment. *Experimental and Therapeutic Medicine*. Sep 2018 2018;16(3):1597-1602.
196. Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 10. Release of factors from ozonated human platelets. *Mediators Inflamm*. 1999;8(4-5):205-209.
197. Bick RL, Frenkel EP. Clinical aspects of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis and other side effects of heparin therapy. *Clin Appl Thromb Hemost*. Oct 1999;5 Suppl 1:S7-15.
198. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Med Gas Res*. Apr 28 2011;1(1):6.
199. Schulz S, Haussler U, Mandic R, et al. Treatment with ozone/oxygen-pneumoperitoneum results in complete remission of rabbit squamous cell carcinomas. *Int J Cancer*. May 15 2008;122(10):2360-2367.
200. Häußler U. *Effect of Ozone/Oxygen-Pneumoperitoneum on Tumour Growth and Metastatic Spread of the Rabbit VX2 Head and Neck Cancer Model*. Marburg, Germany, Philipps Univ; 2009.
201. Rossmann A, Mandic R, Heinis J, et al. Intraperitoneal oxidative stress in rabbits with papillomavirus-associated head and neck cancer induces tumoricidal immune response that is adoptively transferable. *Clin Cancer Res*. Aug 15 2014;20(16):4289-4301.
202. Velez A M. Terapia adyuvante con ozono en paciente con cáncer de páncreas metastásico. *Revista Española de Ozonoterapia*. 2015 2015;5(1):21 - 31.
203. Bocci V. Does ozone really “cure” cancer? *Int J Cancer*. Sep 1 2008;123(5):1222; author reply 1223.
204. de Souza YM, Fontes B, Martins JO, et al. Evaluation of the effects of ozone therapy in the treatment of intra-abdominal infection in rats. *Clinics (São Paulo, Brazil)*. Feb 2010 2010;65(2):195-202.
205. ISCO3. Learning Methodology Instructions and Perfection in Ozone Therapy for Medical Doctors. www.isco3.org. 2015.
206. Sherman M, Burak K, Maroun J, et al. Multidisciplinary Canadian consensus recommendations for the management and treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol*. Oct 2012;18(5):228-240.
207. OCEBM. Levels of Evidence Working Group. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. 2009.
208. Steppan J, Meaders T, Muto M, Murphy KJ. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *J Vasc Interv Radiol*. Apr 2010;21(4):534-548.
209. Staal JB, de Bie RA, de Vet HC, Hildebrandt J, Nelemans P. Injection therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review. *Spine*. Jan 1 2009;34(1):49-59.
210. Noori-Zadeh A, Bakhtiyari S, Khooz R, Haghani K, Darabi S. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. Feb 2019;42:240-247.
211. Arias-Vazquez PI, Tovilla-Zarate CA, Hernandez-Diaz Y, et al. Short-Term Therapeutic Effects of Ozone in the Management of Pain in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *PM R*. Aug 2019;11(8):879-887.
212. Costa T, Rodrigues-Manica S, Lopes C, et al. [Ozone Therapy in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review]. *Acta Med Port*. Oct 31 2018;31(10):576-580.
213. Babaei-Ghazani A, Najarzadeh S, Mansoori K, et al. The effects of ultrasound-guided corticosteroid injection compared to oxygen-ozone (O2-O3) injection in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Clinical Rheumatology*. May 24, 2018 2018.



214. Clavo B, Santana-Rodriguez N, Llontop P, et al. Ozone Therapy in the Management of Persistent Radiation-Induced Rectal Bleeding in Prostate Cancer Patients. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:480369.
215. Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Chronic Radiation Proctitis. *Dis Colon Rectum.* Oct 2018;61(10):1135-1140.
216. Bahrami MH, Raeissadat SA, Barchinejad M, Elyaspour D, Rahimi-Dehgolan S. Local ozone (O₂-O₃) versus corticosteroid injection efficacy in plantar fasciitis treatment: a double-blinded RCT. *J Pain Res.* 2019;12:2251-2259.
217. Babaei-Ghazani A, Karimi N, Forogh B, et al. Comparison of Ultrasound-Guided Local Ozone (O₂-O₃) Injection vs Corticosteroid Injection in the Treatment of Chronic Plantar Fasciitis: A Randomized Clinical Trial. *Pain Med.* Feb 1 2019;20(2):314-322.
218. Wainstein J, Feldbrin Ze, Boaz M, Harman-Boehm I. Efficacy of Ozone-Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Technology & Therapeutics.* Jul 13, 2011 2011.
219. Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menendez S, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol.* Oct 31 2005;523(1-3):151-161.
220. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2014 2014;2014:273475.
221. Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, et al. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. *Diabetes Metab Syndr.* Jan - Feb 2019;13(1):822-825.
222. Izadi M, Jafari NJ, Hosseini MS, Saafaat O. Therapeutic effects of ozone in patients with diabetic foot ulcers: review of the literature. *Biomedical Research.* 2017 2017;28(18):7846-7850.
223. QING H, FENG D. Clinical Observation of O₂-O₃ Treating Common Kinetic System Soft Tissue Injury Pain (141 cases). *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia.* 2005 2005;4(2):155-158.
224. Manzi R, Raimondi D. [The Role of Oxygen-Ozone Therapy in Patellofemoral Chondromalacia]. *Riv Ital Ossigeno-Ozonoter.* 2002;1(1):31-35.
225. Fernandez-Cuadros M, Alaladejo-Florin M, Algarra-Lopez R, Perez-Moro O. Efficiency of Platelet-rich Plasma (PRP) Compared to Ozone Infiltrations on Patellofemoral Pain Syndrome and Chondromalacia: A Non- Randomized Parallel Controlled Trial. *Diversity & Equality in Health and Care.* 2017;14(4).
226. Rechkunova OA, Safronov AA. The study of quality of life as a factor in the evaluation of the efficacy of ozone therapy in the rehabilitative treatment at a late stage of rehabilitation of patients with gonarthrosis who have undergone total joint replacement. *Rev Esp Ozonoterapia.* 2016 2016;7(2):60.
227. Herrero C, Martínez A, Reyes J. Effect of intraarticular ozone infiltration in patients with gonarthrosis. Retrospective study with evaluation of visual analogue scale (VAS). *Ozone Therapy Global Journal.* 2019 2019;9(1):104-105.
228. Bernabé García F. Intraarticular ozone therapy in patients with gonarthrosis, treatment of choice. *Ozone Therapy Global Journal.* 2019 2019;9(1):102-103.
229. Kujawa J, Smagaj J, Gworys K, et al. The influence of the water baths with or without ozone associated with kinesitherapy on lower limbs muscles perfusion in patients with gonarthrosis. *Medicina Sportiva.* 2008 2008;12(4):136-141.
230. Zheng Z-j. Clinical observation on Ashi point injection of ozone for tennis elbow. *Journal of Acupuncture and Tuina Science.* 2009 2009;7(6):347-348.
231. Roditi Herrera L. Subcutaneous ozone infiltration in musculoskeletal system and spine. New perspective. *Ozone Therapy Global Journal.* 2019 2019;9(1):100-101.

232. Gjonovich A, Girotto T, Montemarà E. ["Jumper's Knee": Oxygen-Ozone Therapy in Refractory Forms]. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2002 2002;1(2):183–187.
233. Gjonovich A, Girotto L, SATTIN G, GIROTTI T, PRECISO G. [Oxygen-Ozone Therapy in Shoulder Pain: Clinical Experience]. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2002 2002;1(1):37–40.
234. Brina L, Villani PC. [Treatment of Rotator Cuff Lesions with Echo-Guided Infiltration of an Oxygen-Ozone Mixture]. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2004 2004;3(2):139–147.
235. Scarchilli A. Indications and Limits of Intra-Articular Oxygen-Ozone Therapy for Rotator Cuff Tendinopathy. *International Journal of Ozone Therapy*. 2008 2008;7(1):49-52.
236. Gheza G, Ipprio L, Bissolotti L. [Oxygen-Ozone Therapy in a Diabetic Patient with De Quervain's Tenosynovitis Associated with Joint Arthrosis]. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2002 2002;1(2):189–192.
237. Moretti M. Effectiveness of Oxygen-Ozone and Hyaluronic Acid Injections in De Quervain's Syndrome. *International Journal of Ozone Therapy*. 2012 2012;11(1):31-33.
238. Bahrami MH, Raeissadat SA, Nezamabadi M, Hojjati F, Rahimi-Dehgolan S. Interesting effectiveness of ozone injection for carpal tunnel syndrome treatment: a randomized controlled trial. *Orthop Res Rev*. 2019;11:61-67.
239. Zambello A, Fumagalli L, Fara B, Bianchi M. Oxygen-Ozone Treatment of Carpal Tunnel Syndrome. Retrospective Study and Literature Review of Conservative and Surgical Techniques. *International Journal of Ozone Therapy*. 2008 2008;7(1):45-48.
240. López-Laserna R, Juan. Results of Conservative Treatment of Tarsal Tunnel Syndrome: Medical Ozone Infiltration and Surgery 2012; Complutense University of Madrid, Spain.
241. Dikopova NZ, Volkov AG, Prikuls VF, Nosik AS, Malanchuk DA, Arzukanyan AV. [The Physiotherapy in the treatment of alveolitis and localized osteomyelitis of the jawbones]. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2019 2019;96(1):11-21.
242. Escarpenter Buliés JC. [Usefulness of Ozone Therapy in the Treatment of Osteomyelitis]. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 2005 2005;36(No. Especial).
243. Pol TT, Jiandani MP, Gajakos S, Shahane N, Koli VR. Use of ozone in healing failed pectoralis major myocutaneous advancement flap. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2017/01/02 2017;4(6):2487-2490.
244. Bialoszewski D, Kowalewski M. Superficially, longer, intermittent ozone therapy in the treatment of the chronic, infected wounds. *Ortop Traumatol Rehabil*. Oct 30 2003;5(5):652-658.
245. Peretyagin S, Struchkov AA. Ozone therapy in traumatology and burns treatment. *Revista Española de Ozonoterapia*. 2013 2013;3(1):75-89.
246. Sentsov V, Medvedeva S, Danilova I, Lipatov S, Reutov A. Experimental Justification for Using Ozonized Oil Solution in the Treatment of Chemical Burns of the Digestive Tract Caused by Acetic Acid. *Clinical Toxicology*. 2011;49:220.
247. Song M, Zeng Q, Xiang Y, et al. The antibacterial effect of topical ozone on the treatment of MRSA skin infection. *Mol Med Rep*. Feb 2018;17(2):2449-2455.
248. Chernyshev AL, Filimonov RM, Karasev AV, Neronov VA, Maksimov VA. [Combined treatment including ozonotherapy of patients with viral hepatitis]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. May-Jun 2008(3):19-22.
249. Neronov VA. [Experience with the use of ozone for the treatment of chronic viral hepatitis]. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2009 Nov-Dec 2009(6):14-17.
250. Zaky S, Kamel SE, Hassan MS, et al. Preliminary results of ozone therapy as a possible treatment for patients with chronic hepatitis C. *J Altern Complement Med*. Mar 2011;17(3):259-263.

251. Méndez Pérez I, Menéndez Cepero S, Rivero Wong J. [Ozone therapy in AIDS]. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 03/2005 2005;24(1):69-71.
252. Garber GE, Cameron DW, Hawley-Foss N, Greenway D, Shannon ME. The use of ozone-treated blood in the therapy of HIV infection and immune disease: a pilot study of safety and efficacy. *AIDS*. Aug 1991;5(8):981-984.
253. Sun J-p, Liu H-y, He N. [Epidural Application of Ozone in the Treatment of Herpes Zoster Neuralgia]. *China Clinical Practical Medicine*. 2010 2010;4(1):28-29.
254. Pan J-h, Liu H-y, He N. [Application of Ozone in the treatment of herpes zoster]. *China Clinical Practical Medicine*. 2009 2009;3(4):116-117.
255. Peirone C, Mestre VF, Medeiros-Fonseca B, et al. Ozone therapy prevents the onset of dysplasia in HPV16-transgenic mice-A pre-clinical efficacy and safety analysis. *Biomed Pharmacother*. Aug 2018;104:275-279.
256. Schwartz Tapia A. Ozonoterapia en la Infección por Virus del Papiloma Humano (HPV) [Ozone Therapy in Papillomavirus Infection- HPV]. *Revista Española de Ozonoterapia*. 2017 2017;7.
257. Gupta A, Brintnell W. Fungicidal effects of ozone: Applications for complimentary therapy in treating onychomycosis and tinea pedis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. April 2012 2012;66(4, Supplement 1):AB119.
258. Merhi Z, Garg B, Moseley-LaRue R, Moseley AR, Smith AH, Zhang J. Ozone therapy: a potential therapeutic adjunct for improving female reproductive health. *Medical Gas Research*. 2019 Apr-Jun 2019;9(2):101-105.
259. Sardiña JO, Behar R, García CE, et al. [Treatment of recurrent giardiasis with ozone]. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 1989 1989;20(1-3):61-64.
260. Méndez Pérez NI, Calunga Fernández JL, Menéndez Cepero S. [Ozone therapy in malabsorption syndrome caused by Giardia lamblia parasite: Preliminary study]. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 09/2003 2003;22(3):145-149.
261. Menendez S, Falcon L, Maqueira Y. Therapeutic efficacy of topical OLEOZON((R)) in patients suffering from onychomycosis. *Mycoses*. May 17 2010.
262. Martin SY, Cecilio CJ, Isidro H. Ozolife Softgels®, nueva alternativa en el tratamiento del Helicobacter pylori. *Revista Española de Ozonoterapia*. 2016;6(1):79-88.
263. Fedorov AA, Gromov AS, Sapronenok SV, Kurochkin V, Zhernakova ZM. [Ozone therapy in gastroduodenal pathology associated with Helicobacter pylori]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. Nov-Dec 2006(6):34-37.
264. Soto MAR, Romo-Vázquez CA, Weber-Chuliá N. Endoscopy evidence; H. Pylori infection Ozonotherapy treated, Mexican cases report. *Revista Española de Ozonoterapia*. 2018/05/22 2018;8(1):171-179.
265. Lu J, Li M, Huang J, et al. [Effect of ozone on Staphylococcus aureus colonization in patients with atopic dermatitis]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Central South University. Medical Sciences*. Feb 28, 2018 2018;43(2):157-162.
266. Huang J, Huang J, Xiang Y, Gao L, Pan Y, Lu J. [Topical ozone therapy: An innovative solution to patients with herpes zoster]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Central South University. Medical Sciences*. Feb 28, 2018 2018;43(2):168-172.
267. Jiang F, Deng D, Li X, et al. [Curative effect of ozone hydrotherapy for pemphigus]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Central South University. Medical Sciences*. Feb 28, 2018 2018;43(2):152-156.
268. Qin G, Huang J, Pan Y, et al. [Topical ozone application: An innovative therapy for infantile atopic dermatitis]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. Feb 28 2018;43(2):163-167.
269. Pietrocola G, Ceci M, Preda F, Poggio C, Colombo M. Evaluation of the antibacterial activity of a new ozonized olive oil against oral and periodontal pathogens. *J Clin Exp Dent*. Nov 2018;10(11):e1103-e1108.

