

# Ozonoterapia en Oncología.

## Otras líneas de investigación en el HUGC Dr. Negrin

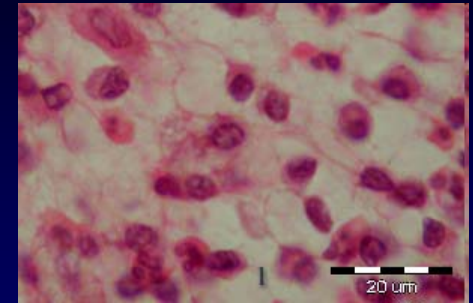
# O<sub>3</sub> en Oncología

- ¿Efecto Directo?
- Potenciar efecto de RT-QT.
- Evitar retrasos en RT-QT.
  - Retrasos en cicatrización de heridas
- Tratar toxicidad por RT-QT
- ¿Prevenir toxicidad por RT-QT?

## ↑ efecto de RT.

- **Nature, 1958.** Brinkman R, et al.  
Ozone as a possible **radiomimetic** gas.
- **Nature, 1958.** Fetner RH.  
Chromosome Breakage in vicia faba by ozone.

*in vitro*



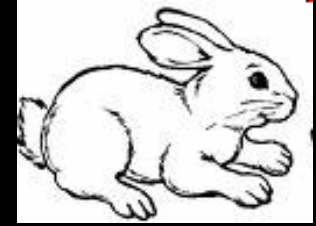
## ↑ efecto de QT.

- **Chemotherapy, 1990.** Zanker KS, et al.  
In vitro synergistic activity of 5-fluorouracil with low-dose ozone against a chemoresistant tumor cell line and fresh human tumor cells

## ↓ crecimiento tumor

- **Science, 1980.** Sweet F, et al.  
Ozone selectively **inhibits growth** of human cancer cells.
- **J Cell Physiol, 2007.** Cannizzaro A, et al.  
O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub> exposure inhibits cell progression affecting cyclin B1/cdk1 activity in SK-N-SH while induces **apoptosis** in SK-N-DZ neuroblastoma cells.

# ¿ Regresión del T. ?



- Int J Cancer, 2008. **Schulz S**, et al.

Treatment with ozone/oxygen-pneumoperitoneum results in complete remission of **rabbit** squamous cell carcinomas.

## Ozono

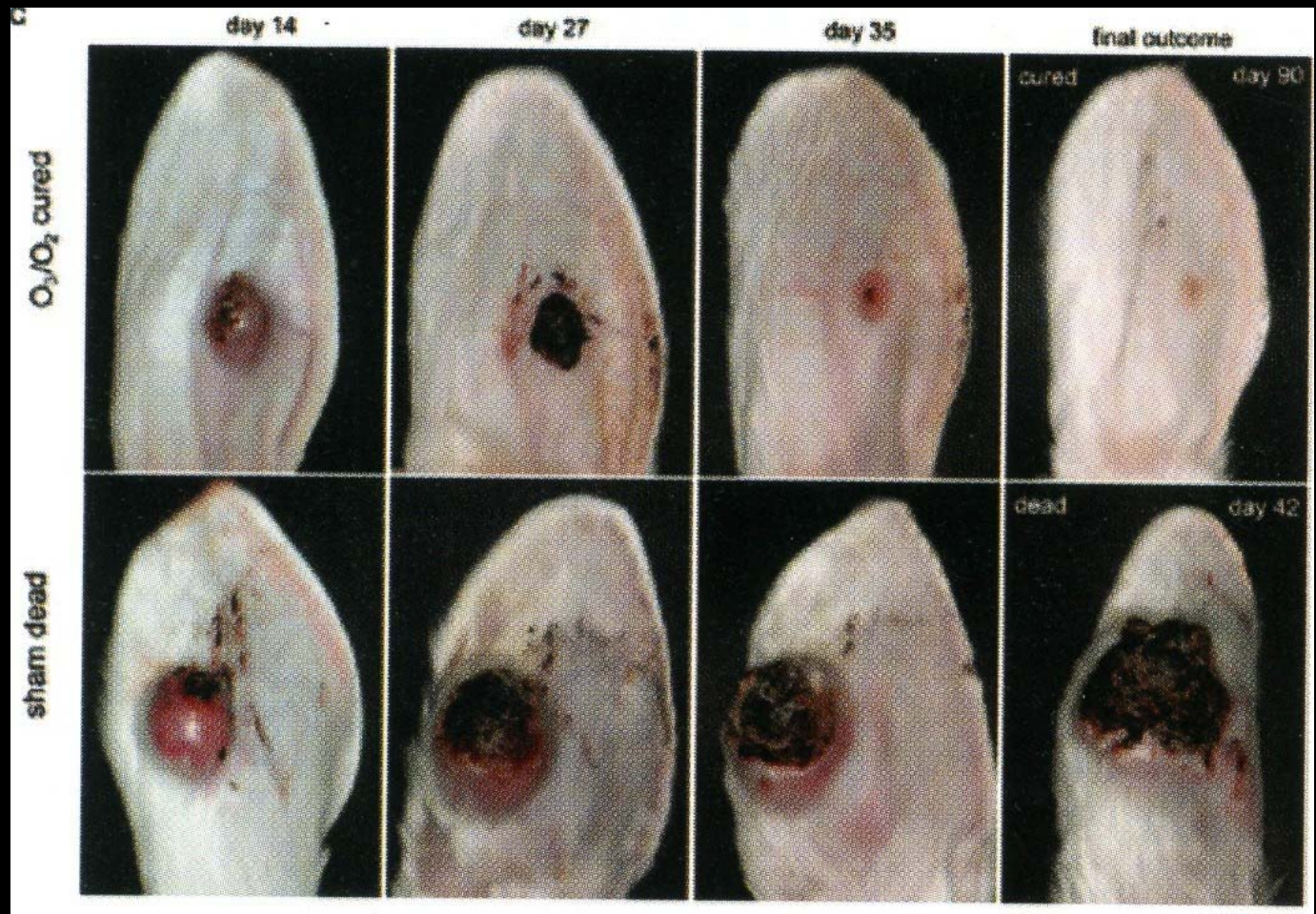
SG: 7/14

RC: 6/14

## Control

SG: 3/13

RC: 2/13

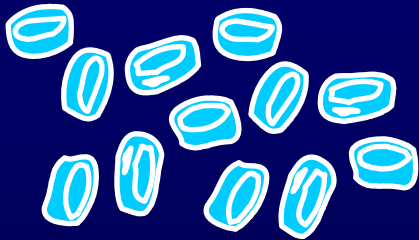


# Mecanismos principales

¿ por ↑ de prostaciclina?

**Honn et al, Science 1981:**

Prostacyclin: a potent antimetastatic agent



**Modulación sistema inmune:**

> INF- $\gamma$ , IL, TGF- $\beta$  ...

- **Bocci, 1998:**

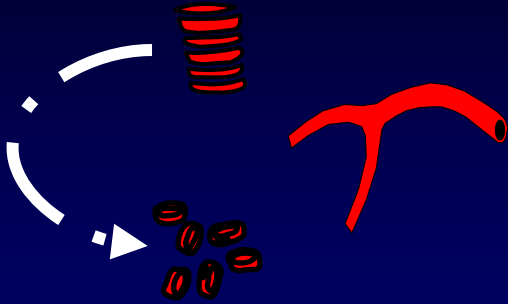
Ozonotherapy as a possible biological response modifier in cancer.

Research in Complementary Medicine 1998;5:54-60.

# O<sub>3</sub> en Oncología

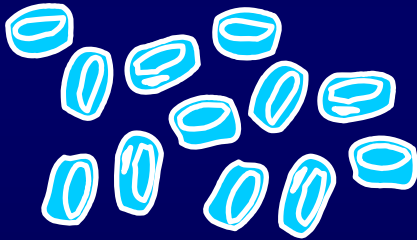
- ¿Efecto Directo?
- Potenciar efecto de RT-QT.
- Evitar retrasos en RT-QT.
  - Retrasos en cicatrización de heridas
- Tratar toxicidad por RT-QT
- ¿Prevenir toxicidad por RT-QT?

# Mecanismos principales



## Modulación G.R. / vascular:

> 2,3-DPG y > ATP → > O<sub>2</sub>  
> Rheología y > NO →  
→ > Flujo → > O<sub>2</sub> > F



## Inmuno-modulación:

> INF- $\beta$ , IL, TGF- $\beta$  ...

# O<sub>3</sub> en Oncología

- **Potenciar efecto de Radio-QT.**
  - 1) **Resumen: Hipoxia y Biología Tumoral**
  - 2) Nuestros trabajos en Hipoxia-Isquemia
  - 3) Experiencias clínicas con O<sub>3</sub> en Oncología



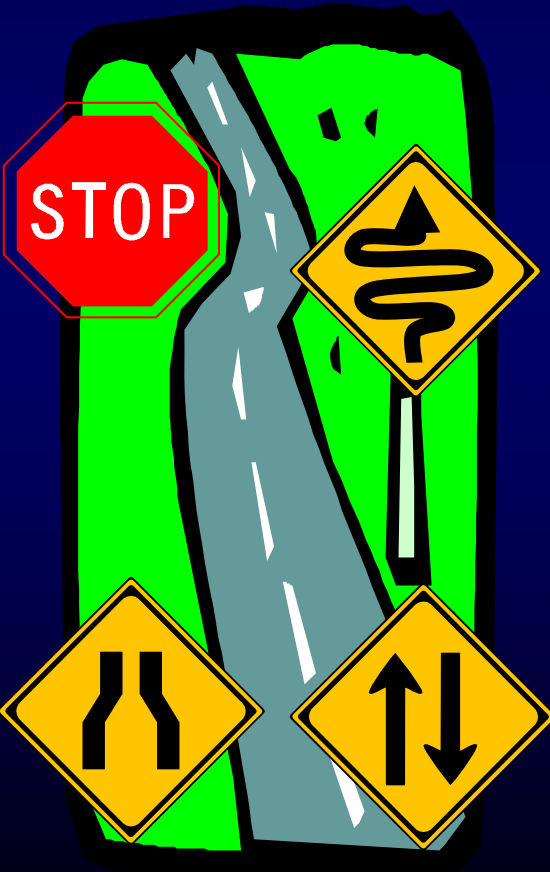
# Anomalías Flujo Tumoral

**Funcionales**

**Anatómicas:**



**o ausencia**



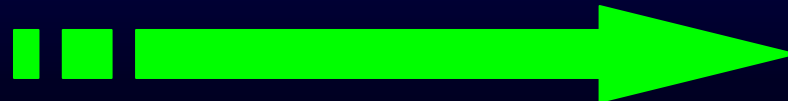
- cél. musculares
- sist. nervioso

- cél. endoteliales
- sist. linfático

↓ auto-regulación

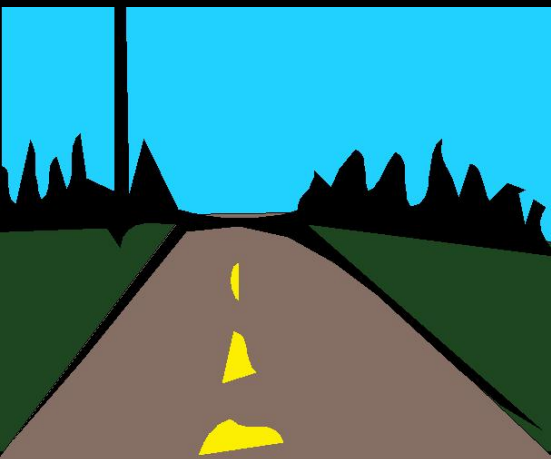
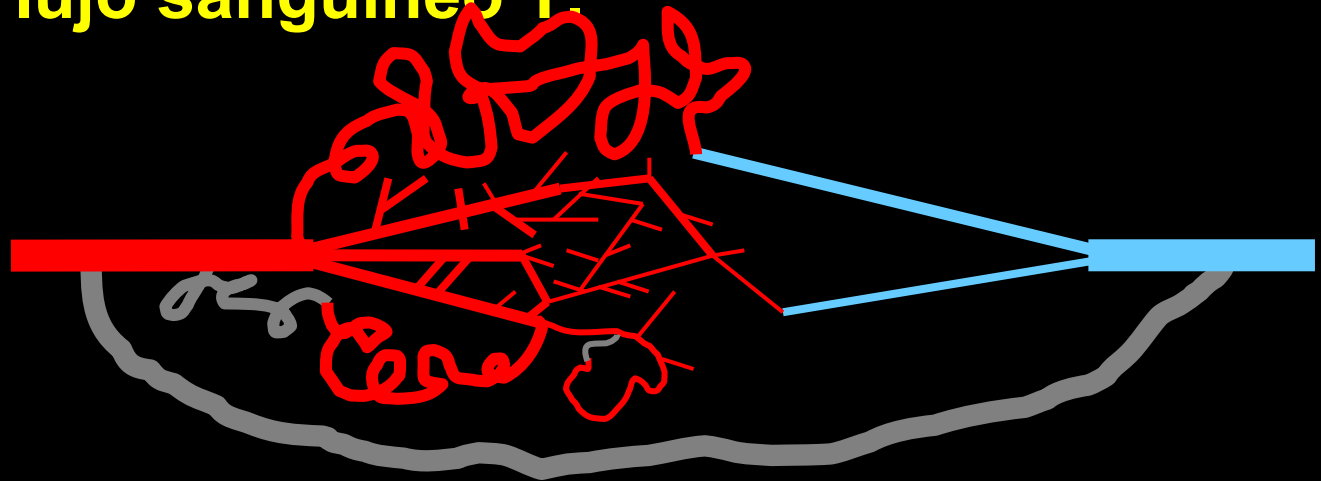
↑ P.F.I.