270. Kaur A, Bhavikatti SK, Das SS, Khanna S, Jain M, Kaur A. Efficacy of Ozonised Water and 0.2% Chlorhexidine Gluconate in the Management of Chronic Periodontitis when Used as an Irrigant in Conjugation with Phase I Therapy. *The Journal of Contemporary Dental Practice*. Mar 01, 2019 2019;20(3):318-323.
271. Shoukheba MYM, Ali SA. The effects of subgingival application of ozonated olive oil gel in patient with localized aggressive periodontitis. A clinical and bacteriological study. *Tanta Dental Journal* 2014;11:63-73.
272. Khalifah MAA. A comparative study for the efficacy of different forms of ozone as a treatment for alveolar osteitis. *Oral Surg*. 2018;11(3):195-199.
273. Bardellini E, Amadori F, Merlo J, Chiappini D, Majorana A. OZONE THERAPY FOR THE TREATMENT OF PAEDIATRIC CHEMOTHERAPY- INDUCED ORAL MUCOSITIS: A RANDOMIZED DOUBLE BLIND CONTROLLED STUDY. *Supportive care in Cancer*. 2017 2017;25(Suppl. 2):S130-S131.
274. Ruiz H, Ramos L, Arftiles A, León O, Benítez I. Acute ulcerous necrotizing gingivitis (AUNG). An alternative of treatment with ozonized oil. *Revista Cubana de Farmacia*. 132 2006;40(Special supplement):132.
275. Hernández FM, Moure Ibarra MD, García Valdés MR. [Clinical evaluation of pericoronaritis treated with Oleozon® in the emergency dental]. *Revista Médica Electrónica*. 2010 2010;32(2).
276. Goztas Z, Onat H, Tosun G, Sener Y, Hadimli HH. Antimicrobial effect of ozonated water, sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate in primary molar root canals. *Eur J Dent*. Oct 2014;8(4):469-474.
277. Kumar T, Arora N, Puri G, Aravinda K, Dixit A, Jatti D. Efficacy of ozonized olive oil in the management of oral lesions and conditions: A clinical trial. *Contemp Clin Dent*. Jan-Mar 2016;7(1):51-54.
278. Ripamonti CM, Maniezzo R, Cislighi EG, Mariani L. Medical Ozone (O₃) Oil or Gas Applications Heal Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in Patients Treated with Bisphosphonates (BPs). Preliminary Results of a Single Arm Study. *Cancer Research*. 2010;69(24 Supplement):5046.
279. Spadea L, Tonti E, Spaterna A, Marchegiani A. Use of Ozone-Based Eye Drops: A Series of Cases in Veterinary and Human Spontaneous Ocular Pathologies. *Case Rep Ophthalmol*. May-Aug 2018;9(2):287-298.
280. Laureti S, Aborajoo E, Mattioli B, Poggioli G. Treatment of minor dehiscence after endorectal advancement flap in perianal Crohn's fistulas with ozonized oil NOVOX((R)). *Tech Coloproctol*. Feb 2016;20(2):139-140.
281. Kuklin IS, Nikitin NA, Kuklin SI. [The experience of the use of the composition of vegetable oils in the treatment of the infected wounds, combined with urinary fistulas]. *Meditinskii almanakh*. 2013 2013(3):110-111.
282. Loprete F, Vaiano F. The use of ozonated water and rectal insufflation in patients with intestinal dysbiosis. *Ozone Therapy*. 2017;2(3).
283. Tara F, Zand-Kargar Z, Rajabi O, et al. The Effects of Ozonated Olive Oil and Clotrimazole Cream for Treatment of Vulvovaginal Candidiasis. *Alternative Therapies in Health and Medicine*. Jul 2016 2016;22(4):44-49.
284. Tara F, Zand-Kargar Z, Rajabi O, Berenji F, Azizi H. P02.140. Comparing the effect of ozonated olive oil to clotrimazole cream in the treatment of vulvovaginal candidiasis [Abstract]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2012 2012;12(Suppl. 1):P196.
285. Cassino R, Ippolito AM, Cuffaro P, Corsi A, Forma O. Evaluation of the effectiveness of a hyperoxidized oil-based medication in the treatment of skin lesions: observational study. *Minerva Chir*. Feb 2015;70(1):23-31.

286. Elshenawie HA, Shalan WEA, Abdelaziz AE. Effect of Ozone Olive Oil Ointment Dressing Technique on the Healing of Superficial and Deep Diabeti Foot Ulcers. *Journal of American Science*. 2013 2013;9(11):235-250.
287. Yasti AC, Kabalak AA, Koc O. Efficacy of ozonized olive oil in the treatment of infected burn wounds [Abstract]. *World Journal of Surgery*. 2011 2011;35(Suppl.):S431.
288. Mehraban F, Seyedarabi A, Ahmadian S, Mirzaaghaei V, Moosavi-Movahedi AA. Personalizing the safe, appropriate and effective concentration(s) of ozone for a non-diabetic individual and four type II diabetic patients in autohemotherapy through blood hemoglobin analysis. *J Transl Med*. Jul 16 2019;17(1):227.
289. Tsevenmyadag M, Khurelbaatar S, Tsevenmyadag M. SOME RESULTS OF THE OUTCOME AFTER OZONE THERAPY DIAGNOSED WITH DIABETES. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2018 2018;8(2 Supp 1):87.
290. Bocci V, Zanardi I, Huijberts MSP, Travagli V. An integrated medical treatment for type-2 diabetes. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2014 January - March 2014;8(1):57-61.
291. Bocci V, Zanardi I, Huijberts MSP, Travagli V. It is time to integrate conventional therapy by ozone therapy in type-2 diabetes patients. *Annals of Translational Medicine*. Dec 2014 2014;2(12):117.
292. Borrelli E, Bocci V. A Novel Therapeutic Option for Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2002 2002;1(2):149–153.
293. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Piasentin C, Lleshi A, Taibi R. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. Feb 2019 2019;23(4):1786-1788.
294. Hidalgo-Tallon J, Menendez-Cepero S, Vilchez JS, Rodriguez-Lopez CM, Calandre EP. Ozone therapy as add-on treatment in fibromyalgia management by rectal insufflation: an open-label pilot study. *J Altern Complement Med*. Mar 2013;19(3):238-242.
295. Balestrero R, Franzini M, Valdenassi L. Use of oxygen-ozone therapy in the treatment of fibromyalgia. *Ozone Therapy*. 2017;2(1).
296. Ragab A, Shreef E, Behiry E, Zalat S, Noaman M. Randomised, double-blinded, placebo-controlled, clinical trial of ozone therapy as treatment of sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol*. Jan 2009;123(1):54-60.
297. Frosini M, Contartese A, Zanardi I, Travagli V, Bocci V. Selective ozone concentrations may reduce the ischemic damage after a stroke. *Free Radical Research*. Jan 23, 2012 2012.
298. Clavo B, Suarez G, Aguilar Y, et al. Brain ischemia and hypometabolism treated by ozone therapy. *Forschende Komplementärmedizin (2006)*. 2011 2011;18(5):283-287.
299. Maslennikov OV, Gribkova IA, Maslennikova IR. [Ozone therapy in case of ischemic heart disease and bronchial asthma (clinical results and the influence on life quality)]. *Meditinskii almanakh*. 2013 2013(3):133-135.
300. Abyshov NS, Abdullaev AG, Zakirdzhaev ED, et al. [The results of combined surgical treatment of thromboangiitis obliterans and critical lower limb ischemia using prolonged epidural analgesia and autohemotherapy with ozone]. *Khirurgiia*. 2016 2016(9):45-50.
301. Tylicki L, Nieweglowski T, Biedunkiewicz B, et al. The influence of ozonated autohemotherapy on oxidative stress in hemodialyzed patients with atherosclerotic ischemia of lower limbs. *Int J Artif Organs*. Apr 2003;26(4):297-303.
302. Sycheva EI, Khodasevich LS, Solomina OE, Zubareva MI. [The influence of ozone therapy on oxygen metabolism kinetics and the microcirculation system during spa and resort treatment of the post-infarction patients]. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, I Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2013 Nov-Dec 2013(6):9-13.
303. Pandolfi S, Zammitti A, Franzini M, et al. Effects of oxygen ozone therapy on cardiac function in a patient with a prior myocardial infarction. *Ozone Therapy*. 2017;2(1).

304. Wu X-N, Zhang T, Wang J, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging following major ozonated autohemotherapy for treatment of acute cerebral infarction. *Neural Regeneration Research*. Jul 2016 2016;11(7):1115-1121.
305. Borrelli E, Bocci V. Visual Improvement Following Ozonotherapy in Dry Age Related Macular Degeneration; a Review. *Medical hypothesis, discovery and innovation in ophthalmology*. 2013 2013;2(2):47-51.
306. Chávez Pardo I, Thais González Rodríguez N, Avilez Carmenate E, Cardoso Guillén E. [Ozone and antioxidants in (dry) macular degeneration related to age]. *Revista Archivo Médico de Camagüey*. 06/2008 2008;12(3):0-0.
307. Borrelli E, Diadori A, Zalaffi A, Bocci V. Effects of major ozonated autohemotherapy in the treatment of dry age related macular degeneration: a randomized controlled clinical study. *International journal of ophthalmology*. 2012 2012;5(6):708-713.
308. Totolici IP, Pascu AM, Poroch V, Mosoiu D. The impact of ozone therapy on antioxidant status and quality of life in palliative care - Exploratory study. *Revista de Chimie*. October 1, 2017 2017;68(10):2416-2421.
309. Inal M, Dokumacioglu A, Ozcelik E, Ucar O. The effects of ozone therapy and coenzyme Q(10) combination on oxidative stress markers in healthy subjects. *Irish Journal of Medical Science*. Jan 22, 2011 2011.
310. Leon Fernandez OS, Viebahn-Haensler R, Cabreja GL, et al. Medical ozone increases methotrexate clinical response and improves cellular redox balance in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Pharmacol*. Oct 15 2016;789:313-318.
311. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Del Pup L, Lleshi A, Berretta M. Oxygen-ozone therapy as support and palliative therapy in 50 cancer patients with fatigue - A short report. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. Nov 2018 2018;22(22):8030-8033.
312. Clavo B, Santana-Rodríguez N, Llontop P, et al. Ozone Therapy as Adjuvant for Cancer Treatment: Is Further Research Warranted? *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*. 2018 2018;2018:7931849.
313. Clavo B, Santana-Rodríguez N, Llontop P, Méndez C, Zerecero K, Fiuza D. Ozone Therapy in the Management of Cancer-treatment Toxicity. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2017 2017;7(2):41-42.
314. Waked IS, Nagib SH, Omar MT. A Single Blinded Randomized Controlled Clinical Trial on the Efficacy of Ozone Therapy on Breast Cancer-Related Lymphedema. *Cancer and Clinical Oncology*. 2013;2(2).
315. Reyes Guzmán J, López V, Franco R, Pineda J, Toledo G. Ozone plasty before the chemical inhibition of splanchnic nerves in high abdominal pain management. *Ozone Therapy Global Journal*. 2019 2019;9(1):62-63.
316. Megele R, Riemenschneider MJ, Dodoo-Schittko F, Feyrer M, Kleindienst A. Intra-tumoral treatment with oxygen-ozone in glioblastoma: A systematic literature search and results of a case series. *Oncology Letters*. Nov 2018 2018;16(5):5813-5822.
317. Luongo M, Brigida AL, Mascolo L, Gaudino G. Possible Therapeutic Effects of Ozone Mixture on Hypoxia in Tumor Development. *Anticancer Res*. Feb 2017;37(2):425-435.
318. Hernandez Rosales FA, Calunga Fernandez JL, Turrent Figueras J, Menendez Cepero S, Montenegro Perdomo A. Ozone therapy effects on biomarkers and lung function in asthma. *Arch Med Res*. Sep-Oct 2005;36(5):549-554.
319. Menéndez S, Del Cerro A, Alvarez T, Hernández F. Application of Ozone Therapy in the Vestibulocochlear Syndrome. *Reviews on recent clinical trials*. Sep 7, 2012 2012.
320. Nowicka D. Positive effect of ozonotherapy on serum concentration of soluble interleukin-2 receptor and neopterin in patients with systemic sclerosis. *Postepy Dermatol Alergol*. Apr 2019;36(2):158-163.

321. Molinari F, Rimini D, Liboni W, et al. Cerebrovascular pattern improved by ozone autohemotherapy: an entropy-based study on multiple sclerosis patients. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2017/08/01 2017;55(8):1163-1175.
322. Molinari F, Simonetti V, Franzini M, et al. Ozone autohemotherapy induces long-term cerebral metabolic changes in multiple sclerosis patients. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2014 Jul-Sep 2014;27(3):379-389.
323. Méndez-Pérez I, del Correo-Montesino A, Cámbara-Peña R, Martínez-Godínez J, Menéndez-Cepero S. [Systemic and intra-articular ozone therapy in temperomandibular joint arthritis with rheumatoid arthritis]. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 2010 2010;41(3):169-172.
324. D'Ambrosio C. [Chronic Inflammatory Bowel Disease Treated by Rectally Administered Oxygen-Ozone Mixture]. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2002 2002;1(2):155-158.
325. Kosheleva IV, Teplyuk NP, Lysenko LV, Yemelyanovm NN. Ozone therapy in combined treatment of patients with a combination of psoriasis and lupus erythematosus. *Rossiysky Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei*. 2001;4:42-44.
326. Calunga J, Paz Y, Menéndez S, Martínez A, Hernández A. [Rectal ozone therapy for patients with pulmonary emphysema]. *Rev Med Chile*. 2011;139:439-447.
327. Rakhimova DA. [Functional state of the cardiovascular system in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated by lung hypertension and treated by ozonotherapy]. *Fizioterapiya, Balneologiya, Reabilitatsiya*. 2009 2009(6):7-9.
328. Nikita SV. [Application of Medical Ozone — the New Direction in Treatment of Gastropathies at Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2008 2008(4):26-30.
329. Bajtyakov VV, Filimonkova NN. [The potentials of ozone therapy in the correction of immune disorders of patients with psoriasis vulgaris]. *Meditinskii almanakh*. 2013 2013(3):161-162.
330. Gloor M, Lipphardt BA. [Studies on ozone therapy of acne vulgaris]. *Z Hautkr*. Feb 1 1976;51(3):97-101.
331. Alvarado Güémez F, Lima Hernández LB, Núñez Lima C, Lima Rodríguez S. Treatment of acne and acne scars with procaine and ozone. New horizons. *Ozone Therapy Global Journal*. 2019 2019;9(1):81-82.
332. Riva Sanseverino E, Castellacci P, Misciali C, Borrello P, Ventura N. Effects of ozonized autohaemotherapy on human hair cycle. *Panminerva Med*. Sep 1995;37(3):129-132.
333. Parkhisenko Iu A, Glukhov AA. [Use of ozone therapy and hydro-pressure technologies in complex intensive therapy of surgical sepsis]. *Khirurgiia (Mosk)*. 2001(4):55-58.
334. Rabell S, Menéndez A, Alonso PL, et al. [Ozone therapy and prevention of sepsis in critical illness]. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 1989 1989;20(1-3):124-127.
335. Di Paolo N, Bocci V, Cappelletti F, Petrini G, Gaggiotti E. Necrotizing fasciitis successfully treated with extracorporeal blood oxygenation and ozonization (EBOO). *Int J Artif Organs*. Dec 2002;25(12):1194-1198.
336. Kudriavtsev EP, Miroshin SI, Semenov SV, Snigorenko AS, Sidorovich IA. [Ozone therapy of diffuse peritonitis in the early postoperative period]. *Khirurgiia (Mosk)*. 1997(3):36-41.
337. Lelyanov AD, Kasumyan SA, Nesterov AA, Kasumyan AS, Vaisbern IZ. The justification of the use of physical and chemical methods in treatment of generalized peritonitis and plastics after postoperative ventral hernias. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2016 2016;7(2):44.
338. Xie W, Zhang L, Yang R. [The role of ozone solution on debridement and sterilization of burn wound]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. Jun 2000;16(3):163-165.
339. Durnovo EA, Klochkov AS. [The potentials of ozone therapy in case of surgery interventions on jaws in terms of infections]. *Meditinskii almanakh*. 2013 2013(3):104-105.
340. Sin'kov EV. [Treatment of patients with acute and chronic suppurative middle ear diseases using ozone preparations]. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2009 2009(3):34-35.

341. Vlasova LA, Kudriatsev BP. [Ozone therapy in the complex treatment of local complications of chronic tonsillitis]. *Voen Med Zh.* Nov 2003;324(11):28-30.
342. ISCO3. ISCO3/CLI/00/34 Treatment of Tonsillitis with Ozone: Version 1; 2017.
343. Muminov AI, Khushvakova N. [Ozone therapy in patients with chronic purulent frontal sinusitis]. *Vestn Otorinolaringol.* 2002(6):46.
344. Xi X-e, Shang H-z, Wang J-s. [The clinical study on the curative effect of 20 refractory tuberculosis treated by ozone and chemotherapy]. *Medical Information: Section of Operative Surgery.* 2009 2009(5).
345. Khmeleva EV, Vitkina TI, Antoniuk MV, Novgorodtsev AD. [Medical applications of ozone for the rehabilitation of the patients presenting with chronic bronchitis and arterial hypertension]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoĭ fizicheskoi kulturei.* 2012 May-Jun 2012(3):3-8.
346. Antoszewski Z, Czyz-Grabinska E, Golofit Z. [Ozone therapy in the management of respiratory failure after long term mechanical respiration]. *Pol Merkur Lekarski.* Aug 2001;11(62):180-181.
347. Muminov AI, Khushvakova N. [Ozone therapy in patients with chronic purulent rhinosinusitis]. *Vestn Otorinolaringol.* 2001(6):48-49.
348. Lelianov AD, Budrin VA, Novikov AS, Guseva ED, Nesterov AA, Kirsov PP. [Optimization of the treatment of stomach ulcer in patients subjected to perforated gastroduodenal ulcer closure]. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2007(5):81-85, 165.
349. Chernekhovskaya NE, Mumladze RB, Seltsovsky AP, et al. [Intragastric ozone therapy of gastroduodenal peptic ulcer]. *Annaly Khirurgii.* 1999 1999(6):115-119.
350. Bobkov OV. [Cytobiochemical blood indices in patients with bleeding erosions and different methodical approach to their treatment]. *Lik Sprava.* Jul-Sep 2004(5-6):37-39.
351. GALOFORO A, TABARACCI G. [A Case of “Dry Eye Syndrome” Cured by Systemic O2-O3 Therapy]. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia.* 2002 2002;1(2):195–197.
352. Charró L, Beauge B, Lorenzo R, Charró O, Matos O. [Effect of ozone therapy on visual evoked potential and electroretinogram of patients with diabetic retinopathy]. *Revista CENIC Ciencias Biológicas.* 2000 2000;28(3):52-54.
353. Takahashi H, Fujimoto C, Matsui H, et al. Anterior chamber irrigation with an ozonated solution as prophylaxis against infectious endophthalmitis. *J Cataract Refract Surg.* Aug 2004;30(8):1773-1780.
354. Gierek-Lapinska A, Antoszewski Z, Myga B, Skowron J. [Preliminary report on using general ozone therapy in diseases of the posterior segment of the eye]. *Klin Oczna.* May-Jun 1992;94(5-6):139-140.
355. Mirta C, Silvia M, Frank H. Ozone Therapy in Retinitis Pigmentosa Patients: Clinical Evolution and Oxidative Stress Behavior in Retinitis Pigmentosa Patients Treated with Ozone Therapy over 20 Years. *Ozone: Science & Engineering.* 2012;34:475 - 483.
356. Ibarbia Carreras M, Planas Montalvo E. [Ozone therapy in patients with open angle primary glaucoma]. *Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación.* 2014 2014;6(1):16-23.
357. Díaz-Soto MT, Fraga Pérez A, Dranguet Vaillant J, et al. Ozone Therapy Ameliorates Nervous System Disorders And Oxidative Stress In Patients During Ethanol Withdrawal—A Pilot Study. Paper presented at: XX Congreso Latinoamericano de Farmacología y Terapéutica [20th Latin-American Congress on Pharmacology and Therapeutic]; October 21th to 25th of 2013, 2013.
358. GHEZA G. [Metatarsalgia Treated with O2-O3 in a Patient with Post-Surgical Cicatricial Fibrosis after Resection of Morton’s Neuroma]. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia.* 2002 2002;1(1):109–111.



359. Riva Sanseverino E, SOTGIU P, CASTELLACCI P. [Oxygen-Ozone Therapy Combined with Biological Medication to Treat Migraine. A Case Report]. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2003 2003;2(2):183–186.
360. Apuzzo D, Ferrazza P. Case Reports On Patients with Migraine Responding to Ozone Therapy. *Journal of Pain & Relief*. 2016/06/03 2016;5(4).
361. Sun N, Wei L, Chen D, Gao W, Niu H, He C. Clinical observation of fallopian tube obstruction recanalization by ozone. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2017 Mar-Apr 2017;33(2):290-294.
362. Liu W-B, Li Q-X, He X-F. Clinical Application of Medical Ozone in the Interventional Therapy for Infertility Caused by Fallopian Tube Adhesion. *International Journal of Ozone Therapy*. 2009 2009;8(2):198-201.
363. Ciampa S, Dequerquis G, Lettieri B. The role of ozone in the treatment of the acute phase of ischemic heart disease. *Ozone Therapy*. 2017;1(3):66.
364. Hussain S, Sharma DB, Solanki FS, Pathak A, Sharma D. Intraprostatic ozone therapy: A minimally invasive approach in benign prostatic hyperplasia. *Urol Ann*. Jan-Mar 2017;9(1):37-40.
365. Cooke ED, Pockley AG, Tucker AT, Kirby JD, Bolton AE. Treatment of severe Raynaud's syndrome by injection of autologous blood pretreated by heating, ozonation and exposure to ultraviolet light (H-O-U) therapy. *Int Angiol*. Dec 1997;16(4):250-254.
366. Bernabé García F. Major Autohemotherapy, in renal failure prospect over time. *Ozone Therapy Global Journal*. 2019 2019;9(1):30-31.
367. Galeeva NV, Васильевна ГН, Fazylov VK, Хайруллаевич ФВ, Valeeva IK, Хайрулловна ВИ. Clinical and biochemical rationale for ozone therapy in patients with chronic viral hepatitis B and C, Клинико-биохимическое обоснование озонотерапии при хронических вирусных гепатитах В и С. *Kazan medical journal, Казанский медицинский журнал*. 2014/10/15 2014;95(5):751-756.
368. Gu X-b, Yang X-j, Zhu H-y, Xu Y-q, Liu X-y. Effect of medical ozone therapy on renal blood flow and renal function of patients with chronic severe hepatitis. *Chinese Medical Journal*. 2010 2010;123(18):2510-2513.
369. Mawsouf Mn, Tanbouli Tt, Viebahn-Hänsler R. Ozone Therapy in Patients with Viral Hepatitis C: Ten Years' Experience. *Ozone: Science & Engineering*. Nov-Dec 2012 2012;34(6):451-458.
370. Siritto MA. Oxygen-ozone therapy for local adipose deposits and oedematous fibrosclerotic panniculopathy. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2006 2006;5(1):37–39.
371. Kuzmichev PP. [The use of ozone in the treatment of thyroid nodal masses and its efficiency as evidenced by ultrasound study]. *Annaly Khirurgii*. 2004 2004(3):58-59.
372. Rodríguez MM, Menéndez S, Devesa E, González R. [Ozone therapy in the treatment of senile dementia]. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 1998 1998;29(3):141-144.
373. Rodríguez MM, Menéndez S, García JR, Devesa E, Cámara A. [Ozone therapy in the treatment of old patients suffering from Parkinson's syndromes]. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 1998 1998;29(3):149-152.
374. Morelli L, Bramani SC, Guarino A. New frontiers in rehabilitation. Oxygen-ozone therapy and neuronal plasticity in the treatment of Parkinson' symptoms. *Ozone Therapy*. 2018;3(1).



Declaración de Madrid sobre la
OZONO TERAPIA
(3^a Edición)

Adenda A

APLICACIONES
del **OZONO**
en **ODONTOLOGÍA**





ADENDA A APLICACIONES DEL OZONO EN ODONTOLOGÍA

RANGOS TERAPÉUTICOS PARA EL USO DEL OZONO EN ODONTOLOGÍA

Autor

Fadi Sabbah, Odontólogo. (Miembro de ISCO3)

Coautores (miembros de ISCO3)

1. Ana G. Gossweiler, Odontóloga.
2. Michael K. Gossweiler, Odontólogo.
3. Carlos Goes Nogales, Odontólogo. Ph.D.
4. Magda Siqueira, Odontóloga.
5. Francisco Ubiratan Ferreira de Campos, Odontólogo

Índice

1. PRÓLOGO	72
2. PRINCIPIOS BÁSICOS	73
2.1 Precauciones de Seguridad	73
2.2 Ozono, Agua y Aceites Ozonizados, y Factores Relacionados	74
2.3 Dilema de la Fuente de Oxígeno	75
2.4 Materiales Ozono-Compatibles	75
2.5 Agua Ozonizada	75
2.6 Aceites Ozonizados	76
2.7 El Concepto de Cinética de Desinfección	76
2.8 Rangos de Ozono y Concentraciones de Agua Ozonizada	77
3. CLASIFICACIÓN DE LAS APLICACIONES DE OZONO DENTAL DE ACUERDO CON LA MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA	78
4. INDICACIONES CLÍNICAS GENERALES	79
4.1 Caries	81
4.1.1 Casos Clínicos de Baja Severidad: Defectos de Desarrollo; Fisuras Hipocalcificadas; Caries solo en Esmalte; Dientes Posteriores parcialmente Erupcionados	81
4.1.2 Casos Clínicos de Severidad Moderada: Caries en la Dentina Afectando el Tercio Superior de la Corona	81
4.1.3 Casos Clínicos de Severidad Moderada-Alta: Caries en Dentina Afectando el Tercio Medio	81
4.1.4 Casos Clínicos de Alta Severidad: Caries en el Tercio Apical de la Dentina	82
4.2 Hipersensibilidad: No Asociada a Caries	82
4.3 Tratamiento de Conducto Radicular	83
4.4 Higiene Regular/Profilaxia y Raspado Radicular	83
4.5 Condiciones Periodontales	83
4.5.1 Gingivitis Leve	83
4.5.2 Periodontitis	84
4.6 Ortodoncia	84
4.7 Cirugía Oral	84
4.7.1 Acondicionamiento Prequirúrgico	84
4.7.2 PRP Activado con Ozono	85
4.7.3 Extracciones Dentales	85
4.7.4 Implantes	85
4.8 Coronas y Puentes, Carillas	86
4.9 Lesiones de Tejido Blando	86
4.10 Blanqueamiento Facilitado con Ozono	86
4.11 Osteonecrosis de las Mandíbulas	86
4.12 Desórdenes Temporomandibulares (DTM)	87
4.13 Líneas de Agua en la Unidad Dental (LAUD)–Salubridad del Agua en Todo el Consultorio Dental	87
Referencias	88



1. PRÓLOGO

Desde los pioneros tempranos días en que el odontólogo suizo, Dr. E Fish (1899-1966) introdujo la ozonoterapia, la aplicación del ozono en la odontología ha evolucionado y ahora es usada por un número creciente de odontólogos en el mundo entero. Debido a las altas propiedades de desinfección y oxidación del ozono, los científicos han estudiado su uso en diferentes aplicaciones, principalmente para el tratamiento del agua, de donde han surgido la gran parte de los fundamentos de la ciencia como la conocemos hoy. Los resultados prometedores del uso del ozono en el tratamiento de agua, han fomentado la expansión de su uso en otras áreas, como por ejemplo, en el tratamiento del aire y superficies de tratamiento, que son más relevantes para la atención médica y para los profesionales de la salud.¹⁻²

Paralelamente al uso industrial del ozono en los comienzos de siglo XX, científicos y médicos introdujeron su uso en procedimientos médicos y odontológicos. No fue hasta las últimas dos décadas de ese siglo que los investigadores comenzaron a descubrir los mecanismos específicos de acción del ozono en la fisiología celular de los mamíferos. Basados en esta mejor comprensión, los protocolos clínicos se han hecho más relevantes y precisos, permitiendo que científicos y clínicos reexaminen el uso de ozono en la medicina dental.³⁻⁴

Durante este período, varias asociaciones nacionales e internacionales de ozonoterapia fueron fundadas; el International Scientific Committee of Ozone Therapy (ISCO3) fue creado; y un abundante número de congresos científicos y cursos se han celebrado. La ozonoterapia ahora es legalmente practicada en varios países del mundo. ISCO3 publicó la 2ª edición de la *Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia*⁵ en el 2015, que es considerada por los clínicos como una referencia internacional. También ha servido de referencia científica para avanzar la regulación de esta terapia en diferentes países.

Al revisar las aplicaciones del ozono en la literatura médica y dental, es importante distinguir entre el uso de los generadores que producen ozono del oxígeno ambiental, de aquellos que producen oxígeno medicinal. Esta revisión contiene referencias de investigadores y odontólogos que utilizan los dos tipos de dispositivos. Los resultados deben ser evaluados cuidadosamente ya que los generadores que utilizan oxígeno ambiental generan especies reactivas al nitrógeno que han demostrado ser citotóxicas.⁶

A pesar de haber habido un incremento continuo de los profesionales de la salud que usan ozono, la ozonoterapia no ha alcanzado todavía el punto de ser considerada una modalidad de la terapia convencional. Como consecuencia, los tratamientos no son reembolsados por los programas de seguridad social o por las compañías privadas de seguro médico-dental. Los dos más grandes obstáculos para el avance de la ozonoterapia son la falta de fondos públicos para la investigación y la negatividad de las compañías farmacéuticas a invertir en modalidades de tratamiento que no puedan ser patentadas. A pesar de estos desafíos, varias terapias de ozono médico pueden ahora ser justificadas y pueden ser clasificadas como medicina basada en evidencia. Ensayos clínicos de alta calidad, metaanálisis, y experiencias clínicas colectivas han demostrado la eficacia del ozono en ciertas aplicaciones médicas.⁷⁻¹⁰



Una revisión reciente de la literatura acerca de las aplicaciones clínicas de ozono en el tratamiento dental y medicina oral, reveló un amplio rango de sus usos utilizando diferentes modalidades incluyendo ozono, agua o aceites. A pesar de que esta revisión no distinguió entre el ozono médico del ambiental, los autores reportaron en general los resultados clínicos favorables en odontología restauradora, resultados contradictorios para cirugía y endodoncia con poco o ningún riesgo de complicaciones. Una vez más, esto indica el riesgo de combinar la literatura del ozono médico con la del ozono ambiental. La mayoría de las citas bibliográficas en el artículo se refieren a aplicaciones tópicas de ozono en la cavidad oral. Mientras rutas invasivas de administración del ozono han demostrado ser efectivas en algunas condiciones, como las inyecciones de ozono, aún no existe un consenso respecto a las concentraciones, dosis, y tiempos de tales terapias.¹¹

El Dr. F. Sabbah (2018) revisó la notable diferencia respecto a los parámetros del ozono entre las observaciones/experiencia y la literatura científica. Las primeras todavía siguen encabezando el camino de cómo la ozonoterapia y los equipos relacionados a ella están siendo usados en la práctica dental.¹²

Los odontólogos profesionales deberían usar el ozono solo dentro campo de su especialidad y de acuerdo con las políticas legales de sus respectivas autoridades. La colaboración entre los profesionales médicos y dentales es altamente recomendada en casos de que la administración sistémica de ozono sea requerida para tratar condiciones orales o maxilofaciales.