↓ F.T.

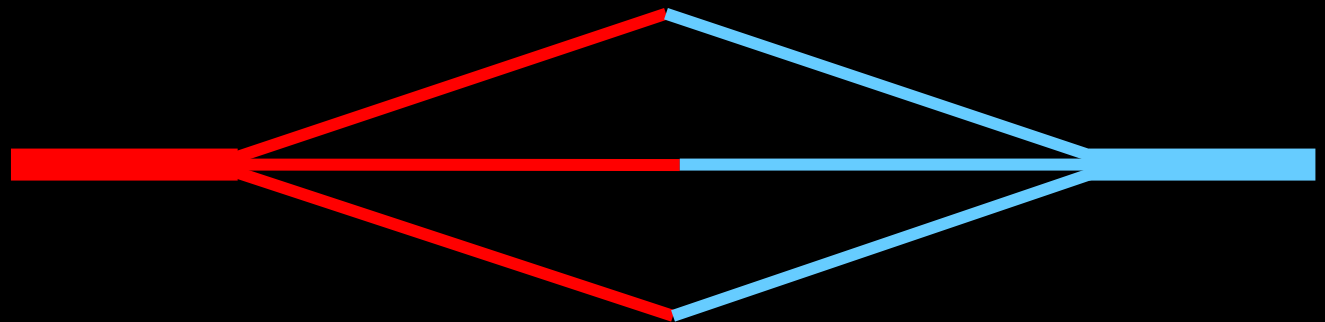


# Flujo Sanguíneo Tumoral

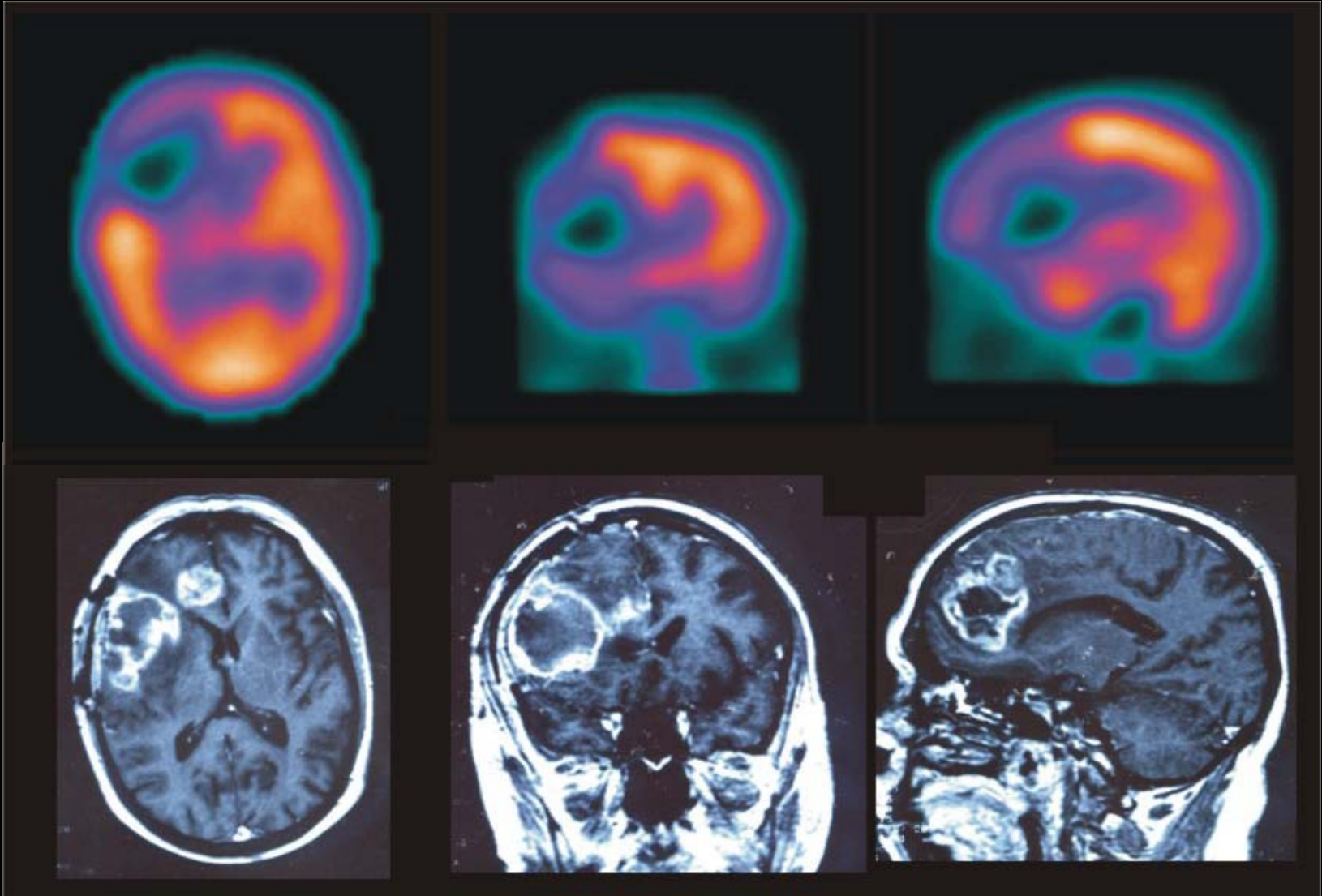
Stop intermitente – Vasos tortuosos  
Vaso-constricción – Flujo Bidireccional  
↓ Flujo sanguíneo T.