Esta adenda y sus directrices generales no tienen la intención de reemplazar una formación completa sobre el uso de ozono en la odontología. Se recomienda adquirir un conocimiento científico básico en general sobre la ciencia del ozono, y específicamente, en el uso de ozono en medicina y sus mecanismos de acción, efectos biológicos, indicaciones y contraindicaciones, modos de administración, precauciones y uso seguro, los cuales deben estar certificados por una sociedad científica o una universidad.¹³

Varios de estos temas están bien detallados en la sección médica (ejemplos: ozono-agua ozonizada y la producción de aceites ozonizados, requisitos de los equipos de ozono). Por lo que, solamente las variantes más relacionadas a la odontología serán mencionadas en esta adenda.

2. PRINCIPIOS BÁSICOS

2.1 Precauciones de Seguridad

El uso intraoral de ozono, es probablemente el método más crítico de su aplicación, entre todas las aplicaciones de ozono en la industria y en la atención médica, en lo que se refiere a la aspiración inadvertida o accidental del gas. Por lo tanto, es primordial para el odontólogo y su personal, el tomar todas las precauciones de seguridad necesarias durante las aplicaciones intraorales de ozono para evitar la inhalación accidental del mismo.

- Detener inmediatamente el procedimiento al detectar olor de ozono. Revisar el método de aplicación y que no haya fugas.

- Usar copas de silicona (p. ej. un pedazo de tubo de silicona de 10, 8, 6 mm \varnothing adaptado a la pieza de mano de suministro) al aplicar el ozono. Si la pieza de mano es de una sola línea, perforar la copa de silicona con una aguja de 18G y aspirar el exceso de gas. Si la pieza de mano tiene dos líneas, prender la línea dedicada a la succión y después aplicar el ozono.
- Usar en todo momento, la alta succión de la unidad dental para succionar cualquier escape de gas de la copa de silicona o del área de tratamiento, incluso a pesar de que la pieza de mano tenga una línea dedicada a la succión.
- Las cubetas personalizadas termoformadas deben sellarse bien por todos los bordes con material de impresión de silicona. Se aconseja hacer una prueba de sellado hermético de la cubeta (dentro de la boca) conectando el puerto de salida de la cubeta a la línea del eyector y una jeringa de 20 mL llena de aire al puerto de entrada de la cubeta. Si ésta se encuentra herméticamente sellada, la succión del eyector fácilmente aspirará el aire de la jeringa. En el caso de que el émbolo de la jeringa no sea tirado eficiente y automáticamente por la succión, esto significará que la cubeta no está sellada adecuadamente y que hay un alto riesgo de que haya escape de ozono. Revisar y sellar otra vez la cubeta si es necesario. Este video demuestra cómo realizar la prueba de sellado hermético de la cubeta: <https://www.youtube.com/watch?v=PrwFrLV7a7I>
- Asegurarse de tener siempre disponible en su consultorio dental, vitamina C en de un solo gramo y oxígeno médico con una máscara concentradora. En el caso de que haya una inhalación accidental de ozono, el paciente puede desarrollar tos de leve a severa. Si es posible, haga que el paciente consuma la vitamina C con un vaso de agua. Después, haga que el paciente respire oxígeno ajustado a una velocidad del flujo de 2 L/min. Si la tos continúa después de 15 min, administre otro gramo de vitamina C. Si después de las dos dosis de vitamina C la tos persiste o si la administración oral es imposible, el odontólogo debe de estar preparado para hacer la administración sublingualmente, aplicando un inhalador de dosis ensilar, o aplicando la vía intramuscular o intravenosa. Estas dos vías (intramuscular e intravenosa) solo deben ser hechas por un odontólogo experimentado.
- Si los procedimientos conservadores fallan en resolver las complicaciones del tratamiento de ozono, el odontólogo debe tener procedimientos de emergencia alternativos en el consultorio. Para información más específica en relación a los tipos de vitamina C, los protocolos médicos seguros y las rutas de administración, buscar como referencia el libro *Death by Calcium* de Thomas E. Levy, M.D., J.D.

Documentos de apoyo

First Aids in Ozone Therapy (Inhalatory exposition and accidental over dose).

Formularios para el Reporte de Eventos Adversos.

<https://isco3.org/officialdocs/>

2.2 Ozono, Agua y Aceites Ozonizados, y Factores Relacionados

Por definición, cualquier líquido, gas o sustancia usada en las aplicaciones médicas, especialmente para ser inyectado, debe de ser de alta pureza. Los generadores de ozono para las aplicaciones dentales deben cumplir los estándares de calidad y seguridad locales y/o internacionales. Especialmente las directrices relacionadas a los componentes externos e internos de la unidad, los cuales deben ser resistentes al ozono.



Existe una gran variedad de generadores de ozono para el uso médico y comercial, los cuales también pueden ser usados en aplicaciones dentales. Para el consultorio dental, componentes adicionales están disponibles y recomendados para asegurar que el paciente y el operador se encuentren seguros así como para facilitar la correcta aplicación terapéutica.¹⁴ Entre estas recomendaciones están:

- Una pieza de mano con copas de silicona flexibles que aseguren el suministro exacto de ozono en los dientes preparados.
- Una pieza de mano que se conecte con cierre de Luer para permitir el uso de cánulas a efecto de suministrar las cantidades exactas de ozono o líquidos ozonizados en el surco gingival.
- Un pedal de pie que permita controlar el suministro de ozono a la pieza de mano.
- Succión intraoral de alto volumen para asegurar la evacuación del exceso de ozono o líquidos.

2.3 Dilema de la Fuente de Oxígeno

El noventa por ciento de las investigaciones y estudios dentales utilizaron generadores de ozono que funcionan con aire ambiente y certificados como dispositivos médicos de la CE, mientras que la mayoría de los odontólogos usan cilindros de oxígeno para producir las mezclas de ozono.

La controversia entre el ozono médico contra el ozono ambiental continuará hasta que los odontólogos, investigadores dentales y la industria entiendan que la producción de especies reactivas de nitrógeno para las aplicaciones médicas está contraindicada. Desafortunadamente, estudios que utilizan generadores de ozono ambientales continúan siendo desarrollados. No debe sorprender a nadie, el hecho de que estudios que usan generadores ambientales fracasen en el tratamiento efectivo de condiciones dentales como la periodontitis.¹⁵ Concentradores de oxígeno con un alto rendimiento de pureza ($\geq 95\%$) podrían ser usados en procedimientos dentales tópicos. Sin embargo, en procedimientos con inyecciones en tejido blando o intraóseas, el indicado es una fuente de oxígeno de grado médico (99,9%) para la generación de ozono.¹⁴

2.4 Materiales Ozono-Compatibles

Los componentes externos e internos de los generadores de ozono deben ser hechos con materiales resistentes al mismo. Entre los materiales que tienen una compatibilidad de buena a excelente con el ozono están: silicona, plásticos de fluoro polímero, politetrafluoroetileno PTFE (Teflón®), difluoruro de polivinilideno PVDF (Kynar®), fluoro carbono (Viton®), vidrio de grado de laboratorio, acero inoxidable 316, Flexelene y titanio, entre otros.¹⁶

2.5 Agua Ozonizada

Aguas de alta pureza (productos de destilación, osmosis inversa, cambio de iones, tecnología de nano-filtración) son apropiadas para la producción del agua ozonizada en odontología.¹⁷ Dependiendo del recipiente donde ocurra la reacción y la tecnología usada para la producción de ozono/agua, la concentración del ozono disuelto en saturación puede ser alrededor de $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{5}$ de la concentración de ozono.¹⁸ La solubilidad del ozono en agua refrigerada (2-3°C) es mayor que la solubilidad a temperatura ambiente; sin embargo, el agua a temperatura ambiente es tres

veces más reactiva que el agua ozonizada fría y es más conveniente para el uso intraoral en caso de que el paciente tenga hipersensibilidad al frío.¹⁹ El agua ozonizada es comúnmente usada en odontología para la desinfección de superficies y como enjuague bucal de los pacientes.

2.6 Aceites Ozonizados

Los productos de aceite ozonizado para las aplicaciones médicas, incluyendo las dentales, deben de ser etiquetados dependiendo de sus índices de peroxidación (IP), comúnmente expresados como mEqO₂/kg.²⁰ El IP apropiado debe ser elegido dependiendo del caso clínico y la fase de curación.

Es altamente recomendado que los nuevos usuarios de ozono adquieran y usen aceites ozonizados que tengan sus componentes documentados y sus IP medibles, en vez de intentar producirlos ellos mismos. Controles industriales en el proceso de producción son requeridos para prevenir la generación de derivados secundarios tóxicos, que a su vez, pueden producir resultados clínicos no deseados.

2.7 El Concepto de Cinética de Desinfección

El concepto de cinética de desinfección, expresado en mg/min/L, es un cálculo cinético comúnmente usado para calcular la letalidad del cloro u otros desinfectantes como el ozono en el agua potable pública. Es representado por la formula,

$$\ln(N|N_0) = \Lambda_{cw} C^n t$$

$(N|N_0)$ representa la tasa de supervivencia de los microorganismos, donde N y N₀ son los registros de las unidades formadoras de colonias (UFC).

Λ_{cw} representa el coeficiente Chick-Watson de la letalidad específica del desinfectante.

C^n representa la concentración a una disolución específica representada como n.

t representa el tiempo de contacto.

A pesar de que la fórmula no es específicamente aplicable a la desinfección de sistemas biológicos, el concepto de concentración variable, el volumen y el tiempo (tasa de flujo) pueden ser aplicados en términos generales para obtener la efectividad de la desinfección.

Este es un concepto importante de entender en la odontología ya que hay una amplia variedad de substratos orgánicos e inorgánicos que se deben de tener en consideración. Por ejemplo, entendiendo cómo el ozono prefiere reaccionar con una molécula de lípido versus una de proteína dentro un tipo de tejido específico, podría afectar la decisión clínica en cuanto a la concentración, volumen y tiempo (tasa de flujo) del tratamiento. Un ejemplo específico sería el de la aplicación de ozono en un alvéolo infectado que sangra después de una extracción, versus uno que no sangra. Más ozono sería consumido por el sangramiento activo ya que el componente lípido de la sangre y la introducción de sangre nueva consumirían más ozono antes que la acción antimicrobiana de los alrededores infectados del hueso pudiera ser afectado. Lo mismo se aplica a las lesiones de caries, determinando cuan afectados o parcialmente infectados están los tejidos dentarios después de la excavación.



El concepto de poder variar el tiempo y concentración es muy útil cuando se trata de elegir generadores de ozono y equipos apropiados para la aplicación del mismo. Por ejemplo, un generador de ozono de baja concentración puede necesitar más tiempo de contacto para poder obtener resultados similares a uno que emita concentraciones más altas. Esto no significa que las concentraciones altas de ozono sean siempre mejores; algunos operadores prefieren que el contacto sea más largo usando bajas concentraciones, o usando flujos mayores. Sin embargo, es importante tener en cuenta la dosis total que está siendo aplicada al área de infección. Ésta es representada por siguiente formula:

$$\text{Dosis Total de Ozono (mg)} = \text{Flujo de Oxígeno (mL/min)} \times \text{Concentración de Ozono } (\mu\text{g/NmL}) \times \text{Tiempo (min)}/1000$$

La cantidad total de la aplicación de ozono, ya sea en las cubetas de arcada, agua ozonizada, ozono o aceites ozonizados, debe ser adaptada a la severidad del caso clínico y después reducirse de acuerdo a la progresión del proceso de curación. A pesar de que la regla general de aplicación de ozono en condiciones clínicas crónicas es ir *bajo y despacio*, lo opuesto es cierto en infecciones agudas. En estos casos, la regla general es comenzar con dosis altas de ozono y reducir dependiendo de cómo progrese el saneamiento.

2.8 Rangos de Ozono y Concentraciones de Agua Ozonizada

Concentración, tiempo de contacto y flujo o volumen están todos relacionados y deben de ser adaptados al caso clínico. La unidad de concentración recomendada para ozono es $\mu\text{g/NmL}$. En este momento, es difícil recomendar el mejor rango de concentración de ozono o las dosis que se usan corrientemente en odontología por investigadores y clínicos. La mayoría de los estudios iniciales dentales de ozono y los estudios clínicos publicados fueron hechos usando la unidad Healozone (Curozone) que produce aproximadamente $4 \mu\text{g/NmL}$ de ozono con un flujo de $\sim 600 \text{ mL/min}$, y con un tiempo de contacto entre 30 segundos a 2 minutos. Existe una versión nueva de este generador que produce hasta $32 \mu\text{g/NmL}$ en oxígeno. Una gran cantidad de odontólogos prefieren concentraciones más altas, hasta $(80-100) \mu\text{g/NmL}$.¹²

Las concentraciones en el agua ozonizada y los volúmenes usados también varían dependiendo del caso clínico. Es importante mencionar que el agua ozonizada es considerada ser más biocompatible y menos irritantes a las células epiteliales que el ozono (sin embargo, no ha habido ningún informe de efectos adversos debido a aplicaciones de ozono en los rangos y duración comúnmente usados en odontología). La concentración de agua ozonizada que puede ser usada sin peligro y sin manifestar efectos negativos varía entre $4 \mu\text{g/mL}$ a $20 \mu\text{g/mL}$.¹²

Estudios en animales han comprobado, que la irrigación de las superficies óseas con solución salina ozonizada estimula la regeneración ósea. Las soluciones salinas fueron ozonizadas entre $(10 \text{ a } 40) \mu\text{g/mL}$.²¹ La respuesta de los fibroblastos a las soluciones salinas ozonizadas ha sido también confirmada por un aumento en el potencial de cicatrización después de su uso a una concentración de $8 \mu\text{g/mL}$.²²

Por extrapolación de las indicaciones generales recomendadas para las aplicaciones tópicas de ozono en medicina, y por los resultados positivos significativos que los estudios dentales que han usado ozono, solución salina y agua ozonizada, es recomendado aplicar ozono y agua

ozonizados donde sea posible, y cuando esté indicado aceites ozonizados. Tener en cuenta que el ozono es considerado como un agente adjunto, no un sustituto de otros desinfectantes y/o agentes terapéuticos comúnmente usados en la odontología.

3. CLASIFICACIÓN DE LAS APLICACIONES DE OZONO DENTAL DE ACUERDO CON LA MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA

Después de revisar 142 estudios que cubren los principales campos de aplicación de ozono dental, donde ozono, agua y aceites ozonizados fueron utilizados de manera separada o combinados, los resultados positivos más significantes fueron recopilados y tabulados de acuerdo al campo de aplicación. (Tabla 1).¹²

75% de los estudios que cubren los cuatro mayores campos de la odontología (Caries-Endodoncia-Cirugía-Periodoncia) han demostrado resultados positivos significantes con el uso de la ozonoterapia¹². En general todos los campos combinados demostraron el 76% de resultados favorables usando ozonoterapia.

Es conveniente mencionar que la mayoría de los estudios que usaron ozono, emplearon generadores con aire ambiental y que producían ozono a bajas concentraciones. Una razón del por qué la mayoría de los científicos utilizaron estos generadores, fue que éstos tienen la certificación EC como equipo médico, que es un prerrequisito en la Unión Europea donde la mayoría de los estudios fueron realizados. Por comparación, los autores mencionaron que muchos odontólogos comúnmente usan oxígeno puro para generar ozono a altas concentraciones y que siguen las mismas especificaciones y parámetros que las que usan los médicos en aplicaciones tópicas, lo que se ve reflejado en los estudios médicos de investigación que cubren este campo de aplicación en particular (Tabla 2).¹²

Tabla 1. Principales campos de aplicación del ozono dental.

Campo	#	RPS #	RPS %	RPS % Todos los Campos	RPS % a,b,c,d		#	RPS #	RPS %
ATM	5	5	100%	76%	75%	Compatibilidad con materiales restauradores	36	31	86%
Cirugía(a)	27	24	89%			Citotoxicidad	5	4	80%
Lesiones de tejido Blando	8	7	88%			LAUD	4	4	100%
Periodoncia(b)	16	12	75%						
Caries (c)	48	34	71%						
Endodoncia(d)	34	23	68%						
Blanqueamiento	4	2	50%						
	142	107							

ATM: Articulación Temporomandibular
LAUD: Líneas de agua de las Unidades Dentales

RPS: Resultados Positivos Significativos
#: Número de Estudios

Tabla 2. Comparación de los parámetros de aplicación tópica de ozono en investigación y en aplicaciones clínicas.

Sumario de los parámetros de gas ozonizado	Investigación	Dentistas
Concentración ($\mu\text{g}/\text{NmL}$)	0.2 – 4.2	10 - 100
Origen del Oxígeno	Aire ambiental	Oxígeno Puro
Dosis (mg)	0.06 – 8.2	3 - 120

Existe una discrepancia entre los parámetros de concentración de ozono usados por los investigadores y los usados por los clínicos. Esto hace difícil hacer recomendaciones de los mejores rangos terapéuticos de ozono para ser usado en odontología. Algunos estudios publicados, usaron concentraciones altas de ozono en el rango de 10 a 60 $\mu\text{g}/\text{NmL}$ y demostraron resultados positivos significantes. Un estudio *in vitro*, comparó la efectividad de 4,2 y 53 $\mu\text{g}/\text{NmL}$ de ozono en microorganismos endodónticos y encontró que la concentración más alta fue más efectiva que la baja.^{21,23-26}

Además de la evidencia científica, la *Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia*, sirve también de apoyo sólido para la legalización de la ozonoterapia. En este contexto, el uso de ozono en odontología debe reflejar una concordancia entre la investigación y la experiencia clínica, especialmente en lo relacionado a los parámetros de ozono.

La esperanza es que los futuros estudios dentales con ozono, tomen en consideración estos hallazgos. Nosotros también esperamos que los autores consideren las mismas indicaciones, especificaciones y parámetros usados en las aplicaciones tópicas médicas. Sospechamos que el 76% global significa que los resultados positivos pueden dramáticamente mejorar si hay una estandarización en los estudios clínicos con respecto a los generadores de ozono y a los equipos dentales para su aplicación. Para garantizar seguridad y minimizar el riesgo de penalización por gremios profesionales legales, los generadores de ozono deben ser certificados por organizaciones que apliquen pruebas independientes aprobadas por el gobierno (CE, CSA, UL, FDA) en cuanto a su capacidad para producir de manera consistente y confiable la concentración de oxígeno/ozono de grado medicinal que declara el generador. Igualmente, los equipos de aplicación (cubetas para ozonizar y piezas de mano) deben de ser construidos de materiales resistentes al ozono que demuestren fugas mínimas para evitar la inhalación por los pacientes.

Para los profesionales que deseen información más detallada de la literatura, pueden revisar el artículo de Sabbah 2018¹² sobre las aplicaciones dentales del ozono que contiene 250 referencias.

4. INDICACIONES CLÍNICAS GENERALES

Como en las aplicaciones tópicas médicas de ozono, es recomendable que los odontólogos usen el ozono y el agua ozonizados/solución salina cuando sea posible y suplementar con aceites ozonizados cuando sea indicado. Seleccionar la dosis apropiada de acuerdo al caso clínico y a la severidad, comenzando con dosis altas y reduciéndolas durante la fase de saneamiento.^{12,27}

Tomando en consideración el equipo de ozono comúnmente usado en la investigación y en la práctica clínica y aplicando las indicaciones de oxígeno/ozono, las siguientes indicaciones generales cubren las dosis altas y bajas de ozono tal como están reflejadas en la investigación y en la práctica clínica (Tabla 3).

Tener en cuenta que estas indicaciones no constituyen un protocolo estricto a seguir. Los profesionales deben seleccionar las dosis y modalidades de aplicación de ozono dependiendo de cada caso clínico.

Tabla 3. Indicaciones generales para el uso de ozono, agua y aceites ozonizados.

Severidad del caso clínico	Parámetros del Ozono			
	Gas O ₂ /O ₃ μg/NmL	Aire/O ₃ gas μg/NmL	Agua O ₃ μg/mL	Aceites O ₃ IP: mEqO ₂ /kg
Baja severidad	C: 5-20 T: 30-60 s	C: 2-4 T: 30-60 s	C: 4-8	IP: 500
Severidad moderada	C: 20-40 T: 30-60 s	C: 2-4 T: 1-2 min	C: 8-15	IP: 800
Alta severidad	C: 40-80 T: 1-2 min	C: 2-4 T: 3 min	C: 20	IP: 1,200
Inyecciones Intracapsulares	C: 5-20 V: 1-2 mL	N/A	C: 12-20 V: 100-200 mL	
Legenda: C: concentración; V: volumen; IP: Índice de peroxidación; N/A: no es aplicable; T: tiempo de aplicación				

Recomendaciones para las Aplicaciones de Ozono Dental

El ozono con alta humidificación es más efectivo que el gas seco, que es el producido usualmente por los generadores de ozono, y puede minimizar la deshidratación de las estructuras dentinarias como se observa con el ozono seco. La rehumidificación del ozono seco puede ser lograda dejando pasar el gas a través de una columna saturada con agua ozonizada. O si no, mojando las estructuras dentinarias con agua ozonizada durante la aplicación del ozono seco por largos periodos de tiempo.

Es más conveniente irrigar grandes volúmenes de agua ozonizada con la jeringa de aire/agua de la unidad dental que usando una jeringa manual. Otra ventaja es que el agua ozonizada irrigada con presión tiene una tasa de transferencia de moléculas de ozono más grande con respecto al área a irrigar que si se usara una jeringa manual. Se recomienda reemplazar el sello de goma (junta tórica u O-Ring) de la jeringa de aire/agua con sellos de Viton y la tubería con tubos de teflón.

Bombas comerciales resistentes al ozono con velocidades variables son otra buena alternativa y pueden irrigar el agua ozonizada con una presión de hasta 100 psi (689475 Pa).

4.1 Caries

La Odontología mínimamente invasiva (OMI) se está convirtiendo en el estándar de atención dental, especialmente con el avance de los sistemas de diagnóstico de caries tempranas, instrumentos de corte atraumáticos selectivos y materiales restauradores bioactivos. La meta de la OMI es implementar medidas preventivas tempranas, y en el caso de tratamientos invasivos, la de selectivamente remover la dentina careada o dañada y el esmalte con el mínimo daño colateral de las estructuras saludables. Procurando así la remineralización de los tejidos afectados y la regeneración de los túbulos dentinarios, consecuentemente manteniendo todas las estructuras del diente, su integridad y su fortaleza. El ozono juega un papel importante en este proceso eliminando la biopelícula causativa y sus subproductos. A pesar de que hay pocos estudios que investigan los efectos del ozono en los tejidos pulpares y sus habilidades para estimular los factores de crecimiento e incluso las células madres;^{28,29} las observaciones clínicas de los odontólogos y de los científicos en el campo médico apoyan la idea de que los tratamientos con ozono pueden ser efectivos facilitando la regeneración del tejido pulpar con lesiones incipientes debido a caries profundas. La posibilidad de evitar un tratamiento endodóntico y regenerar una pulpa dental dañada podría representar un avance excitante y significativo en la medicina dental.

4.1.1 Casos Clínicos de Baja Severidad: Defectos de Desarrollo; Fisuras Hipocalcificadas; Caries solo en Esmalte; Dientes Posteriores parcialmente Erupcionados

Tratamiento Preventivo

Enjuagar con agua ozonizada.

Pulido de fisuras con presión de aire (bicarbonato sódico/Sylc).

Lavar con agua ozonizada. Aplicar ozono seguido de agente mineralizador.

Sellantes bioactivados preventivos (Fuji Triage).

Tratamiento invasivo

Abrasión de aire fluido (agua ozonizada).

Lavar con agua ozonizada. Aplicar ozono seguido de agente mineralizador.

Obturar con Fuji IX o con su material de preferencia.

4.1.2 Casos Clínicos de Severidad Moderada: Caries en la Dentina Afectando el Tercio Superior de la Corona

La anestesia probablemente no esté indicada.

Enjuagar con agua ozonizada.

Abrasión de aire fluido (agua ozonizada)/pieza de mano a baja velocidad (100 r·min⁻¹)/instrumentos manuales.

Cortado asistido con tintes detectores de caries/DiagnoDent.

Lavar con agua ozonizada.

Aplicar ozono seguido de agente mineralizador

Obturar con Fuji IX, EQUIA o con material de su preferencia.

4.1.3 Casos Clínicos de Severidad Moderada-Alta: Caries en Dentina Afectando el Tercio Medio

Determinar si la anestesia es indicada.

Enjuagar con agua ozonizada.

Abrasión de aire fluido (agua ozonizada)/pieza de mano a baja velocidad (100 r·min⁻¹)/instrumentos manuales.

Cortado asistido con tintes detectores de caries/DiagnoDent.

Se recomienda dejar la capa ligeramente curtida de dentina afectada (la base de la lesión 0.5 mm).

Lavar con agua ozonizada abundantemente durante la eliminación de la caries.

Aplicar ozono.

Aplicar agente mineralizador.

Obturar con Fuji IX, EQUIA o con su material de preferencia.

4.1.4 Casos Clínicos de Alta Severidad: Caries en el Tercio Apical de la Dentina

Determinar si anestesia es indicada.

Enjuagar con agua ozonizada.

Abrasión de aire fluido (agua ozonizada)/pieza de mano a baja velocidad (100 r·min⁻¹)/instrumentos manuales.

Cortado asistido con tintes detectores de caries/DiagnoDent.

Remover completamente la dentina necrótica (no sensitiva) dejar <1 mm de la capa afectada de dentina ligeramente curtida.

Lavar con agua ozonizada abundantemente durante la eliminación de la caries.

Aplicar ozono por dos minutos o más; seguido de agente mineralizador

Si la lesión de caries es muy profunda, se recomienda realizar el procedimiento en dos sesiones para evitar exposición de la pulpa

- Sesión 1: Remover completamente la dentina necrótica periférica (no sensitiva) dejar <1 mm de la capa afectada de dentina ligeramente curtida sobre la cavidad pulpar. Lavar la cavidad con abundante agua ozonizada. Aplicar ozono por dos minutos o más; seguido de agente mineralizador.
Obturar con Silicato tricálcico/cemento de vidrio ionómero y evaluar al intervalo de (2 a 3) meses.

- Sesión 2: Remover el relleno/cemento provisional, cuidadosamente remover la dentina no mineralizada y aplicar agua ozonizada/ozono y agente mineralizador. Colocar relleno provisional o final.
A los 3 meses evaluar a través de un examen clínico y una radiografía si el diente es asintomático, obturar con Fuji IX, EQUIA o con material de su preferencia.

Tener en cuenta que es recomendado el tratamiento con ozono de las arcadas usando cubetas antes y durante el tratamiento, específicamente en el caso de caries profundas.

4.2 Hipersensibilidad: No Asociada a Caries

Diagnos – Establecer factores de riesgo – Plan de tratamiento de acuerdo al caso clínico.

Enjuagar con agua ozonizada.

Abrasión con presión de aire (Bicarbonato sódico/Sylc).



Lavar con agua ozonizada.
Aplicar ozono.
Aplicar agente mineralizador. Restaurar si es necesario.

4.3 Tratamiento de Conducto Radicular

Enjuagar con agua ozonizada.
Abrir el acceso a cámara pulpar-Identificar canal(es).
Enjuagar la cavidad con agua ozonizada y aplicar ozono.
Proseguir con su técnica preferida química/ensanchamiento mecánico/técnica de limpieza de los conductos.
Enjuague final con grandes cantidades (100-200 mL) de agua ozonizada ($8+\mu\text{g}/\text{NmL}$) usando las agujas apropiadas.
Activar con ultrasonido o puntas láser para mejorar la eliminación mecánica y la desinfección.
Irrigar con agua ozonizada- llenar el canal(es) con ozono ($40-80 \mu\text{g}/\text{NmL}$) por (1-2) minutos en cada canal usando una pieza de mano o una jeringa manual (100 mL).
Mantener la punta de la jeringa libre de movimiento dentro del canal mientras el exceso de ozono es succionado.
En caso de que el tratamiento del conducto necesite dos sesiones, rellénelo con material provisional de su preferencia.
Inyectar (1-2) mL de $5-10 \mu\text{g}/\text{NmL}$ en la región periapical. Repetir en las visitas subsiguientes.

4.4 Higiene Regular/Profilaxia y Raspado Radicular

Enjuagar con agua ozonizada.
Llenar la botella del escariador con agua ozonizada (si es el caso) y proceda con el procedimiento de tartrectomía.
Mantener la irrigación con agua ozonizada durante el procedimiento.
Aceites ozonizados si es necesario.

4.5 Condiciones Periodontales

4.5.1 Gingivitis Leve

Enjuagar con agua ozonizada.
Llenar la botella del escariador con agua ozonizada (si es el caso) y proceda con el procedimiento de tartrectomía.
Mantener la irrigación con agua ozonizada durante el procedimiento.
Puede ser requerida, antes de la limpieza/raspado radicular, la aplicación de ozono usando cubetas en las arcadas.
Aplicar aceite ozonizado de 400-600 IP, y si es necesario, levemente dentro del surco gingival con un cepillo (sulcabrush).
Proporcionar al paciente con aceite ozonizado para uso en el hogar. Aplicar una o dos veces diarias por unos cuantos días.

4.5.2 Periodontitis

Según el Centro para Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), la periodontitis se considera ahora un problema de la salud pública mundial con una prevalencia de casi 50% en adultos de 20 a 64 años y más de 70% en adultos de 65 años o mayores. Además de sus consecuencias destructivas y la pérdida de dientes, la enfermedad periodontal está asociada con enfermedades inflamatorias crónicas (enfermedad cardiovascular arterioesclerótica, diabetes, artritis reumatoidea, deterioro cognitivo, obesidad, síndrome metabólico, cáncer, etc.).³⁰⁻³¹

La ozonoterapia tópica y sistémica puede ser extremadamente beneficiosa para el alivio del daño devastador, local y sistémico, que produce la biopelícula periodontal y el estrés oxidativo inflamatorio crónico. Es lamentable que la investigación combinada de ozono administrado local y sistémicamente, siga careciendo de este importante tema de salud, que en nuestra opinión, debería ser prioridad para estudios futuros de ozono. Los médicos y odontólogos ozonoterapeutas deberían colaborar en el tratamiento y manejo de la enfermedad periodontal que podría ser una enfermedad infecciosa crónica sistémica, no una afección oral con asociaciones sistémicas.

Aplicar con cubetas de arcada completa (ozono-agua).

Raspado radicular con agua ozonizada.

Irrigar los sacos periodontales con ozono utilizando el aplicador apropiado (puntas capilares Ultradent; 27G– 25G aguja roma).

Aplicar aceite ozonizado. Aceite ozonizado (PI 600-800) para uso en el hogar. Aplicar una o dos veces diarias por unos cuantos días.