# Flujo Sanguíneo Normal



# ↓ Flujo Sanguíneo en gliomas ↑ G.



# ↓ Flujo Sanguíneo Tumoral

→ < QT

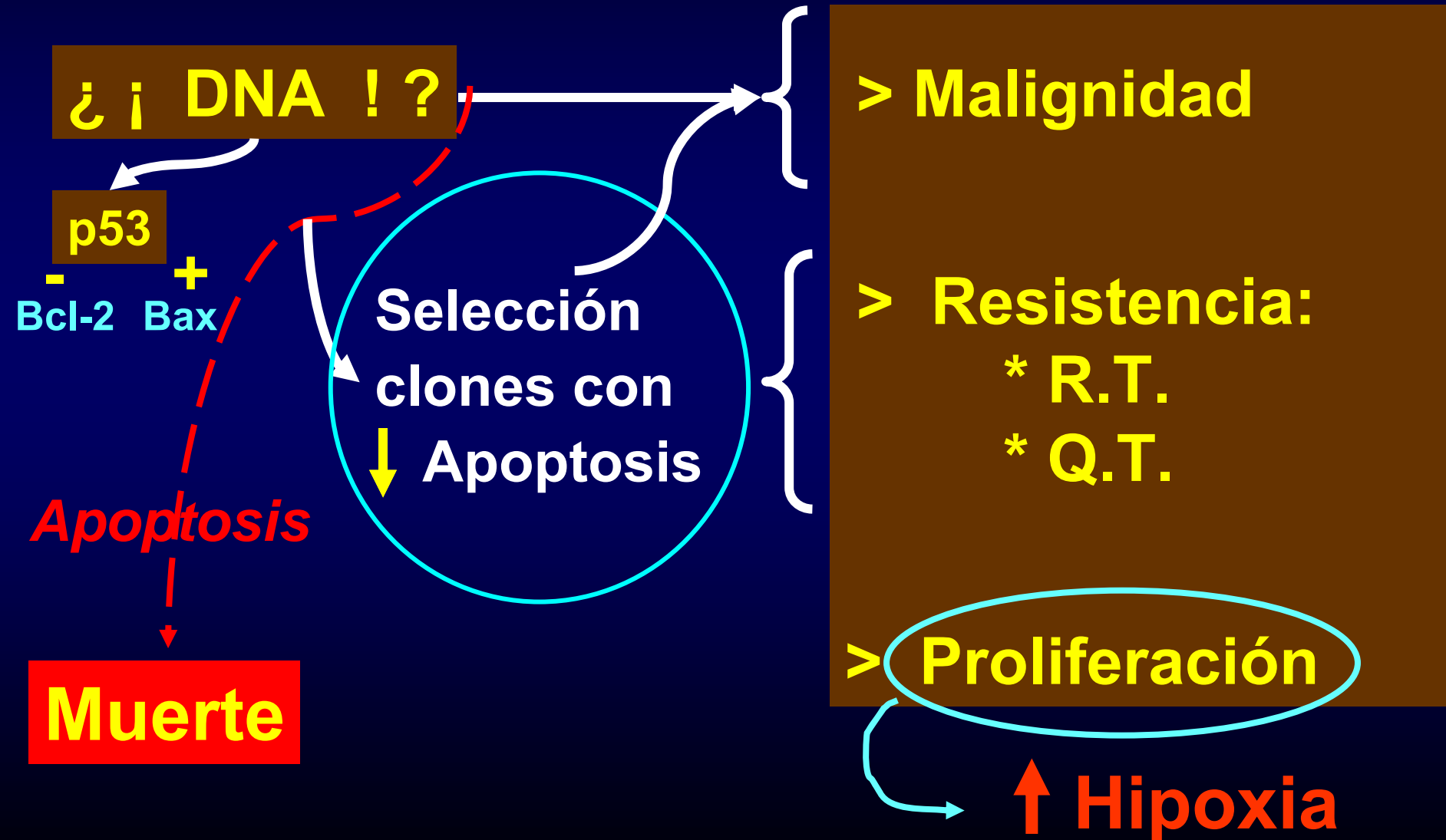
→ < O<sub>2</sub>

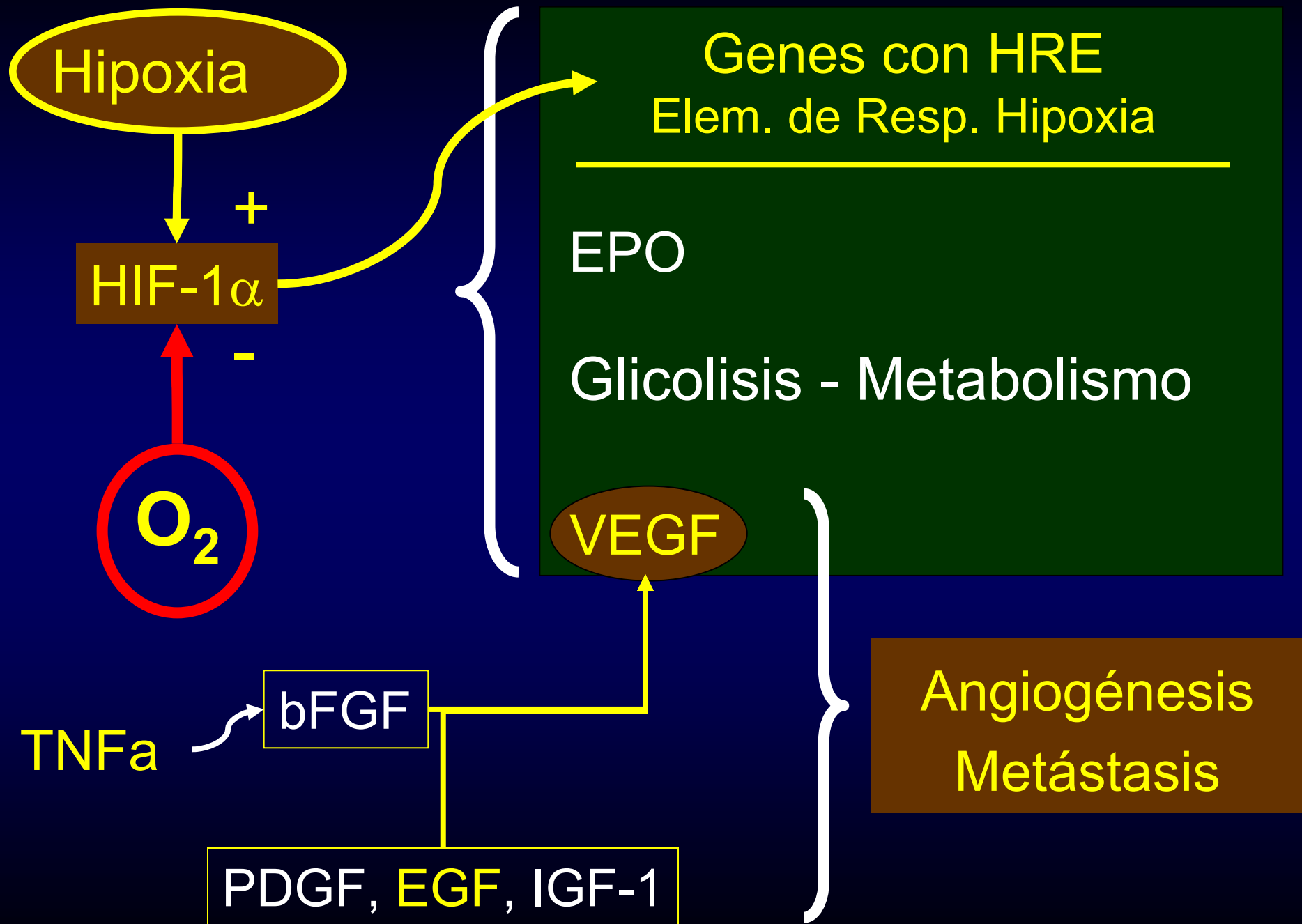
< ef. QT

< ef. RT

T. + agresivos

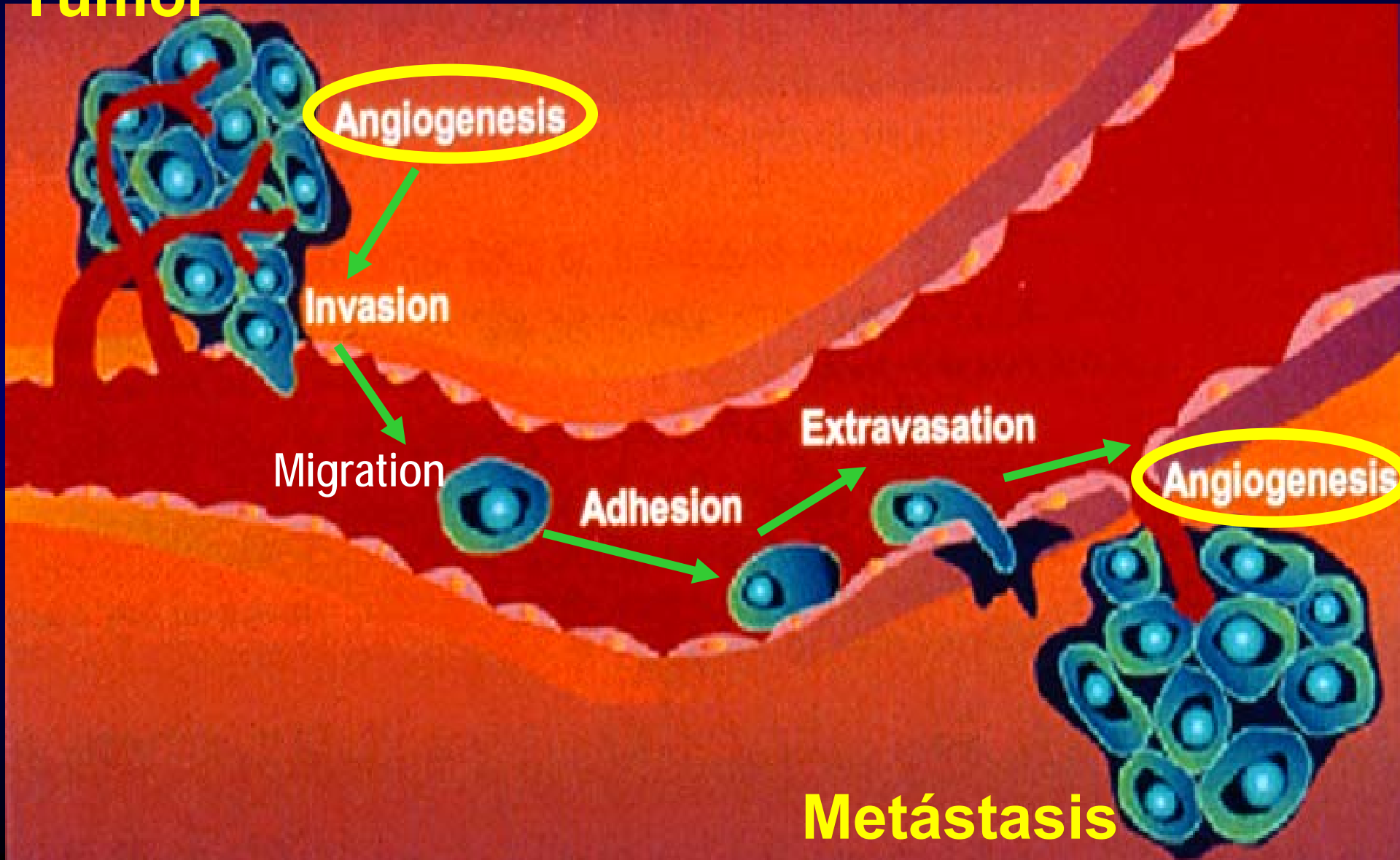
# Hipoxia: produce - selecciona





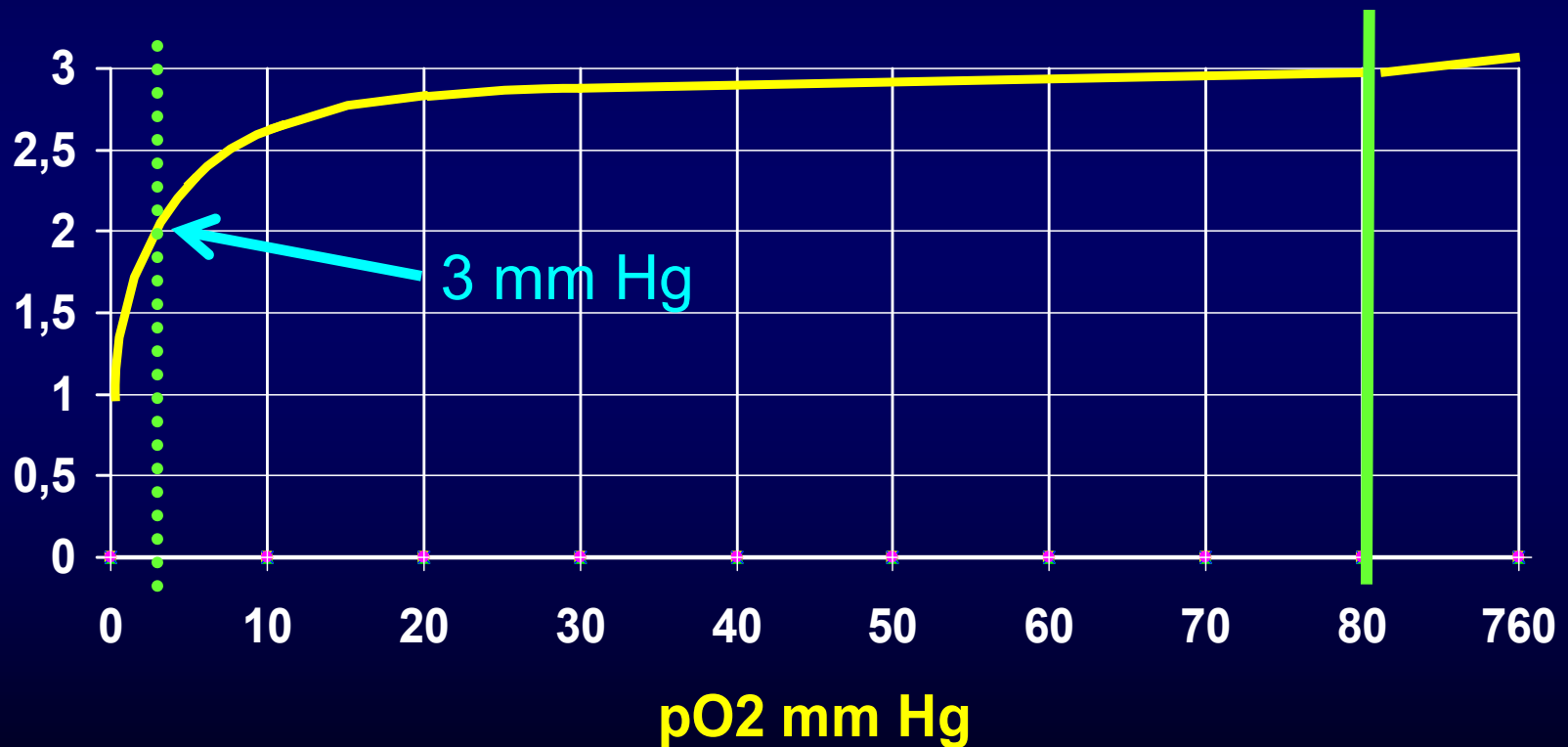
# Angiogénesis → Metástasis

**Tumor**



# O<sub>2</sub> y Radiosensibilidad

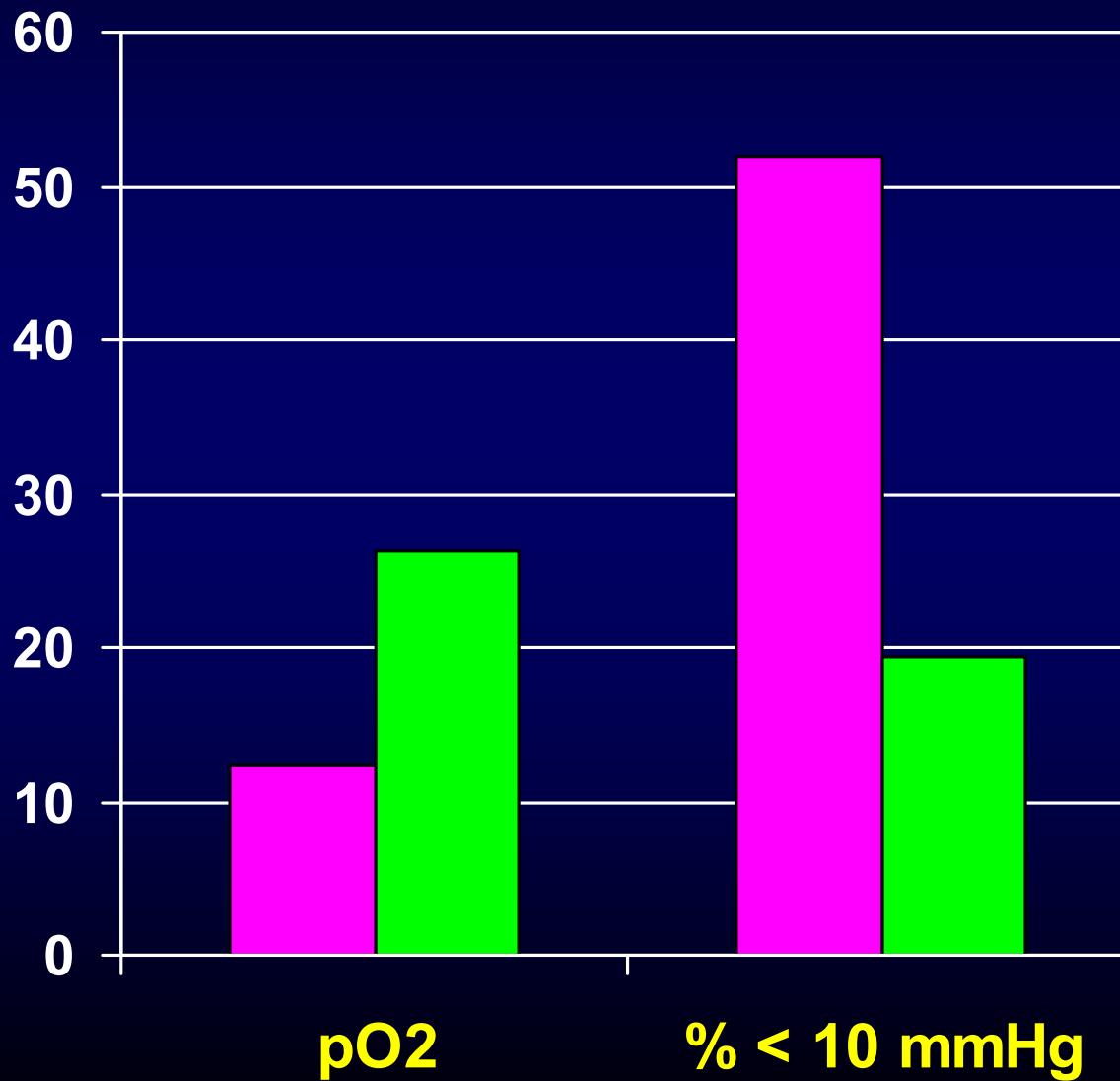
relativa  
R.S.