Reevaluación- Decidir si otras sesiones son indicadas.

Tener en cuenta que la cantidad total de la aplicación de ozono a través de las cubetas de arcada total, usando agua, ozono y aceites ozonizados, debe ser adaptada a la progresión del proceso de curación. La regla general es comenzar con una dosis alta de ozono e ir reduciendo de acuerdo con el progreso de la curación.

4.6 Ortodoncia

Irrigar a fondo con agua ozonizada y aplicar ozono (20-30 $\mu\text{g}/\text{NmL}$; 30-60 s) alrededor de cada bracket.

Repetir el procedimiento cada 3 meses o según sea necesario.

Tratar como corresponda en presencia de gingivitis.

Uso doméstico de aceite ozonizado (600 IP).

Es más fácil remover los arcos y elásticos antes de aplicar el ozono usando una copa de silicona y para evitar cualquier deterioro de materiales no resistentes al ozono.

4.7 Cirugía Oral

4.7.1 Acondicionamiento Prequirúrgico

En situaciones donde el estado médico del paciente (diabetes, baja inmunidad, efectos secundarios asociados a medicinas, vejez) podría afectar el proceso de saneamiento o

contribuir con complicaciones postoperatorias, un acondicionamiento prequirúrgico podría aliviar tales eventos. El diente o dientes a ser extraídos y sus tejidos periféricos, o incluso toda la boca pueden ser tratados con agua ozonizada y ozono usando el método de aplicación más apropiado para el caso. Si una inyección directa con ozono es elegida, se recomienda aplicarlo en incrementos pequeños (menos de 1 mL) para evitar la posibilidad de introducir grandes cantidades de gas y producir un émbolo dentro de una arteriola.

La frecuencia de la aplicación del ozono debe ser adaptada a la situación clínica del paciente. La administración de ozono parenteral por médicos, puede también contribuir en el acondicionamiento prequirúrgico.

4.7.2 PRP Activado con Ozono

El efecto del plasma ozonizado rico en factores de crecimiento fue examinado por el grupo de investigación dental de Anitua *et al.* 2015.³² Diferentes dosis de ozono fueron agregadas con flujo continuo o con el método de una jeringa a muestras de sangre coaguladas y centrifugadas. Los resultados sugirieron que las dosis bajas de ozono no modificaron las propiedades o resultados del plasma con factores de crecimiento, mientras que dosis altas alteraron el proceso de coagulación de la fibrina e indujeron un efecto destructivo sobre los morfógenos y los factores de crecimiento, reduciendo o inhibiendo sus potenciales biológicos.³²

4.7.3 Extracciones Dentales

Enjuagar con agua ozonizada.

Remover cualquier resto de placa e infiltrar el surco con ozono.

Proceder con la extracción del diente.

Lavar el alvéolo con agua ozonizada.

Cubrir el alvéolo con una gaza, utilizar la punta del aplicador para irrigar ozono (40-80 $\mu\text{g}/\text{NmL}$, 1-2 min) mientras el exceso de gas es succionado. Llenar el alvéolo con unas cuantas gotas de aceite ozonizado. Usar aceite ozonizado en casa una o dos veces diarias y disminuir la aplicación dependiendo de la cicatrización.

4.7.4 Implantes

Colocación de implantes

Enjuagar con agua ozonizada.

Proceder a la preparación del sitio de implantación e irrigar con agua ozonizada / solución salina ozonizada.

Infiltrar el sitio con ozono usando el aplicador apropiado y succionando el exceso de gas.

Lubricar las roscas del pilar con aceite ozonizado antes de la inserción.

Usar aceite ozonizado a domicilio y reducir dependiendo del progreso de la cicatrización.

Colocación de la restauración final

Irrigar completamente el implante con agua ozonizada, secar, y lubricar las roscas del pilar con aceite ozonizado antes de la inserción.

Ajustar después el pilar, eliminar el exceso de aceite con un aplicador mojado en alcohol.

Periimplantitis

Procedimiento no invasivos si está indicado

Enjuagar con agua ozonizada.

Irrigar con agua ozonizada y ozono usando los aplicadores apropiados.

Utilizar la técnica y tecnología de su preferencia para limpiar el área afectada.

Colocar algunas gotas de aceite ozonizado dentro del área afectada.

Usar aceite ozonizado en casa.

Injectar (1-2) mL de ozono (10-15 $\mu\text{g}/\text{NmL}$) alrededor del área afectada.

Reevaluar en visitas regulares y aplicar ozono si es necesario.

4.8 Coronas y Puentes, Carillas

Enjuagar con agua ozonizada.

Antes del tallado: ozono por 30 seg usando la pieza de mano/copa de silicona o la cubeta de arcada.

Después del tallado: agua ozonizada/ozono por 1 min; aplicar agente mineralizador.

Pre-cementado: Abrasión con presión de aire (bicarbonato sódico/Sylc)/abrasión dental fluida (agua ozonizada) o con aire, agua ozonizada/ozono (1min), agente mineralizador.

Post-cementado: agua ozonizada, y aceite ozonizado en caso de sangramiento gingival como resultado de los procedimientos finales o pulido.

Prótesis: Lavar con agua ozonizada, ozono por 1 min – Baño en el ultrasonido con agua ozonizada.

4.9 Lesiones de Tejido Blando

Las lesiones más leves del tejido blando, úlceras u otras heridas responden favorablemente al agua ozonizada y aceites ozonizados (PI 600-800). Aplicar ozono/agua ozonizado en el consultorio en casos severos.

4.10 Blanqueamiento Facilitado con Ozono

Profilaxia con aire/aislamiento con dique de resina fotocurable (light cure dam).

Aplicar en el consultorio su producto preferido para tratamiento con alta concentración de gel de peróxido de hidrogeno (15-20 min).

Enjuagar con agua ozonizada y aplicar ozono (5-20 $\mu\text{g}/\text{NmL}$ -30 s/por diente o 5 min por cubeta de arcada completa)

4.11 Osteonecrosis de las Mandíbulas

En el caso de que haya que hacer una cirugía en un paciente que esté tomando bifosfonatos, especialmente si son intravenosos, o en pacientes con riesgos, el acondicionamiento prequirúrgico mencionado anteriormente puede servir para minimizar los riesgos de osteonecrosis de las mandíbulas.

Estudios recientes demostraron que una combinación de terapia con antibióticos y la aplicación de aceites ozonizados fueron exitosos para el tratamiento de estas lesiones sin ninguna intervención quirúrgica. Agua ozonizada y limpieza localizada son también adecuados durante



la fase de tratamiento, así como también lo son, las inyecciones con ozono alrededor de la lesión. Ozono sistémico administrado por un médico es también recomendado.

4.12 Desórdenes Temporomandibulares (DTM)

Desórdenes de la articulación temporomandibular y de los músculos relacionados son consideradas entre las condiciones inflamatorias degenerativas de origen esquelético más comunes, con una prevalencia entre 15 a 35% en la población. En el 2020, de acuerdo con la página web del Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos la incidencia global de los desórdenes temporomandibulares (DTM) y músculos relacionados está entre el 5 al 12%. Algunos estudios citados han demostrado una incidencia en ciertos grupos demográficos de más de un 30%.

En comparación con la alta evidencia de estudios médicos basados en investigación, existe un número limitado de estudios publicados en DTM que demuestren resultados significativamente positivos, ya sea por aplicación tópica sobre la articulación, inyecciones intraarticulares con ozono (2 mL at 10-20 $\mu\text{g}/\text{NmL}$), o artrocentesis usando lavados de agua ozonizada seguidos por inyección de ozono.¹²

Estudios futuros en este campo podrían ayudar a los odontólogos a distinguir entre los efectos beneficiosos de las inyecciones intra y paraarticulares con ozono, así como también, sobre los efectos de las aplicaciones tópicas demostradas por algunos estudios donde el ozono es aplicado tópicamente sobre la ATM. A pesar de que hay pocos estudios usando insuflación en la ATM, observaciones anecdóticas hechas por odontólogos usando esta modalidad han indicado resultados beneficiosos.

4.13 Líneas de Agua en la Unidad Dental (LAUD)–Salubridad del Agua en Todo el Consultorio Dental

LAUD se han convertido en una gran preocupación para pacientes con riesgo y para el personal dental expuesto a la contaminada unidad dental de agua y aerosoles por ingestión o inhalación, como también a la posibilidad de infección de las heridas quirúrgicas. Las agencias de control de infecciones recomiendan que las LAUD no deben exceder el máximo permitido de unidades-formadoras de colonias que en el agua potable deben estar entre 100 a 500 CFU/mL. Informes de biopelículas gruesas de contaminadas LAUD encontraron una agrupación de microorganismos (bacterias heterotróficas, hongos, amibas, protozoos, coliforms, pseudomonas, virus), y el total de la cuenta bacteriana fue de miles de CFUs.

El uso de agua ozonizada en instalaciones de salud y relacionadas con la industria están ganando más atención y es usada para el tratamiento del agua y aguas negras, aguas de la industria farmacéutica, aguas de centros de sanidad para hemodiálisis y lavandería de los hospitales.

Referencias

1. Rubin MB. The history of ozone. The Schönbein period, 1839-1868. *Bull Hist Chem.* 2001;26(1):40-56
2. Rubin MB. The history of ozone II. 1869-1899. *Bull Hist Chem.* 2002; 27(2):81-106
3. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med.* 201; 2:66-70
4. Borrelli E, Bocci V. The use of ozone in medicine. *Ann Med Health Sci Res.* 2018;8(2):117-119
5. Schwartz-Tapia A, Martínez-Sánchez G, Sabbah F, *et al.* Madrid Declaration on Ozone Therapy. *ISCO3.* 2015:50
6. Cantoni O, Palomba, L, Guidarelli, A, *et. al.* Cell signaling and cytotoxicity by peroxyinitrite. *Envir Heath Persp.* 2002; 110(5): 823-825
7. Viebahn-Hänsler R, León Fernández OS, Fahmy Z. Ozone in medicine: clinical evaluation and evidence classification of the systemic ozone applications, major autohemotherapy and rectal insufflation, according to the requirements for evidence-based medicine. *Ozone Sci Eng.* 2016:25. DOI:10.1080/01919512.2016.1191992
8. De Oliveira JO, Veloso G. Ozone therapy for lumbosciatic pain. *Rev Dor. São Paulo.* 2012;13(3):261-70
9. Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician.*2012;15(2):E115-29
10. Steppan J, Meaders T, Muto M, Murphy KJ. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(4):534-48
11. Suh Y, Patel S, Kaitlyn R, *et. al.* Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Med Gas Res.* 2019; 9(3):163-167
12. Sabbah, F. Ozone therapy in Dentistry - Where we are and where we are going to? *Revista Española de Ozonoterapia.* 2018; Vol. 8, (1): 37-63
13. ISCO3. Learning Methodology Instructions and Perfection in Ozone Therapy for Medical Doctors. www.isco3.org. 2015
14. Heinz K, Martinez-Sanchez G. Guidelines and recommendations for medical professionals planning to acquire a medical ozone generator. SOP: ISCO3/DEV/01/01. International Scientific Committee of Ozone Therapy Madrid, 2019. 1-16pp
15. Uraz A, Karaduman B, Isler SC, *et. al.* Ozone application as adjunctive therapy in chronic periodontitis: Clinical, microbiological and biochemical aspects. *J Dent Aci.* 2019; 14(1): 27-37
16. Ozone Solutions. 2016. Material Compatibility with Ozone Chart. [http://www.ozoneapplications.com/info/ozone_compatible_materials.htm]. Accessed January 13, 2020
17. EUROPEAN PHARMACOPOEIA 5.0 2014. Monograph 2697-2698 [<http://uspbpep.com/ep50/Water,%20purified.pdf>]. Accessed October 15 2019
18. Viebahn-Hänsler, R (2007). *The use of ozone in Medicine.* Iffezheim, Germany: Odrei Publishers
19. Ozone in Water Treatment-Application and engineering-Cooperative research report. Longlais G, Reckhow DA, Brink DR (Eds.). (1991) Lewis Publishers, Boca Raton Florida. CRC Press; pp 220 10:0-87371-474-1
20. Martinez-Sanchez.2016. Physico-chemical characterization of ozonized oil. Peroxide value. International Scientific Committee of Ozone Therapy SOP: Analytical Laboratories 00/04, Spain [<https://isco3.org/officialdocs/>]
21. Buyuk SK, Ramoglu SI, Sonmez MF. The effect of different concentrations of topical ozone administration on bone formation in orthopedically expanded sutures in rats. *Eur J Orthod.* 2016;38(3):281-285
22. Alvares Borges G, Taveira Elias S, Mazutti da Silva, *et. al.* In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy. *J Cra Max Fac Surg.* 2017;45:365-370



23. Nogales CG, Ferreira MB, Montemor AF, Rodrigues MF, Lage-Marques JL, Antoniazzi JH. Ozone therapy as an adjuvant for endodontic protocols: microbiological – ex vivo study and cytotoxicity analyses. *J Appl Oral Sci.* 2016;24(6):607-13
24. Matar IMS, El-Sharkawy AM, Sh.Mohamed N, Mawsouf MN. Clinical and radiographic evaluation the effect of ozone therapy on tissue surrounding implant retained mandibular overdentures. *Revista Española de Ozonoterapia.* 2016;6(1):51-62
25. Arafat SW, Chehata IM. Clinical and biochemical assessment of different injection materials following arthrocentesis for the treatment of internal derangement of the temporomandibular joint: a comparative study. *Tanta Dent J.* 2016;13:102-108. DOI: 10.4103/1687-8574.188909
26. K. C. Huth, M. Quirling, S. Maier, K. Kamereck, M. AlKhayer, E. Paschos, U. Welsch, T. Miethke, K. Brand & R. Hickel. Effectiveness of ozone against endodontopathogenic microorganisms in a root canal biofilm model. *International Endodontic Journal.* 2009;42: 3–13
27. Ozmen V, Thomas WO, Healy JT, et. al. Irrigation of the abdominal-cavity in the treatment of experimentally-induced microbial peritonitis - efficacy of ozonated saline. *J Am Surg.* 1993;59(5):297-303
28. Krunic J, Stojanovic N, Đukić L, Roganović J, Popović B, Simić I, Stojić D. Clinical antibacterial effectiveness and biocompatibility of gaseous ozone after incomplete caries removal. *Clin Oral Investig* 2019;23(2):785-792
29. Mosallam RS, Nema At, El-Hoshy A, Suzuki S. Effect of Oleozon on Healing of Exposed Pulp Tissues. *Journal of American Science.* 2011;7(5):38-44
30. Winning L, Linden G. Periodontitis and systemic disease. *BDJ Team* 2, 2015.163 (2015). <https://doi.org/10.1038/bdjteam.2015.163>
31. Wang Y, Andrukhov O, and Rausch-Fan X. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Front. Physiol.* (2017). <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00910>
32. Anitua E, Zalduendo MM, Troya M, Orive G. Ozone dosing alters the biological potential and therapeutic outcomes of plasma rich and growth factors. *J Periodontal Res.* 2015;50(2):240-247



International Scientific
Committee of Ozone Therapy



Declaración de Madrid sobre la
OZONO TERAPIA
(3ª Edición)

Adenda B

APLICACIONES
del **OZONO**
en **MEDICINA**
VETERINARIA





ADENDA B APLICACIONES DEL OZONO EN MEDICINA VETERINARIA

RANGOS TERAPÉUTICOS PARA EL USO DEL OZONO EN MEDICINA VETERINARIA Y APLICACIONES CLÍNICAS Guías para Pequeños Animales

Autora

Mercedes Hernández Avilés. D.V.M. (Miembro de ISCO3).

Coautores

1. Miriam Portero Fuentes. Veterinaria, PhD. *Cum Laude*. (Miembro de ISCO3).
2. Gerardo Ibáñez Sánchez. Veterinario. (Miembro de ISCO3).
3. Óscar Guadarrama Arellano. Veterinario.
4. Roberto Siqueira. Veterinario. (Miembro de ISCO3).

Agradecimientos a los siguientes veterinarios:

Beatriz Ortega. Rosario Alcalde. Ricard Ruiz. Lourdes Torres. Miguel Hormigo. Cristina Valera. Begoña Bermell. David Waiter. Ricardo Hernández. Ana N. Colín. Blanca Marques. Bruno J. Augusto. Liliane Soalheiro. Iolanda Bettencourt. Viviane Machado. Daniela Frediani. Felipe Murta. César Prado. Leniane Nogueira. Rafael Traldi. Viviane Giménez. Rafaela Fortes y Bianca Uliano

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	93
2. PRINCIPALES VÍAS DE APLICACIÓN	94
2.1 Autohemoterapia Mayor (MAH)	94
2.2 Insuflación Rectal de Ozono (RIO₃)	94
2.3. Subcutánea.....	94
2.4. Intralesional	94
2.5 Vías no Recomendadas	94
3. PATOLOGÍAS MÁS FRECUENTES TRATADAS CON OZONO	96
Referencias.....	105

1. INTRODUCCIÓN

La ozonoterapia veterinaria es todavía una disciplina relativamente novedosa. No obstante, en los últimos años ha experimentado un auge sin precedentes. Los veterinarios ozonoterapeutas de pequeños animales, hemos aceptado el reto de formar parte, por primera vez, de la 3ª edición (2020) de la *Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia*. Lo hacemos desde la experiencia clínica, la publicación de estudios clínicos en revistas científicas de prestigio y tesis doctorales. En definitiva y sobre todo, desde el deseo de proponer unas bases de actuación mediante el ejercicio de una buena praxis.

Los principios de la aplicación de ozono se basan esencialmente en los que se describen en la *Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia* en medicina humana. Por ello esta guía de aplicación contendrá solamente las especificaciones que diferencian el uso del ozono en esta rama de la medicina.

Dadas las características de los pacientes en medicina veterinaria las siguientes consideraciones se tendrán en cuenta:

- Máximas medidas de esterilización. La presencia de pelo facilita la introducción de agentes patógenos en sangre, articulaciones etc. Depilar es preceptivo.
- Valorar sedación a la hora de utilizar ciertas vías que provocan dolor.
- Realizar las aplicaciones en ambientes relajados.
- Informar a los propietarios del animal adecuadamente sobre la aplicación terapéutica del ozono; solicitar y firmar el consentimiento informado.

2. PRINCIPALES VÍAS DE APLICACIÓN

Los materiales se rigen por las mismas consideraciones de la Medicina Humana con la salvedad de que la dosificación en veterinaria, está íntimamente relacionada con el peso. Por ejemplo, en el caso de la autohemoterapia mayor (MAH), ésta no suele realizarse con bolsa o botella ya que por la idiosincrasia de los pacientes, cuyos pesos que oscilan entre los 500 g y los 60 kg, lo hacen casi inviable. El método, por tanto, difiere también. Las concentraciones de ozono y otras especificaciones para cada una de las vías, se resumen en la tabla 1. Por otra parte, las guías para el tratamiento por patologías se describen en la Tabla 2.

Siglas

MAH: Autohemoterapia Mayor

MiAH: Autohemoterapia Menor

RIO₃: Insuflación Rectal de Ozono

O₃SS: Solución Salina Ozonizada

A continuación se reseñan aquellas vías de administración que presentan diferencias con las aplicadas en medicina humana.

2.1 Autohemoterapia Mayor (MAH)

Utilizar 2 jeringas. Una contiene el anticoagulante y la sangre extraída y la otra el ozono.

Pasar el ozono a la jeringuilla que contiene la sangre mediante llave de 3 vías.

Mezclar y extraer el gas sobrante.

Inyectar solo la sangre ozonizada.

Comenzar por concentraciones bajas e ir aumentando a razón de 5 µg/mL cada 2/3 sesiones.

2.2 Insuflación Rectal de Ozono (RIO₃)

Utilizar sonda vaginal femenina en perros, y jeringa sola o jeringa con sonda uretral en gatos.

Comenzar con concentraciones bajas e ir aumentando a razón de 5 µg/mL cada 2/3 sesiones.

2.3. Subcutánea

Utilizar la vía subcutánea en cualquier punto de la piel, dada la elasticidad de la piel de la especie canina y felina.

2.4. Intralesional

En dermatología: Aplicar pequeñas cantidades de ozono intradérmicos repartidas por toda la lesión (las concentraciones se especifican más adelante).

En oncología: Aplicación intratumoral de cierta cantidad de ozono en varios puntos del tumor.

2.5 Vías no Recomendadas

La *Inyección Intravenosa Directa* de ozono (DIV), al igual que en medicina humana, no está recomendada.

Las *aplicaciones intraperitoneales* se encuentran en fase inicial de estudio y serán consideradas en un futuro cuando se acumulen más datos sobre su uso seguro.

Tabla 1. Rutas principales de aplicación del ozono en medicina veterinaria

Rutas más comunes de administración en Medicina Veterinaria ¹⁻⁸					
Método	O ₃	Niveles			Observaciones
		Alta	Media	Baja	
AHM (autohemoterapia mayor)	C. (µg/NmL)	30-35	20-30	10-20	Volumen de muestra 1 mL/kg (sangre)
	V. (mL/Kg)	1-1.5			
	Dosis (µg/kg)	30-35 45-52	20-30 30-45	10-20 15-30	
MiAH (autohemoterapia menor)	C. (µg/NmL)	30-40	15-30	10-15	Volumen de muestra 0.1-0.5 mL/kg (sangre)
	V. (mL/Kg)	0,1-0,2			
	Dosis (µg/kg)	3-4 6-8	1.5-3 3-6	1-1.5 2-3	
RIO ₃ (Insuflación rectal de ozono)	C. (µg/NmL)	30-35	20-25	10-15	
	V. (mL/Kg)	3			
	Dosis (µg/kg)	90-105	60-75	30-45	
Intraarticular	C. µg/NmL	25	10	8	
	V. (mL)	0,5-10			
	Dosis (µg)	12.5-250	5-100	4-80	
Paratendón punto gatillo	C. µg/NmL	20	10	8	
	V. (mL)	0.5-10			
	Dosis (µg)	10-200	5-100	4-80	
Paravertebral	C. µg/NmL	20	10	5	
	V. (mL)	0.5-10			
	Dosis (µg)	10-200	5-100	2.5-50	
Subcutánea	C. µg/NmL	20	10	5	
	V. (mL)	1-10			
	Dosis (µg)	20-200	10-100	5-50	
Intralesional	C. µg/NmL	30-40	20-30	5-15	
	V. (mL)	0.5-20			
	Dosis (µg)	15-20 600-800	10-15 400-600	2.5-7.5 100-300	
Vesico-uretral	C. µg/NmL	25	15-20	10	
	V. (mL)	5-50			
	Dosis (µg)	125-1250	75-100 750-1000	50-500	
Bolsa	C. µg/NmL	40-70	30-40	15-30	
	V. (mL)	Depende del volumen de la bolsa			
Aceite	O ₃	Alta	Media	Baja	
	IP	800-1200	600-800	400	
Agua bidestilada	C. µg/NmL	40-75	30-40	20-30	Tiempo de burbujeo 10-15 min
	V. (mL)	Depende del tipo de contenedor			
	Dosis (µg)	Depende del tipo de contenedor			
O ₃ SS (solución salina ozonizada)	C. µg/NmL	2	0.8	0.4	Tiempo de burbujeo 10-15 min (concentración de ozono disuelto 25% de la concentración de gas ozono)
	V. (mL)	200-400 (NaCl 0.9%)			
	Dosis (µg)	400-800	160-320	80-160	
	Dosis (µg/Kg)	5	2	1	

3. PATOLOGÍAS MÁS FRECUENTES TRATADAS CON OZONO

Un resumen por patologías, de los procedimientos más frecuentes en medicina veterinaria que emplean ozono, se describe en la tabla 2.

Tabla 2. Patologías más frecuentes tratadas con ozono en medicina veterinaria.

Tabla 2.1. Enfermedades digestivas ^{1, 9-12}					
PATOLOGÍA	Forma de administración				Observaciones
	AHM C. min-C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ozono Sesiones	MiAH C. min-C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ozono Sesiones	RIO ₃ C. min-C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	Aceite* IP Sesiones	
Gastroenteritis aguda, Parvovirus, Parasitosis, Inmunomediadas, Pancreatitis	15-35 1-1.5 mL/kg 8	20-30 1.5 mL/10kg 8	10-30 3 mL/kg 12		* en ausencia de vómitos
Gastroenteritis crónica	15-35 1-1.5 mL/kg 8-10	20-30 1.5 mL/10kg 8	10-30 3 mL/kg 12	400 (600**) 2-5 mL VO/día 1 perla/día 30 días	** <i>Helicobacter pylori</i>

Leyenda. AHM: Autohemoterapia mayor. MiAH: Autohemoterapia menor. RIO₃: Insuflación rectal de ozono. IP: índice de peróxido. C min: concentración mínima. C max: Concentración máxima. V.O.: Vía oral.

Tabla 2.2. Leishmaniosis ^{1, 13}					
Forma de administración					
AHM C. min-C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ozono Sesiones	MiAH C. min-C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ozono Sesiones	RIO ₃ C. min-C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	Intra-lesional C. min-C. Max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	Aceite IP Administración	Agua bidestilada C. min-C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) tiempo de burbujeo Sesiones
20-35 1-1.5 mL/kg 8-10	30-35 1.5 mL/10kg 4-8	20-35 3 mL/kg 12-15	8-10 0.5 mL/punto 4-8	400- 600- 800 2/día (hasta mejoría lesión)	60-15 10 min Hasta mejoría

Leyenda. AHM: Autohemoterapia mayor. MiAH: Autohemoterapia menor. RIO₃: Insuflación rectal de ozono. IP: Índice de peróxido. C min: Concentración mínima. C max: Concentración máxima.

Tabla 2.3. Hematología ¹

PATOLOGÍA	Forma de administración			Observaciones
	AHM C. min-C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ozono Sesiones	MiAH C. min-C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ozono Sesiones	RIO ₃ C. min-C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	
Anemias y trombocitopenias inmunomediadas	10-35 1-1.5 mL/kg 4-8	20-35 1.5 mL/10 kg 6-9	10-35 3 mL/kg 9-12	Uso controvertido en AHM con hematocrito <20%

Leyenda. AHM: Autohemoterapia mayor. MiAH: Autohemoterapia menor. RIO₃: Insuflación rectal de ozono. C min: Concentración mínima. C max: Concentración máxima.

Tabla 2.4. Enfermedades hepáticas ^{1, 14-16}

PATOLOGÍA	Forma de administración				Observaciones
	AHM C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ozono Sesiones	MiAH C. min-C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ozono Sesiones	RIO ₃ C. min-C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	O ₃ SS C. min-C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Tiempo burbujeo Sesiones	
Hepatopatías agudas y crónicas	10-35 1-1.5 mL/kg 8-16		10-35 3 mL/kg 10-20	20-40 10 min 5	
Hepatopatías inmunomediadas		10-35 1,5 mL/10kg 8-16			Puede combinarse con AHM o RIO ₃

Leyenda. AHM: Autohemoterapia mayor. MiAH: Autohemoterapia menor. RIO₃: Insuflación rectal de ozono. O₃SS: Solución Salina Ozonizada. C min: Concentración mínima. C max: Concentración máxima.

Tabla 2.5. Nefrourología ^{1,2}

PATOLOGÍA	Forma de administración					Observaciones
	AHM C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ ozono Sesiones	MiAH C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ ozono Sesiones	RIO ₃ C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	Vesico- uretral C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. Sesiones		
				Agua bidestilada	Ozono	
Enfermedad renal aguda y crónica	10-35 1-1.5 mL/kg 8-indefinido*	10-35 1.5 mL/10kg 8-16 (inmunomediado)	10-35 3 mL/kg 10-20			* depende de la cronicidad del proceso
Cistitis idiopática felina	10-25 1 mL/kg 8-12	10-35 1,5 mL/10kg 4-10	10-35 3 mL/kg 10-20	40-65 1 mL/kg 5-7	15-25 1 mL/kg 6-10	

Leyenda. AHM: Autohemoterapia mayor. MiAH: Autohemoterapia menor. RIO₃: Insuflación rectal de ozono. C min: Concentración mínima. C max: Concentración máxima.

Tabla 2.6. Oncología ^{1,10,17}

Forma de administración					Observaciones
AHM C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ozono Sesiones	MiAH C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ozono Sesiones	RIO ₃ C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	Intralesional C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	Subcutáneo C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	
10-35 1-1.5mL/kg 8-Indefinido**/**	10-35 1.5 mL/10kg 5-15	10-35 3 mL/kg 10-20**	15-50 0.5 mL/punto Indefinido*	20-35 Peritumoral Indefinido*	*El número de sesiones depende del proceso ** Ciclos cada 3 meses

Leyenda. AHM: Autohemoterapia mayor. MiAH: Autohemoterapia menor. RIO₃: Insuflación rectal de ozono. C min: concentración mínima. C max: Concentración máxima.

Tabla 2.7. Odontología ^{1,10,18}

PATOLOGÍA	Forma de administración					
	AHM C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ozono Sesiones	MiAH C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ozono Sesiones	RIO ₃ C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	Intralesional C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	Agua bidestilada C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Tiempo burbujeo Sesiones	Aceite IP Administración
Enfermedad periodontal	15-30 1 mL/kg 8-15	25-35 1 mL/10kg 8-10	20-35 3 mL/kg 8-15		5-20 10-15 min 1 vez/ día hasta desaparición de síntomas	800-400 Hasta desaparición de síntomas
Gingivo-estomatitis felina	15-30 1 mL/kg 8-15	25-35 1.5 mL/10kg 8-10 (<i>vía principal</i>)	20-35 3 mL/kg 8-15 (<i>vía principal</i>)	8-15 0.1 mL/punto 4-8	5-20 10 min 1 vez/ día Hasta desaparición de síntomas	800-400 Hasta desaparición de síntomas

Leyenda. AHM: Autohemoterapia mayor. MiAH: Autohemoterapia menor. RIO₃: Insuflación rectal de ozono. IP: Índice de peróxido. C min: Concentración mínima. C max: Concentración máxima.

Tabla 2.8. Endocrinología ^{1,19}

PATOLOGÍA	Forma de administración			Observaciones
	AHM C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ozono Sesiones	MiAH C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ozono Sesiones	RIO ₃ C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	
Hipotiroidismo, Hipoadrenocortismo Diabetes Mellitus	15-35 1.5 mL/kg 8-20	25-35 1.5 mL/10kg 8-16*	10-35 3 mL/kg 10-20	* AHm en inmunomediadas

Leyenda. AHM: Autohemoterapia mayor. MiAH: Autohemoterapia menor. RIO₃: Insuflación rectal de ozono. C min: concentración mínima. C max: Concentración máxima.