**■ Gliomas ↑ G**

**■ Tej. Cerebral sano**



# **pO<sub>2</sub> Tumoral: Valor predictivo**

**C y C**

Gatenby: IJROBP, 1988

Nordmark: R & O, 1996

Brizel: R & O, 1999

Clavo: ASCO, 2007

**Cérvix**

Höckel: R & O, 1993

Fyles: JCO, 2002

**Sarcomas**

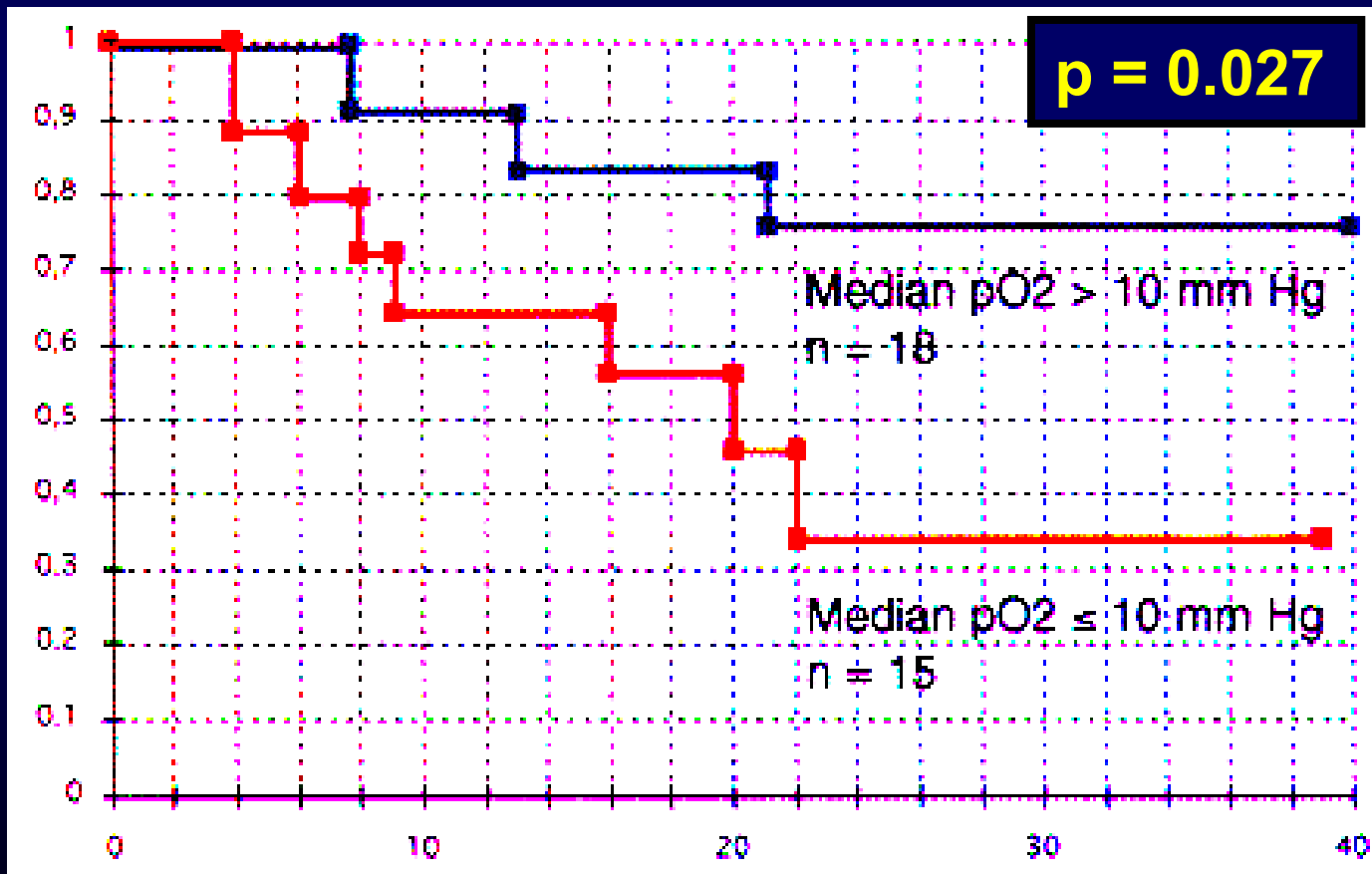
Brizel: Cancer Res, 1996

Nordmark: BJC, 2001

# pO<sub>2</sub> Tumoral: S.G. a R.T.

## Cáncer Cérvix (Höckel et al.: 1993)

S.G.



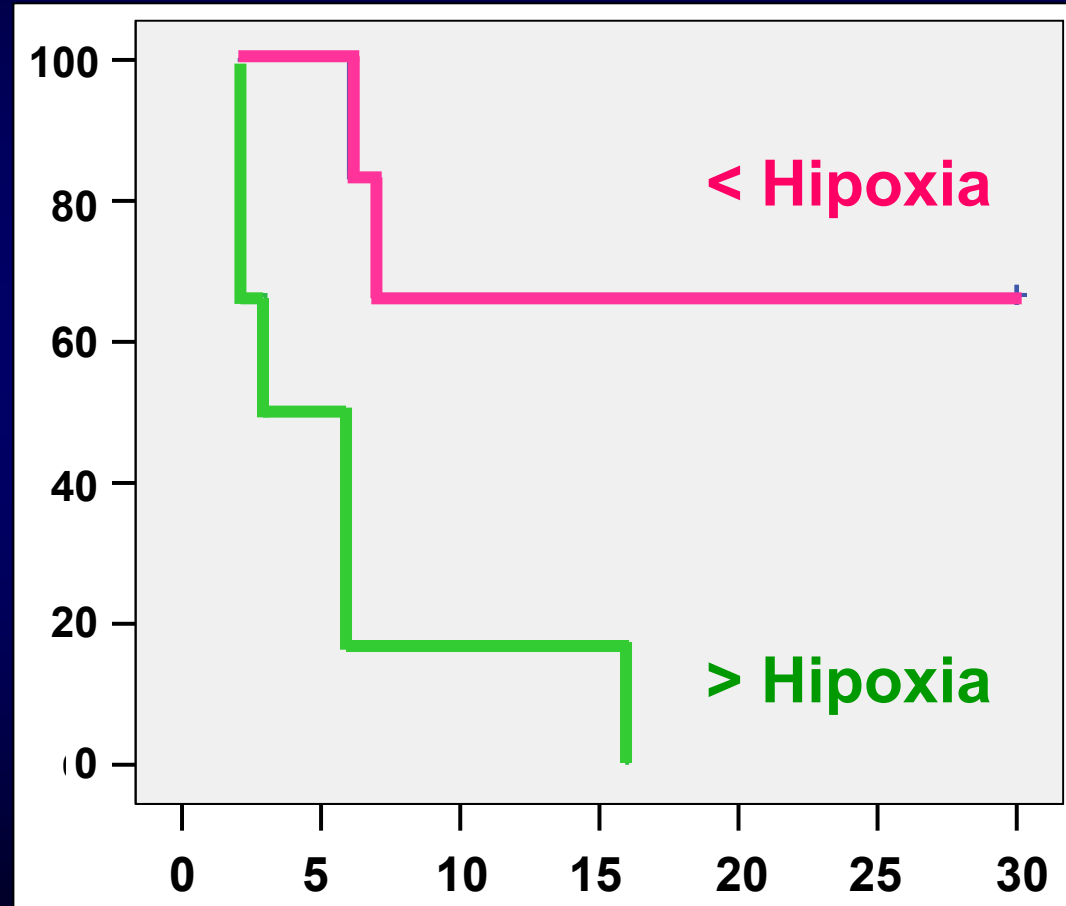
Meses

# Hipoxia Tumoral: S.G. en tumores C y C

HF < 2.5 mmHg	X	Mn
> Mn	6	3
< Mn	22	---

**p = 0.008**

**n = 12**

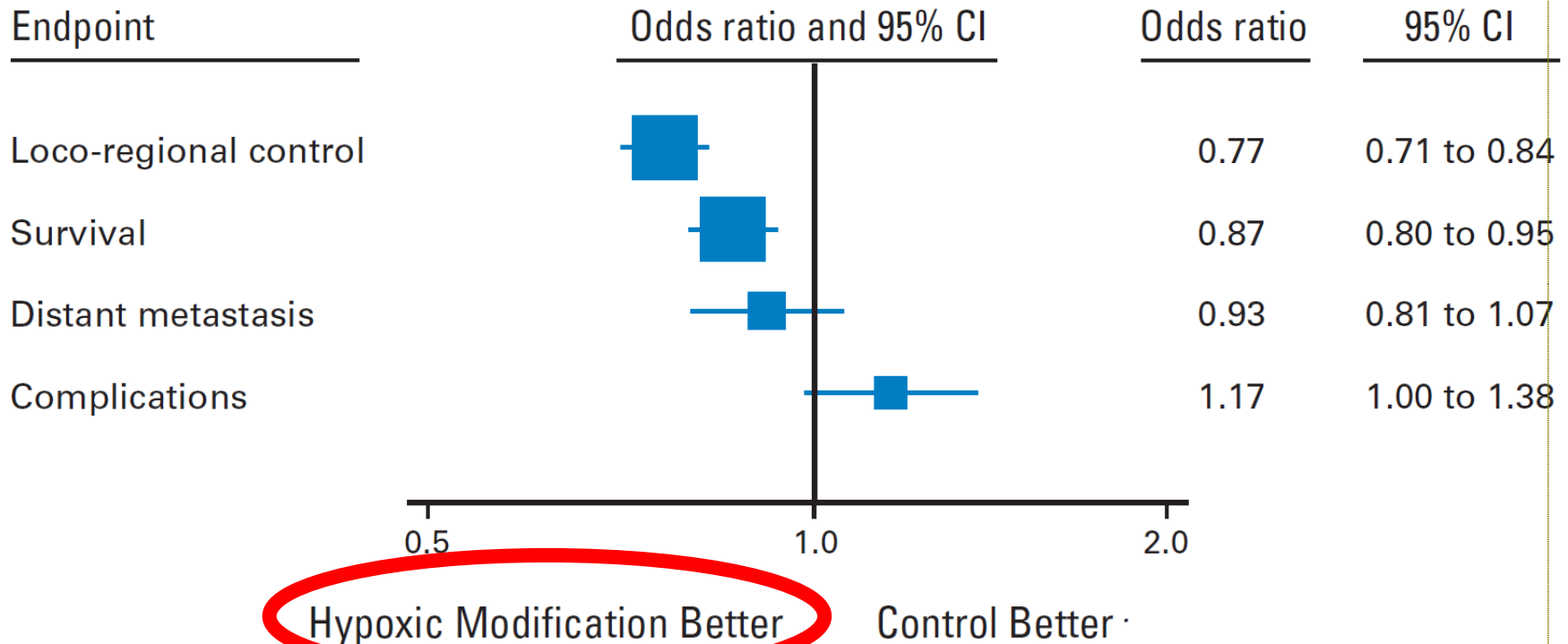


**Meses**

# Modificación de hipoxia tumoral Metaanálisis - Overgaard

(Overgaard, J Clin Oncol, 2007)

86 RCT with 10,108 pacientes

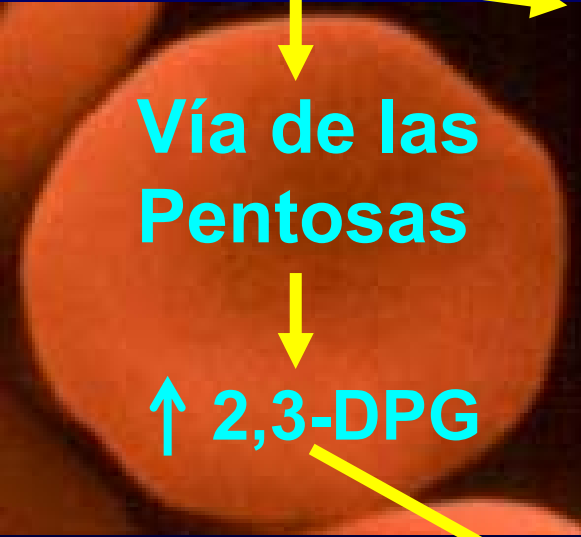
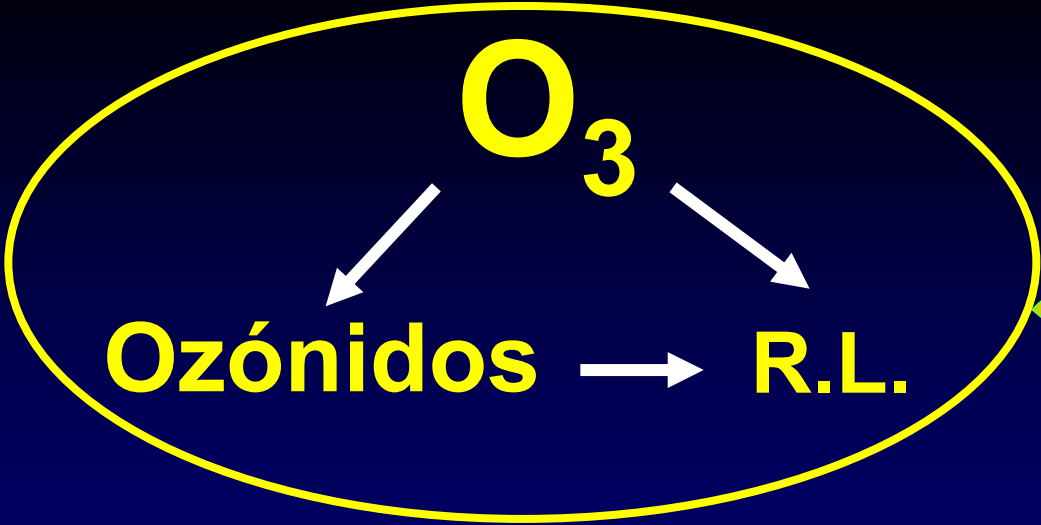


¿ O<sub>3</sub> ?

- **Bocci, 2005:**

Restoration of normoxia by ozone therapy may control neoplastic growth: a review and a working hypothesis.

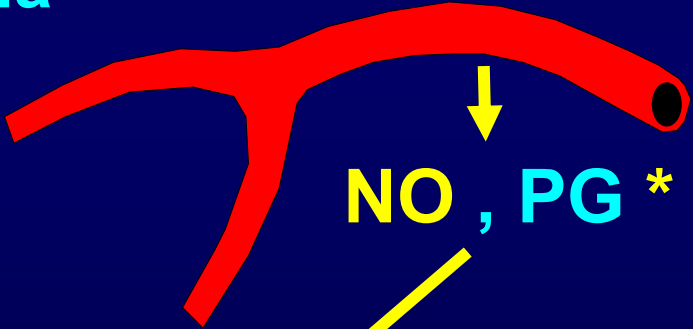
J Altern Complement Med 11:257-265, 2005



carga membrana

> flexibilidad

> rheología



↓ R.V.P.

curva disociación Hb

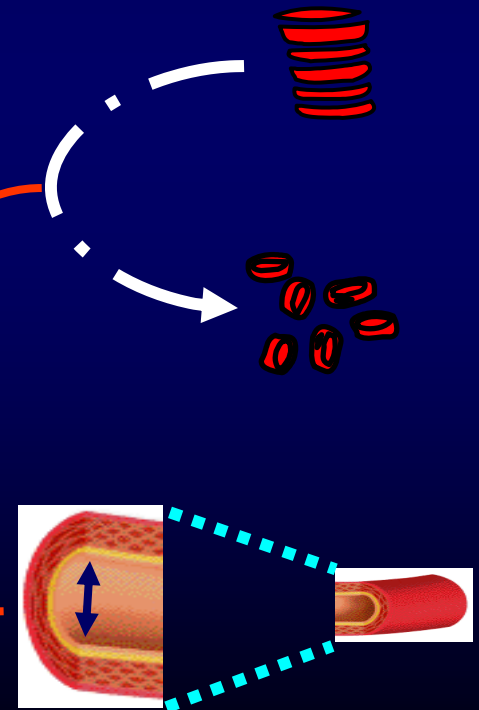
>  $O_2$

# Leyes Físicas

$$\text{Ley de Ohms } F = \frac{\Delta P}{R}$$

## Ley de Poiseuille

$$R = \frac{8 * l * \eta}{\pi * r^4}$$





# O<sub>3</sub> en Oncología

- **Potenciar efecto de Radio-QT.**
  - 1) Resumen: Hipoxia y Biología Tumoral
  - 2) Nuestros trabajos en Hipoxia-Isquemia
  - 3) Experiencias clínicas con O<sub>3</sub> en Oncología

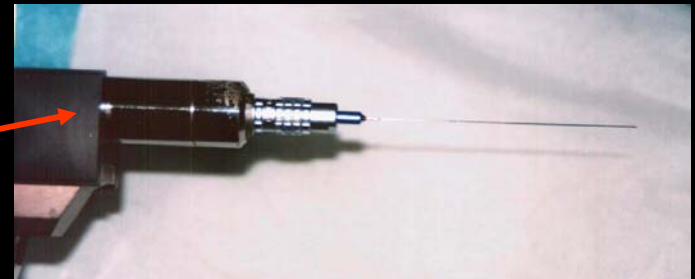
# Estudios con O3 sistémico



# Determinaciones de $pO_2$ Tumoral

→ 1992 (NCI-USA): el “gold standard”...