Tabla 2.9. Oftalmología ^{1,10,20-22}

PATOLOGÍA	Forma de administración			Aceite IP Administración	Observaciones
	AHM C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ozono Sesiones	MiAH C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ozono Sesiones	RIO ₃ C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones		
Herpesvirus, Calicivirus Papiloma vírico Úlceras corneales	10-25 1-1.5ml/kg 8	20-25 1.5 mL/10kg 8-10	10-25 3 mL/kg 10-15	800- 400 1 vez/ día Hasta desaparición de síntomas	* MiAH en inmunomediadas

Leyenda. AHM: Autohemoterapia mayor. MiAH: Autohemoterapia menor. RIO₃: Insuflación rectal de ozono. IP: Índice de peróxido. C min: Concentración mínima. C max: Concentración máxima.

Tabla 2.10. Enfermedades cardiorrespiratorias ^{1,23}

PATOLOGÍA	Forma de administración			Observaciones
	AHM C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ozono Sesiones	MiAH C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ozono Sesiones	RIO ₃ C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	
Asma felina, Herpes virus Calicivirus	20-30 1 mL/kg 4-8	25-35 1.5 mL/10 kg 4-8	20-30 3 mL/kg 12-15	En pacientes felinos es preferible la vía RIO ₃ frente a las AHM
Fibrosis pulmonar	20-30 4-8		20-30 12-15	
Insuficiencia cardiorrespiratoria	15-35 1 ml/kg 4-8	15-35 1.5 ml/10 kg 4-8	15-35 3 ml/kg 12-15	

Leyenda. AHM: Autohemoterapia mayor. MiAH: Autohemoterapia menor. RIO₃: Insuflación rectal de ozono. C min: Concentración mínima. C max: Concentración máxima.

Tabla 2.11. Enfermedades genitourinarias¹

PATOLOGÍA	Forma de administración					
	AHM C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ ozono Sesiones	MiAH C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ ozono Sesiones	RIO ₃ C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	Intravaginal / Vesico-Uretral		
				Agua bidestilada C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Tiempo burbujeo Sesiones	Ozono C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. Sesiones	Aceite IP Frecuencia
Prostatitis, HBP Quistes para e intra- prostáticos Orquitis	15-35 1-1.5 ml/kg 4-8	10-30 1.5 ml/10 kg 4-8	15-35 3 ml/kg 12-15			
Vaginitis Endometritis Piómetra	15-35 1-1.5 ml/kg 4-8	10-30 1.5 ml/10 kg 4-8	15-35 3 ml/kg 12-15	15-60 10 min 1/día (mejoría)	15-25 Según tamaño 1/día (mejoría)	800-600-400 2/ día Mejoría

Leyenda. AHM: Autohemoterapia mayor. MiAH: Autohemoterapia menor. RIO₃: Insuflación rectal de ozono. IP: Índice de peróxido. C min: Concentración mínima. C max: Concentración máxima.

Tabla 2.12. Dermatología ^{1,10,14,16,24,25,33}

PATOLOGÍA	Forma de administración						
	AHM C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ O_3 Sesiones	MiAH C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ O_3 Sesiones	RIO ₃ C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. O_3 Sesiones	Intralesional C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. O_3 Sesiones	Agua bidestilada C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Tiempo burbujeo Sesiones	Bolsa C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Tiempo Sesiones	Aceite IP Frecuencia
Dermatitis: bacterianas, fúngicas, víricas y parasitarias	15-30 1-1.5 mL/kg 8-10		15-30 3 mL/kg 12-15		15-60 10 min 1/día (hasta mejoría)	20-65 10 min 10-12	1200-800- 600 Según grado de infección Disminuir hasta curación
Dermatitis inmunomediadas Vasculitis Hiperqueratosis Fístulas anales	20-35 1-1.5 mL/ kg 8-10	30-35 1,5/10kg 4-8	20-35 3 mL/kg 12-15	8-15 0.1 mL/ punto 4-8	15-60 10 min 1/día (hasta mejoría)	20-65 10 min 10-12	1200-800- 600 2/ día (hasta curación)
Otitis bacterianas y fúngicas					15-60 500 ml 10 min 8-16		Bacterias: 800-600 Hongos: 600-400 2/día/15 días
Otohematomas				20-30 Vol. extraído 1-3			
Heridas				8-15 0.3-1ml/ punto Hasta remisión	15-60 10 min 1/día (hasta mejoría)		1200- 800 hasta granulación 600-400 hasta curación

Leyenda. AHM: Autohemoterapia mayor. MiAH: Autohemoterapia menor. RIO₃: Insuflación rectal de ozono. IP: Índice de peróxido. C min: Concentración mínima; C max: Concentración máxima.

Tabla 2.13. Neurología 1,14,16, 29, 31

PATOLOGÍA	Forma de administración							
	AHM C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ ozono Sesiones	MiAH C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ ozono Sesiones	RIO ₃ C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	Paravertebral C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	Punto gatillo C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	Subcutáneo C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	Intradiscal C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono	O ₃ SS C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol a infundir Tiempo burbujeo Sesiones
Hernias disco, discoespondilitis	15-35 1-1.5 mL/ kg 6-15		10-35 3 mL/kg 9-12	10-20 0.5-10 mL 8-10	5-20 0.5-5 mL 8-10	10-20 3-10 mL 8-10	30 1.5-2 mL/ disco	
Encefalitis inmunomediadas	15-35 1-1.5 mL/ kg 6-9	15-35 1.5 mL /10kg 8-10	10-35 3 mL/kg 9-12			10-20 3-10 mL 8-10		0.4-2 10-30 mL/ kg 10 min 20
Alteraciones vasculares isquémicas	15-35 1-1.5 mL/ kg 6-9		10-35 3 mL/kg 9-12					0.4-2 10-30 mL/ kg 10 min 20
Disfunción cognitiva	15-35 1-1.5 mL/ kg 6-9	15-35 1.5 mL /10kg 8-10	10-35 3 mL/kg 9-12					0.4-2 10-30 mL/ kg 10 min 20
Mielopatía degenerativa	15-35 1-1.5 mL/ kg 6-9		10-35 3 mL/kg 9-12	10-20 0.5-10 mL 8-10	5-20 0.5-5 mL 8-10	10-20 3-10 mL 8-10		0.4-2 10-30 mL/ kg 10 min 20
Alteraciones neuromusculares	15-35 1-1.5 mL/ kg 6-15	15-35 1.5/10kg 8-10	10-35 3 mL/kg 9-12		5-20 0.5-5 mL 8-10	10-20 3-10 mL 8-10		

Leyenda. AHM: Autohemoterapia mayor. MiAH: Autohemoterapia menor. RIO₃: Insuflación rectal de ozono. O₃SS: Solución salina ozonizada. C min: Concentración mínima. C max: Concentración máxima.

Tabla 2.14. Traumatología ^{1,10, 14, 16, 29-31}

PATOLOGÍA	Forma de administración						
	AHM C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ ozono Sesiones	MiAH C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. sangre/ ozono Sesiones	RIO ₃ C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	Intra- articular C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	Punto gatillo C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	Subcutáneo C. min - C. max ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Vol. ozono Sesiones	Intralesional C. min - C. max Vol. ozono Sesiones
Artrosis	10-35 1-1.5 mL/kg 6-15		10-35 3 mL/kg 12-15	8-15 0.5-5 mL 3-6	8-15 0.5-5 mL 3-6	10-20 1-10mL 6-9	
Artritis séptica	10-35 1-1.5 mL/kg 6-9	25-35 1.5 mL/10kg 4-8	10-35 3 mL/kg 9-12	8-20 0.5-5 mL 3-6	15-8 0.5-5 mL 4-8	10-20 1-10mL 6-9	
Tendinopatías					8-15 0.5-5 mL Hasta mejoría	8-15 0.5-5 mL Hasta mejoría	
Osteomielitis	10-35 1-1.5 mL/kg 6-15	10-35 1.5 mL/10kg 4-8	10-35 3 mL/kg 12-15			10-20 1-10mL 6-9	
Higroma							15-25 Vol. extraído 3-6

Leyenda. AHM: Autohemoterapia mayor. MiAH: Autohemoterapia menor. RIO₃: Insuflación rectal de ozono. C min: concentración mínima. C max: Concentración máxima.

Referencias

- 1 Hernández Avilés, M. Ozonoterapia en veterinaria. En Schwartz, A. Manual de Ozonoterapia Clínica. 2ª Edición. Medizeus Soluciones, 2017; 619- 644
- 2 Hernández Avilés, M. Ozone Therapy as a coadjuvant treatment in veterinary medicine. Rev Esp Ozonoterapia 7, 60–61 (2017).
- 3 Ozone Therapy for Dogs and Cats Research. Library of Medical Research (2013).
- 4 Ozone Therapy in the Veterinary Practice. IVC Journal (2013).
- 5 Rodekoeh, S. [Ozone-oxygen therapy in small animal medicine]. Zeitschrift für Ganzheitliche Tiermedizin 23, 96–103 (2009).
- 6 Stefan, R. Ozone therapy in small animals veterinary medicine. Practical application. Rev Esp Ozonoterapia 8, 84 (2018).
- 7 Roman, M. Ozonated Saline and Intraperitoneal O₃ in Small Animal Shows Promising Results for an Array of Medical Issues. Rev Esp Ozonoterapia 7, 59 (2017).
- 8 Teixeira, L. R. et al. Comparison of intrarectal ozone, ozone administered in acupoints and meloxicam for postoperative analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. Vet. J. 197, 794–799 (2013).
- 9 Delaville, M. & Thiery, G. [Autotransfusion with ultraviolet-irradiated blood in dogs with distemper; action of ozone on canine distemper virus and on rabbit myxomatosis virus]. Ann. Pharm. Fr. 12, 190–193 (1954).
- 10 Güzel, Ö., Yildar, E. & Erdikmen, D. O. [Medical ozone and its use in veterinary surgery]. Istanbul Üniversitesi Vet. Fakültesi Derg. 37, 177–184 (2011).
- 11 Ortega, R. & Pérez, R. [Application of ozone therapy in hemorrhagic gastroenteritis of dogs]. Rev. CENIC Ciencias Biológicas 20, 53–55 (1989).
- 12 Zhakiev, B., Zhumabaeva, A., Kaliev, A. & Kazbekova, G. Application of direct electric current and intravenous ozone therapy in the complex treatment of destructive forms of acute pancreatitis in experiment. Eksp Klin Gastroenterol. 7, 32–37 (2013).
- 13 Garcia, C. A. et al. The use of ozonated major autohemotherapy in canine ehrlichiosis' treatment: case report. Revista CENIC. Ciencias Biológicas (2010).
- 14 Hernández Avilés, M., Bermell, B., Ruiz, R., Valera, C., Pérez, A., Hormigo, MA. Enfoque terapéutico con ozonoterapia en la clínica diaria. Argos 181, 56-57 (2010).
- 15 Li, L. J. et al. Protective effects of medical ozone combined with traditional Chinese medicine against chemically-induced hepatic injury in dogs. World J. Gastroenterol. 13, 5989–5994 (2007).
- 16 Di Maio, L., Urruchi, W. & Zullyt, Z. Utilidad potencial de la Ozonoterapia en la Medicina Veterinaria - Potential Usefulness of Ozone Therapy in the Veterinary Medicine . Rev. electrónica Vet. 10, 1–13 (2009).
- 17 Avilés, M. H., Rojo, A. M. M. & González, R. A. Ozone Therapy as a coadjuvant treatment in veterinary oncology. Case reports. Rev. Española Ozonoterapia 6, 231–236 (2016).
- 18 Lage-Marques, M. [Study of ozone therapy as a contribution to veterinary dentistry]. (Universidade de São paulo, 2008).
- 19 Castrini, A., Facchi, T. & Prignacca, E. [Efficacy of Oxygen-Ozone Therapy in Diabetes Mellitus in the Dog]. Riv. Ital. di Ossigeno-Ozonoterapia 1, 207–210 (2002).
- 20 Marchegiani, A. & Spaterna, A. Ozone-based eye drops in anterior segment pathologies: rationale and pre-clinical data. Ozone Ther. 2, (2017).
- 21 Marchegiani, A. et al. Preoperative topical liposomal ozone dispersion to reduce bacterial colonization in conjunctival sac and periocular skin. Exp. Eye Res. 107848 (2019).
- 22 Spadea, L., Tonti, E., Spaterna, A. & Marchegiani, A. Use of Ozone-Based Eye Drops: A Series of Cases in Veterinary and Human Spontaneous Ocular Pathologies. Case Rep. Ophthalmol. 9, 287–298 (2018).

- 23 Yakovleva, E. et al. Effect of extracorporeal blood treatment with an ozone-oxygen mixture on pulmonary functions in healthy dogs and dogs with shock lungs. *Bull. Exp. Biol. Med.* 119, 256–259 (1995).
- 24 Altinok Yipel, F., Abuzer, A. & Mustafa, Y. Effect of some essential oils (*Allium sativum* L., *Origanum majorana* L.) and ozonated olive oil on the treatment of ear mites (*Otodectes cynotis*) in cats. *Turkish J. Vet. Anim. Sci.* 40, 782–787 (2016).
- 25 Kosachenco, B., Calliari, C., Appel, B., Mentz, F. & Malschitzky, E. Efecto terapéutico de la Ozonoterapia en la cicatrización de heridas en perros: Reporte de casos. *Rev. Española Ozonoterapia* 8, 197–210 (2018).
- 26 Hormigo Delgado, Miguel Angel. Eficacia terapéutica del aceite de girasol ozonizado frente a la infección por *Malassezia Pachydermatis*. *Rev. Española de Ozonoterapia* 5, 55 (2015).
- 27 Di mauro, C., Smadelli, E. & Bernardini, M. [Oxygen-Ozone Therapy for Thoracolumbar Stenosis in the Dog]. *Riv. Ital. di Ossigeno-Ozonoterapia* 2, 81–86 (2003).
- 28 Han, H. J. et al. Fluoroscopic-guided intradiscal oxygen-ozone injection therapy for thoracolumbar intervertebral disc herniations in dogs. *In Vivo (Brooklyn)*. 21, 609–614 (2007).
- 29 Jang, H. Y., Lee, J. S., Lee, B., Kim, K. H. & Jeong, S. W. A case of intradiscal oxygen-ozone injection therapy for cervical herniated intervertebral disc in a dog. *Journal of Veterinary Clinics* 26, 273–275 (2009).
- 30 Hernández Avilés, M. Use of ozone and ozonated growth factors in musculoskeletal disorders of the canine species. *Rev. Española Ozonoterapia* 3, 95–98 (2013).
- 31 Hernández Avilés, M. Use of Ozone and Ozonized Growth Factors in Dogs. *Clinical Cases. In III International Congress of AEPRIMO* 2, 44–45 (AEPRIMO, 2012).
- 32 Yang, Y., Chen, G. & Liang, J. Study of Percutaneous Injection of Ozone into Articular Cavity in the Treatment of Animals with Osteo-arthritis. *China Clin. Pract. Med.* 3, 12–13 (2009).

“Por la Unificación de Criterios en la Práctica de la Ozonoterapia”

Declaración de
Madrid sobre la

OZONO TERAPIA

3ª edición: Aprobada por ISCO3 el 22 de marzo el 2020.

¿Quién es ISCO3?

Es un comité médico científico independiente de asociaciones o federaciones nacionales e internacionales de ozonoterapia; y empresas comerciales. Como consecuencia, sus miembros, que son elegidos cada cinco años, no representan a ninguna o varias asociaciones nacionales o internacionales de terapia de ozono, o empresas comerciales.

Objetivo principal de ISCO3

Estandarizar cada aplicación particular de ozono basada en evidencia científica y prevenir la posibilidad de mala praxis.

ISBN: 978-84-09-20009-2



9 788409 200092



International Scientific
Committee of Ozone Therapy