$pO_2$  Histogram  
=  
Equipo Eppendorf

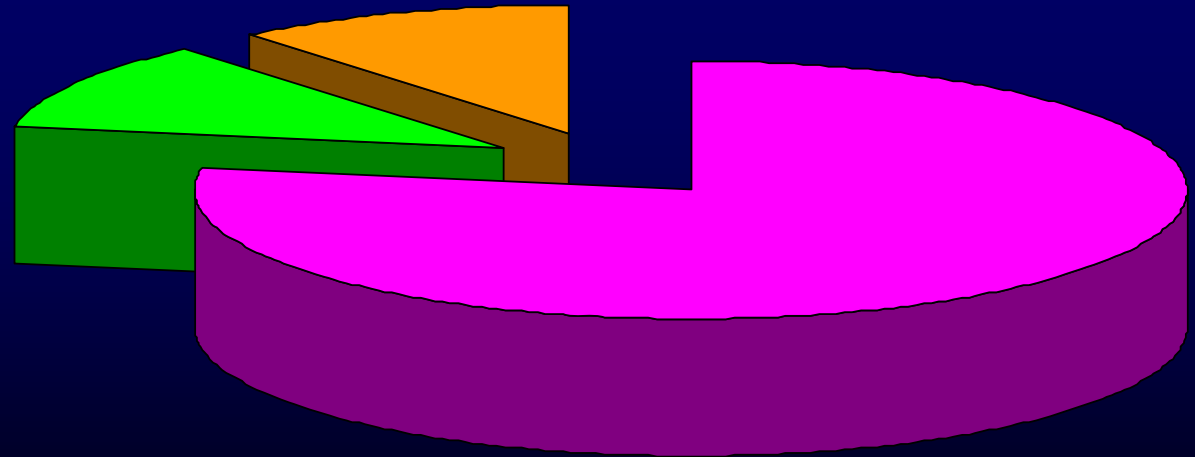


Electrodo  
Polarográfico

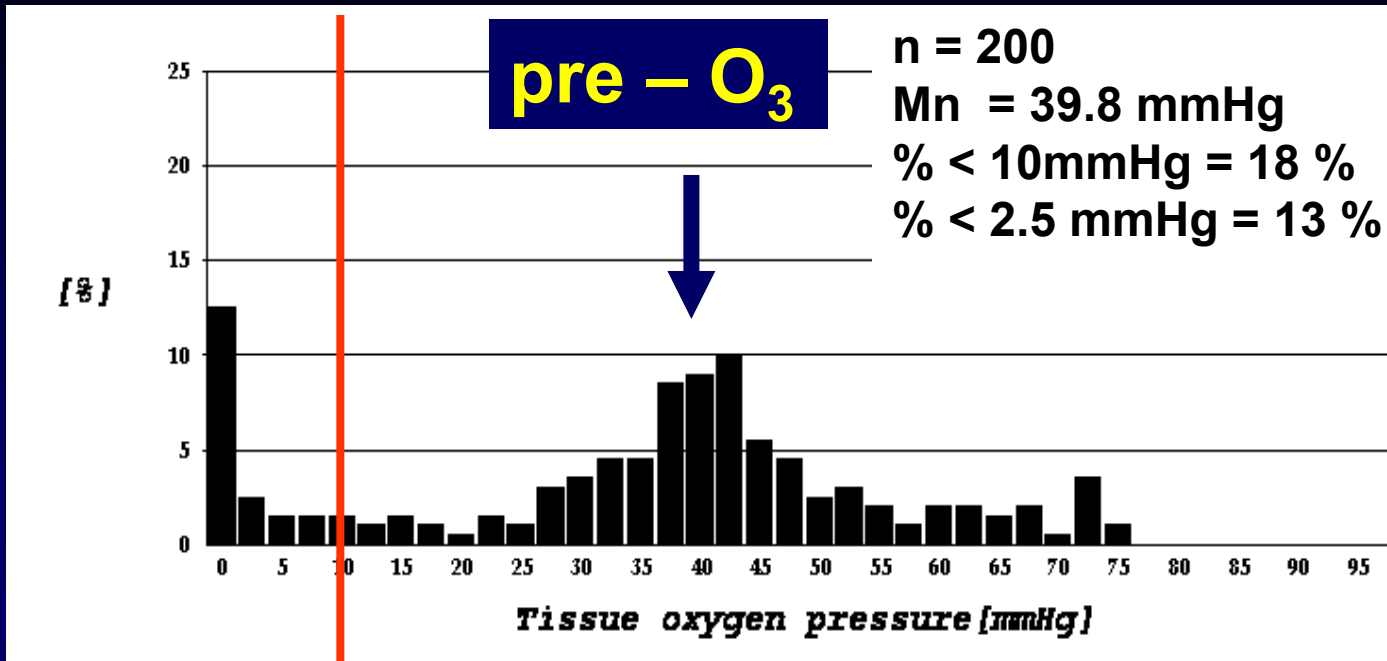
# PACIENTES

**18 tumores avanzados o recidivados:**

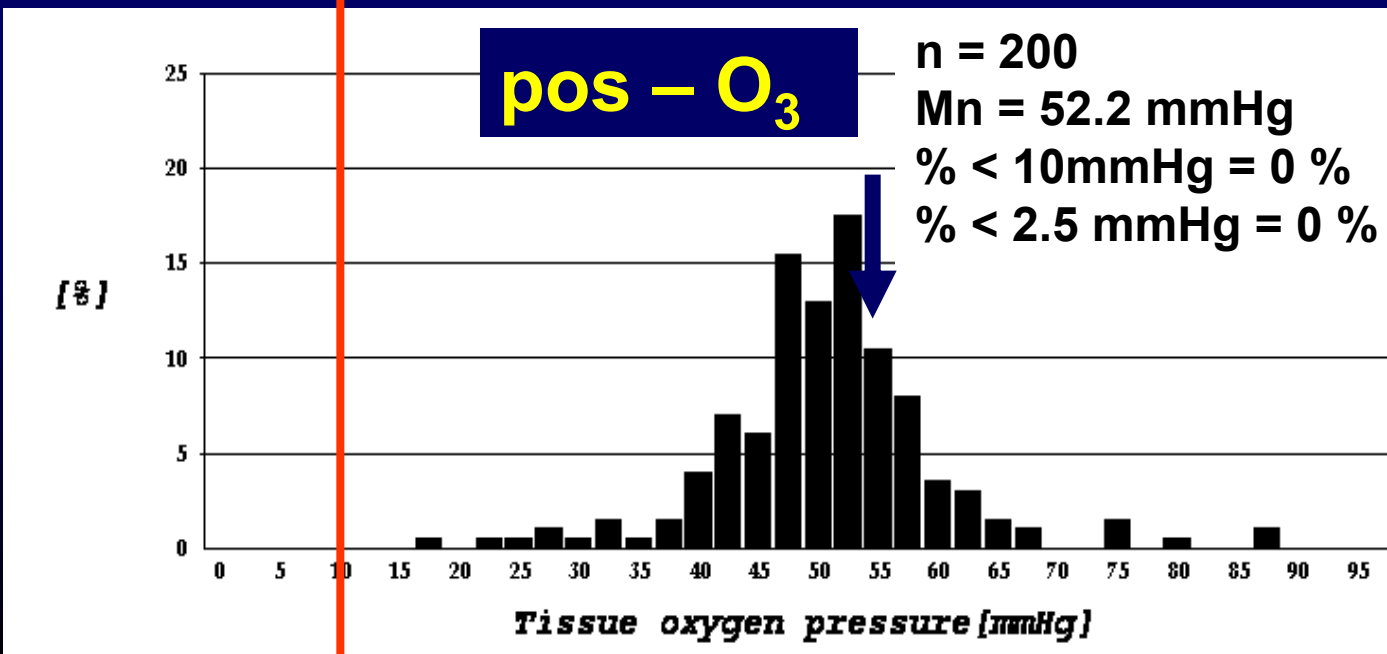
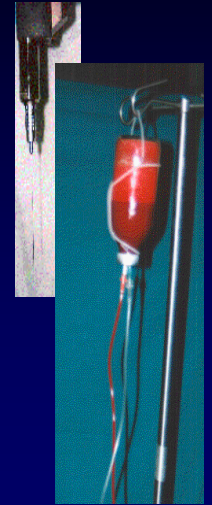
- 14: Cabeza y Cuello
- 2: Metástasis en pared torácica
- 2: Ginecológicos



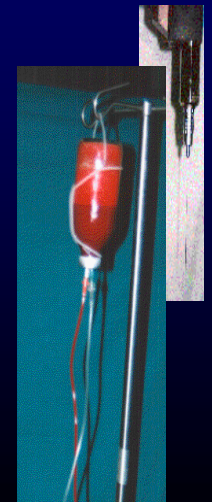
# Clavo et al: Evid Based Complement Alternat Med, 2004a



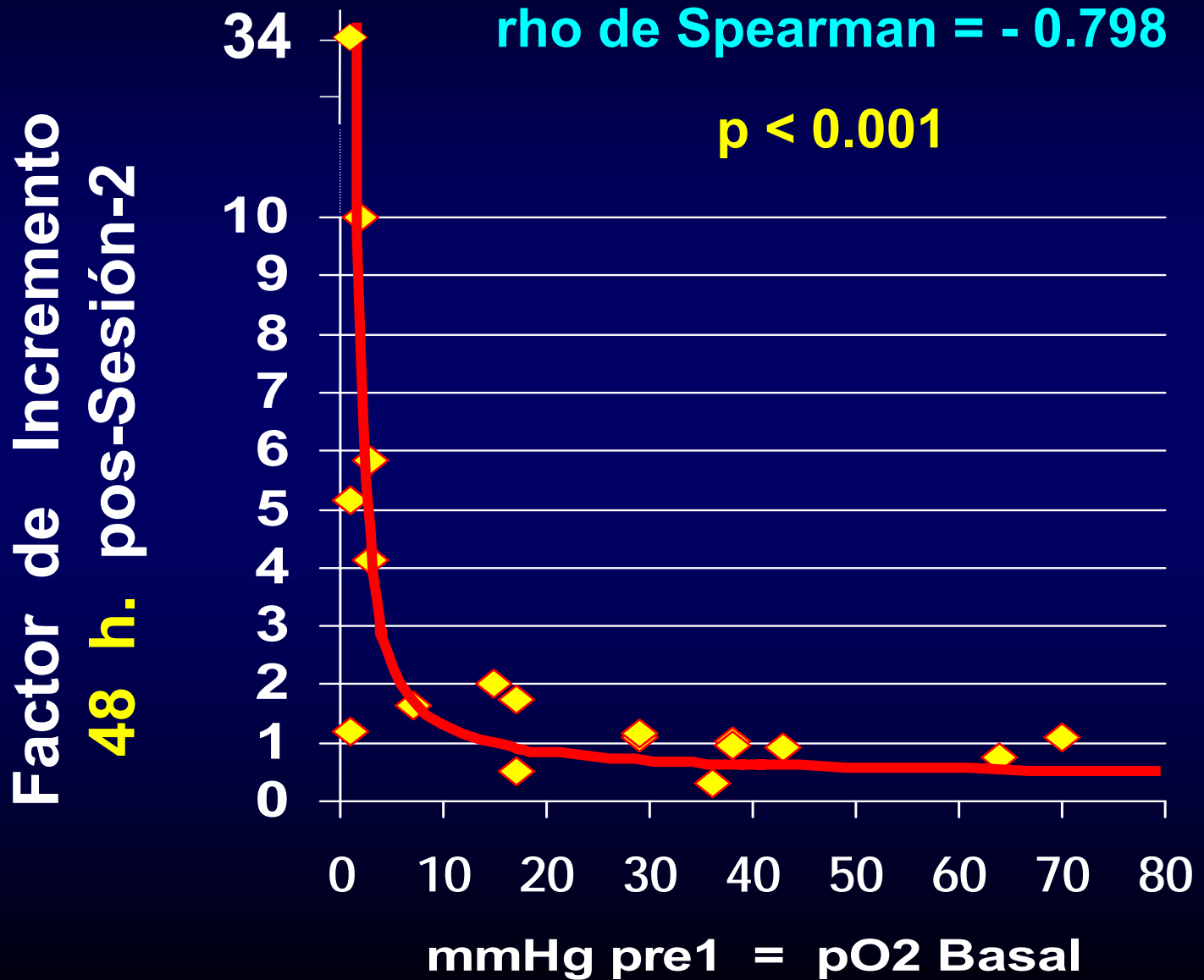
pO<sub>2</sub>



pO<sub>2</sub>



# F. I. pO2 Tumor: n = 18



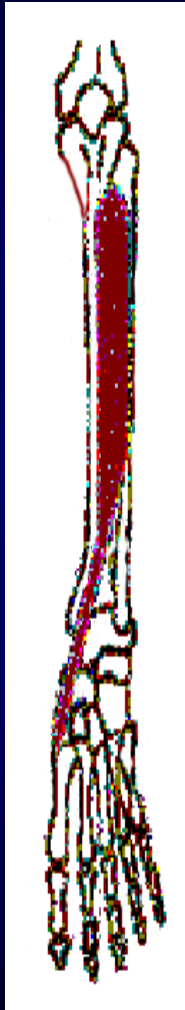
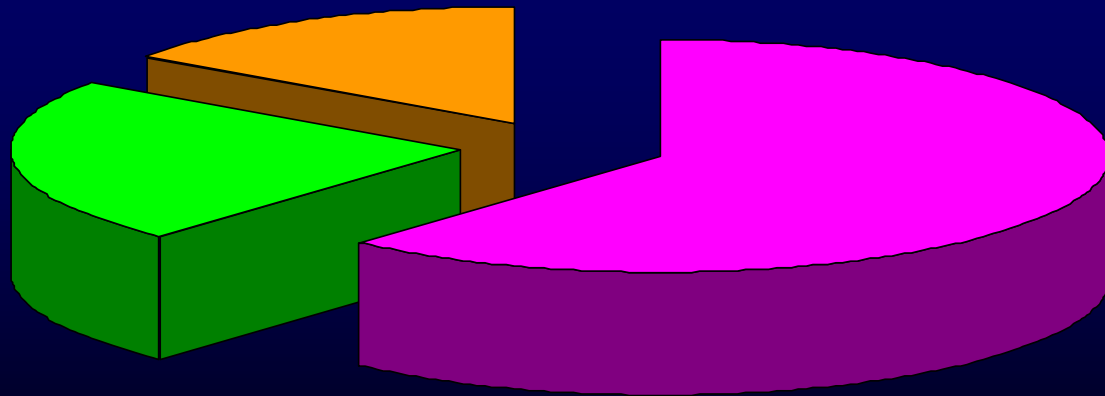
# M.T.A. sano

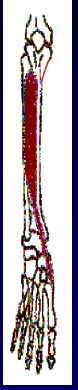
n = 26

■ 16: Cancer

■ 6: Otras enf.

■ 4: Voluntarios



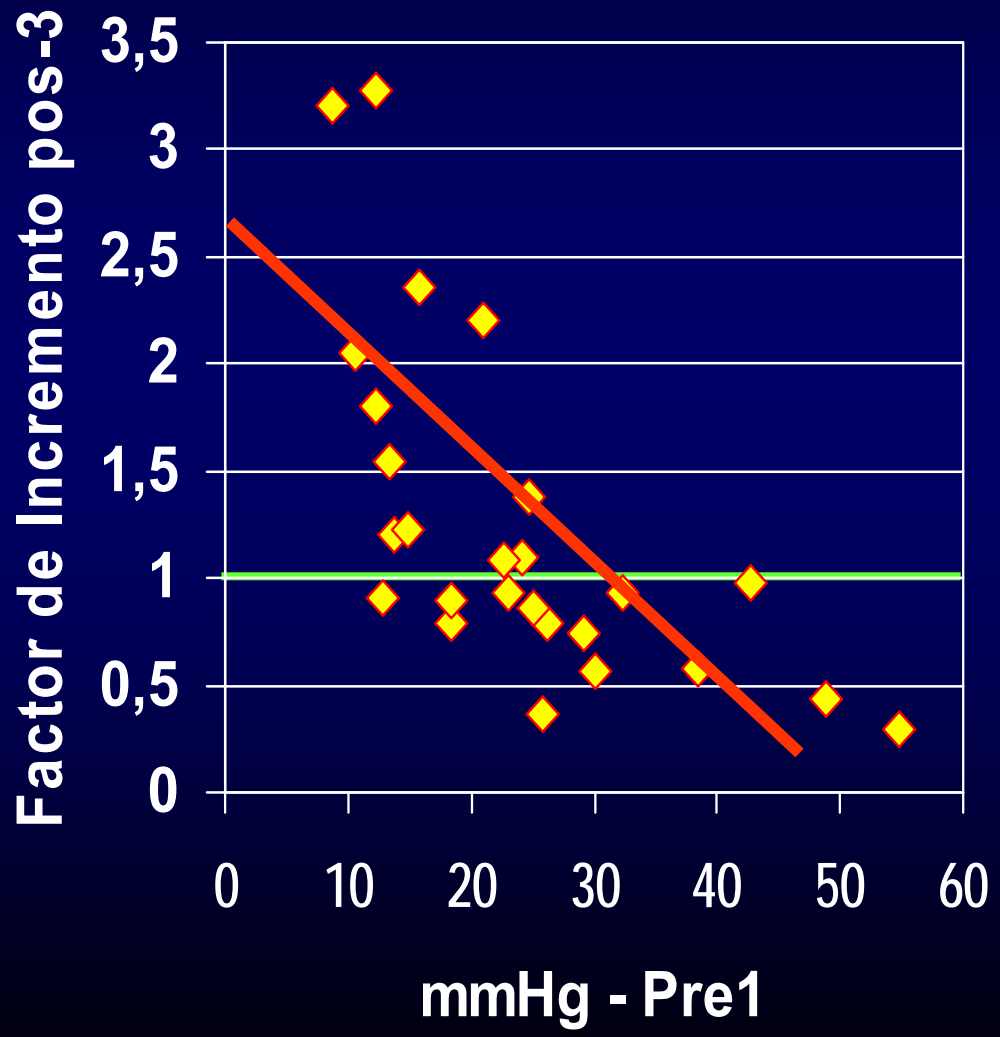


# F.I. pO2 M.T.A.: n = 26

## Correlación Pos3 / Pre1

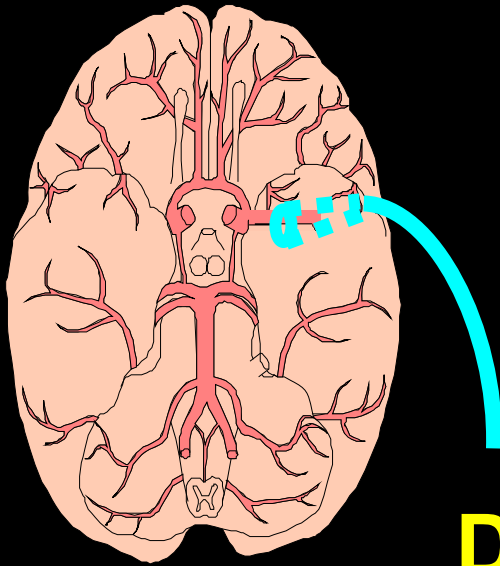
rho de Spearman = - 0.796

p < 0.001





# Estudios Doppler - 1



**Arteria Cerebral Media**

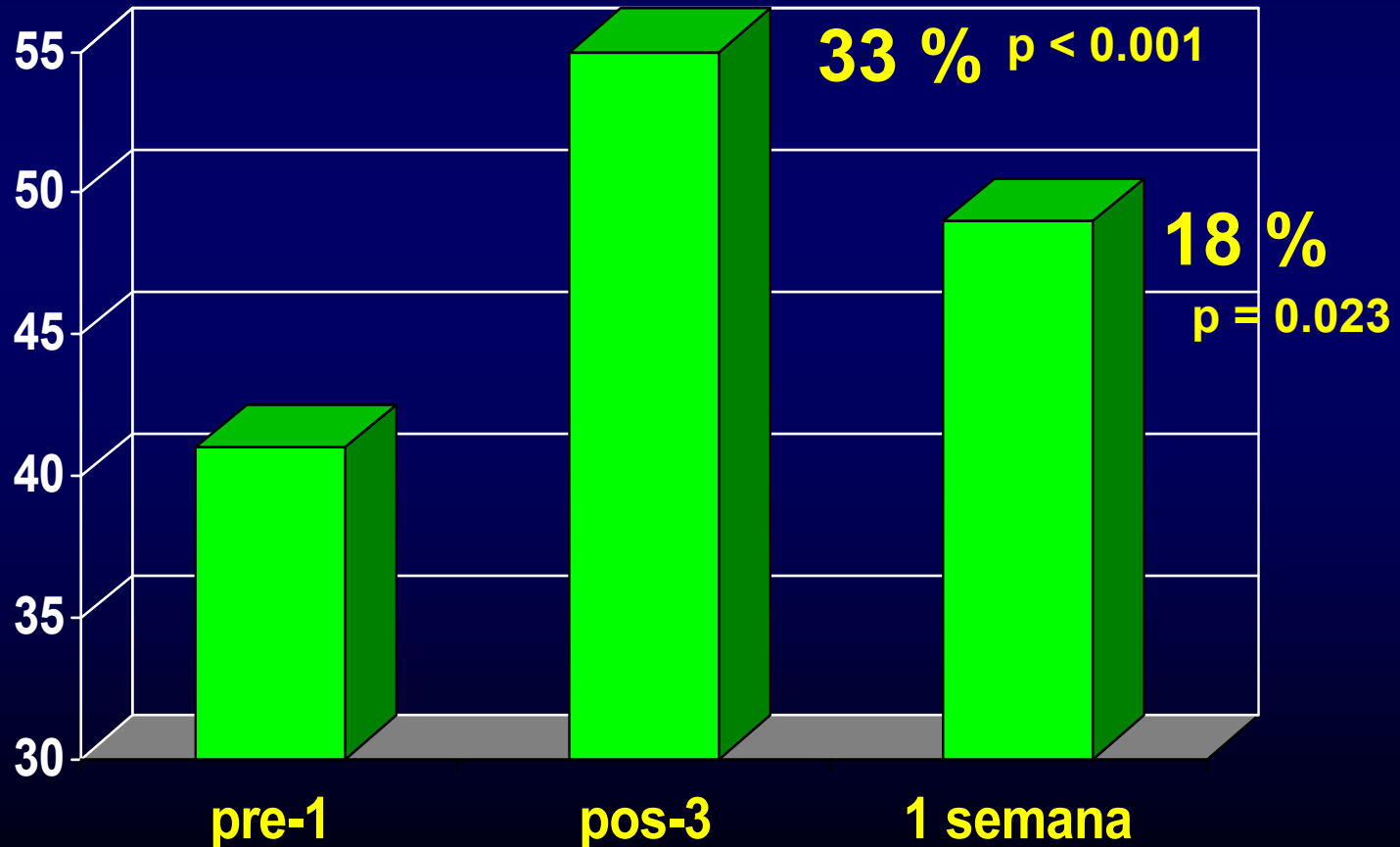
n = 14

**Doppler Transcraneal**

# Arteria cerebral media: n = 14

## Velocidad diastólica

cm/s

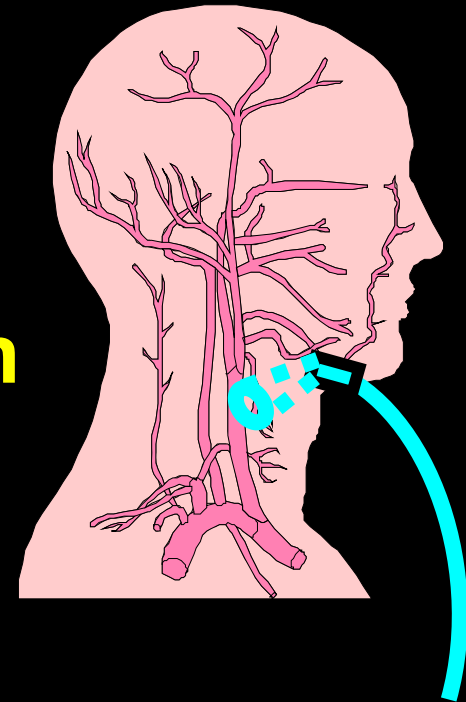


# Estudios Doppler - 2

## Doppler Color

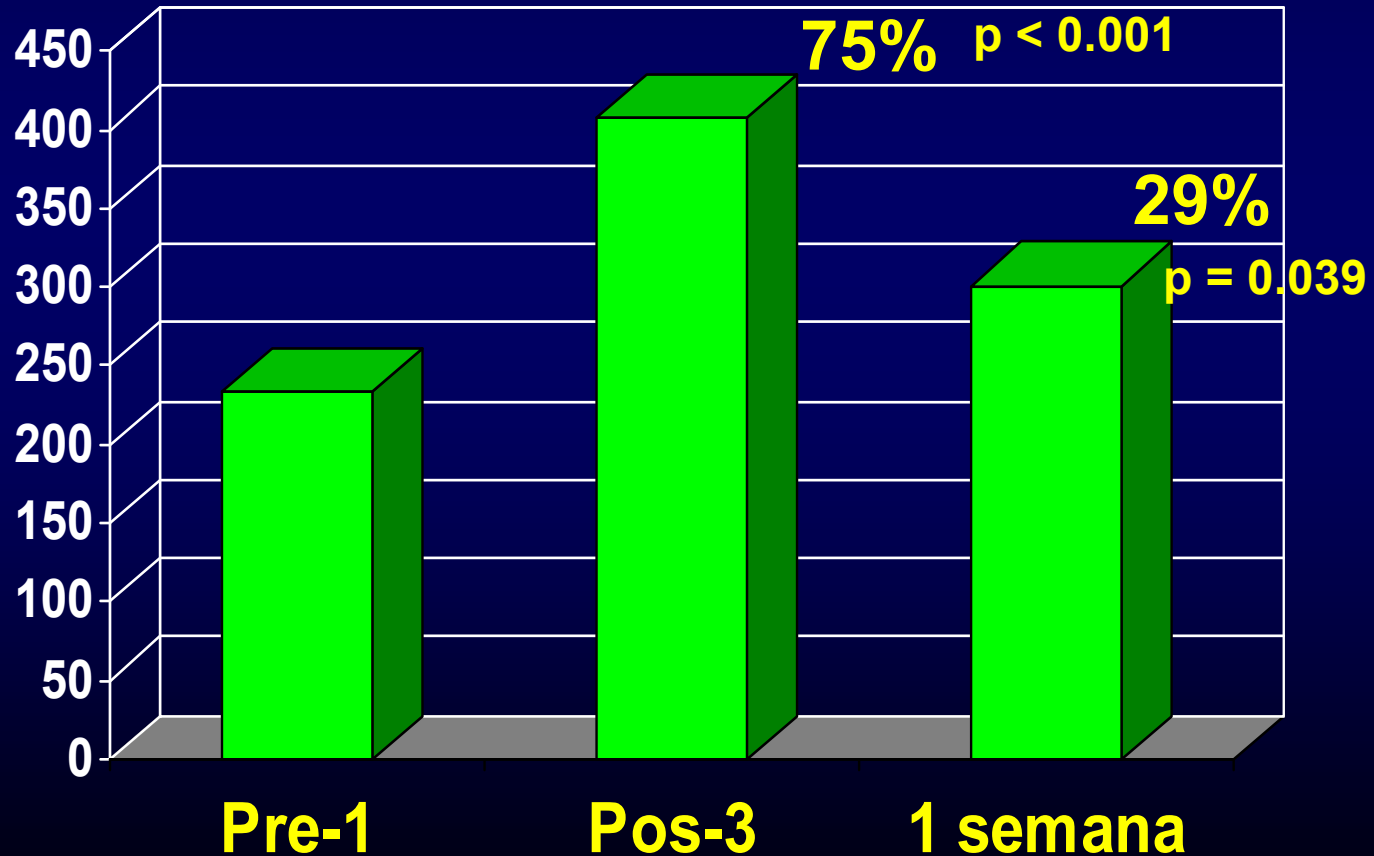
**Arteria Carótida Común**

**n = 13**

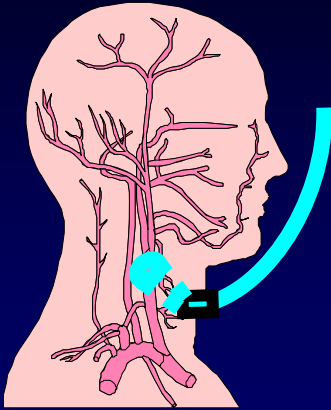


# Flujo medio A.C.C. n = 13

ml/min



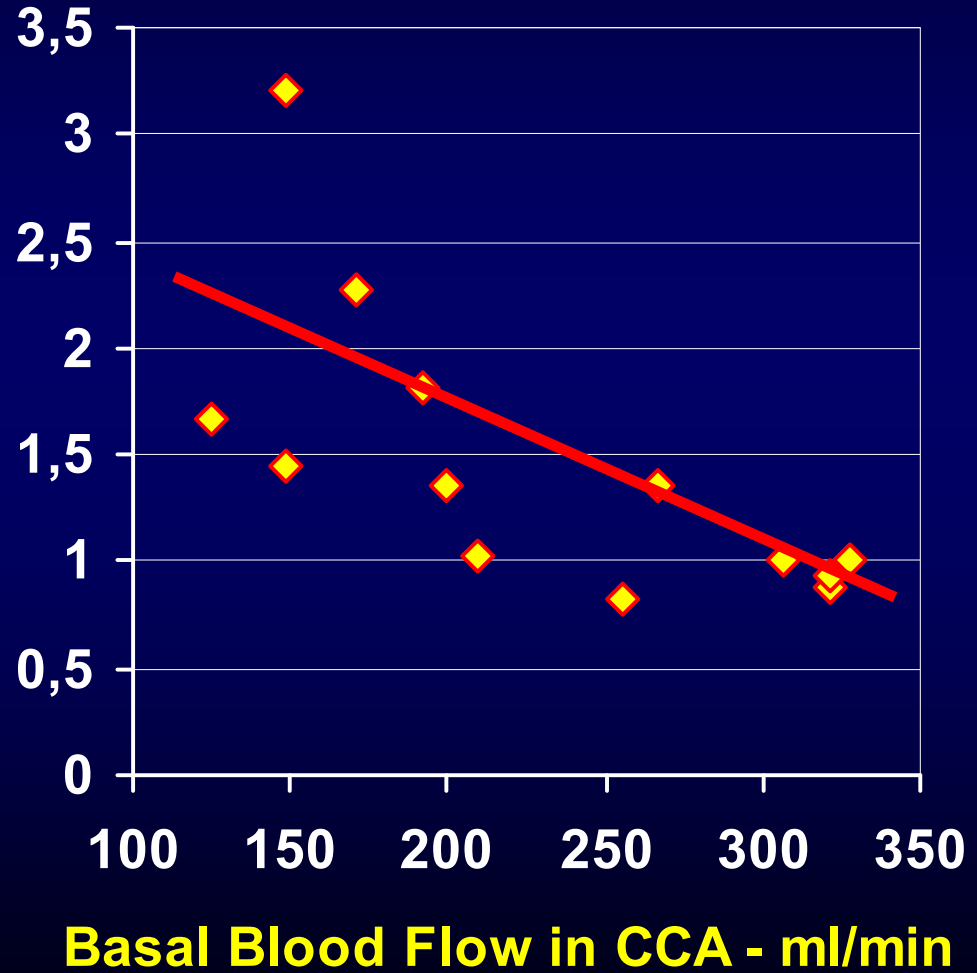
# I.F. C.C.A.



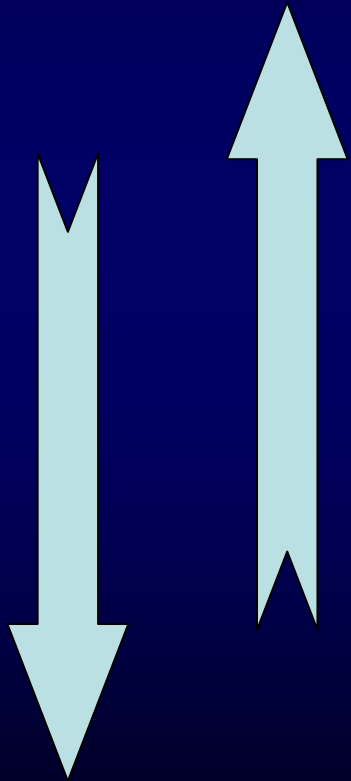
Pearson's  $r$   
= - 0.691

$p = 0.009$

I.F. In CCA Blood Flow  
1 week post- $O_3$



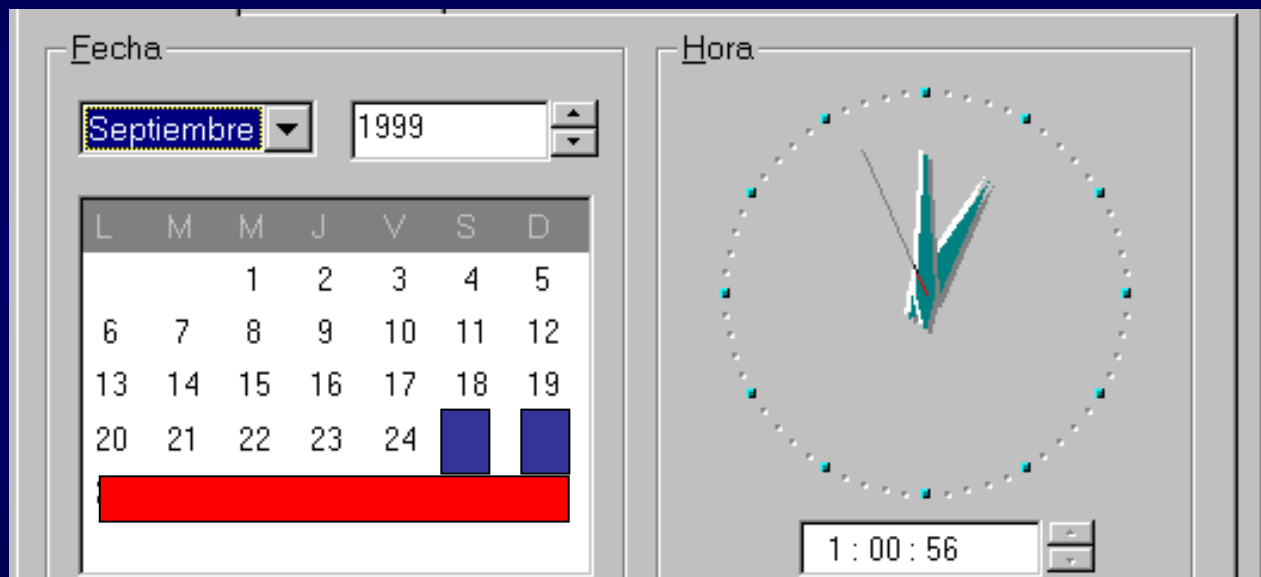
# O3: efecto inversamente proporcional al nivel basal de



- **2,3-DPG** (Mattassi, 1987)
- **pO<sub>2</sub> Tumores\***
- **pO<sub>2</sub> Músculo T.A.\***
- **Flujo sanguíneo en grandes vasos\***

# ¡ ¡ Efecto Prolongado !!

48 horas a 1 semana



(Cámaras Hiperbáricas  $\pm$  30 min)

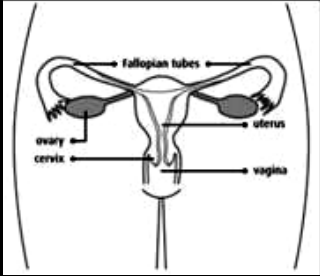
¿ Podrían potenciarse con el empleo conjunto ?

# O<sub>3</sub> en Oncología

- **Potenciar efecto de Radio-QT.**
  - 1) Resumen: Hipoxia y Biología Tumoral
  - 2) Nuestros trabajos en Hipoxia-Isquemia
  - 3) **Experiencias clínicas con O<sub>3</sub> en Oncología**

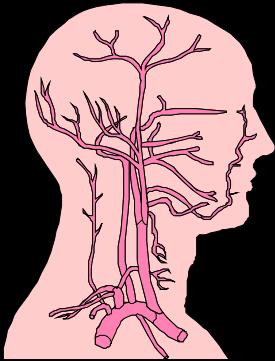


# Experiencias clínicas con O<sub>3</sub> en Oncología



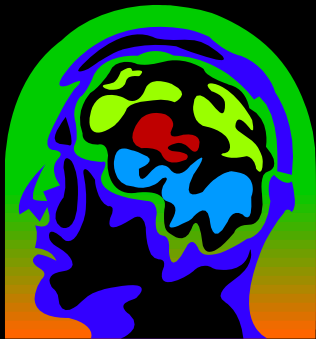
- **Tumores Ginecológicos**

Hernuss et al, **Strahlentherapie 1974**



- **Tumores de C y C**

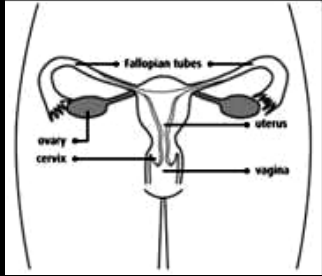
RT + 5-FU + O<sub>3</sub>, **ECAM 2004**



- **Tumores cerebrales malignos**

RT + Temozolomide + O<sub>3</sub>

# Experiencias clínicas con O<sub>3</sub> en Oncología



- **Tumores Ginecológicos**

Hernuss et al, **Strahlentherapie**

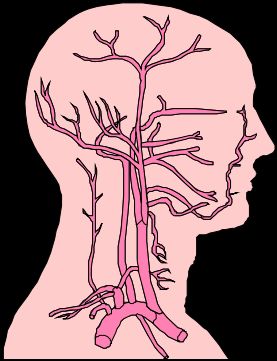
- **1974:** [Ozone-oxygen injection in **gynecological** radiotherapy].



- **1974:** [**Radiosensitizing** effect of ozone in **animal** experiment].

- **1975:** [Ozone and **gynecologic** radiotherapy].

# Experiencias clínicas con O<sub>3</sub> en Oncología

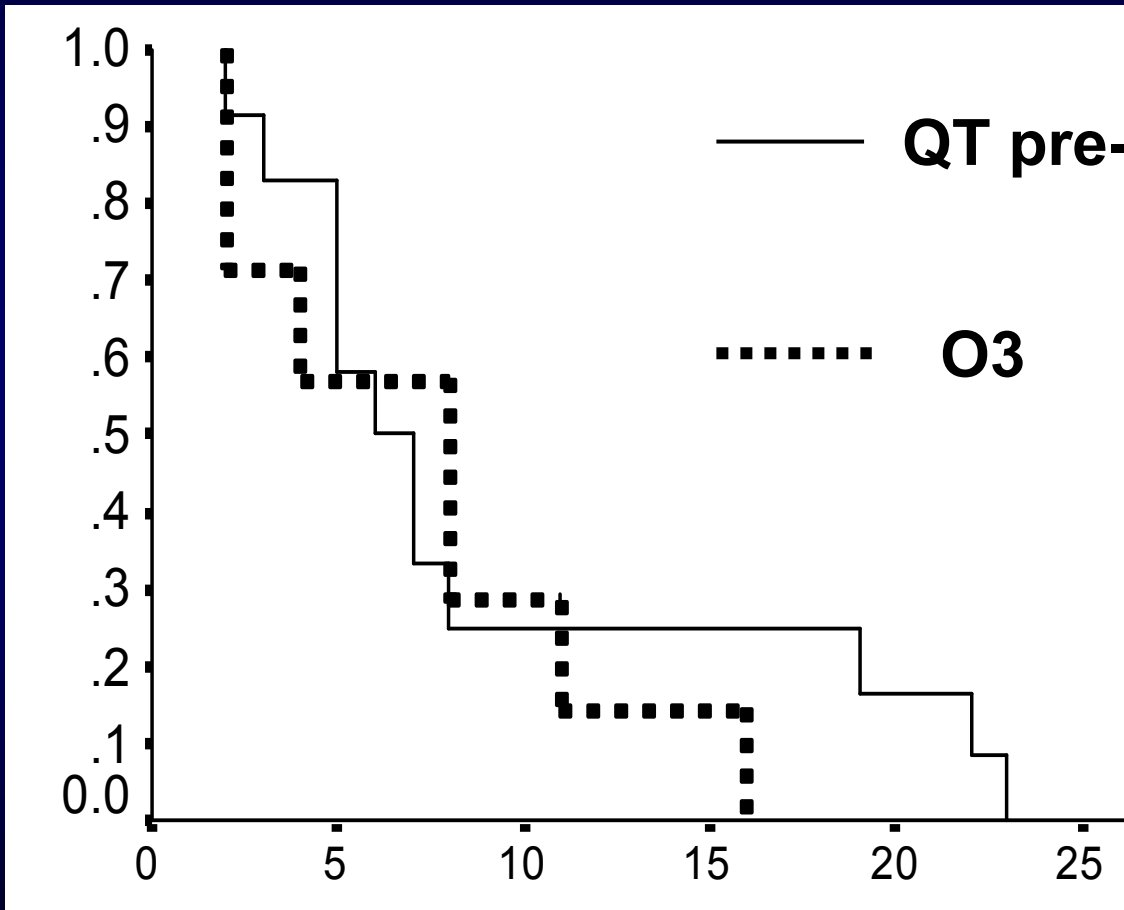


- **Tumores de C y C**

**RT + 5-FU + O<sub>3</sub> , ECAM 2004**

- 12 p.: **QT. antes RT + 5-FU**
- 7 p.: **O<sub>3</sub> durante RT + 5-FU**

# T. de C y C: RT + QT. + O<sub>3</sub>



Mn S.G. = 6 meses

Mn S.G. = 8 meses

**p = N.S.**

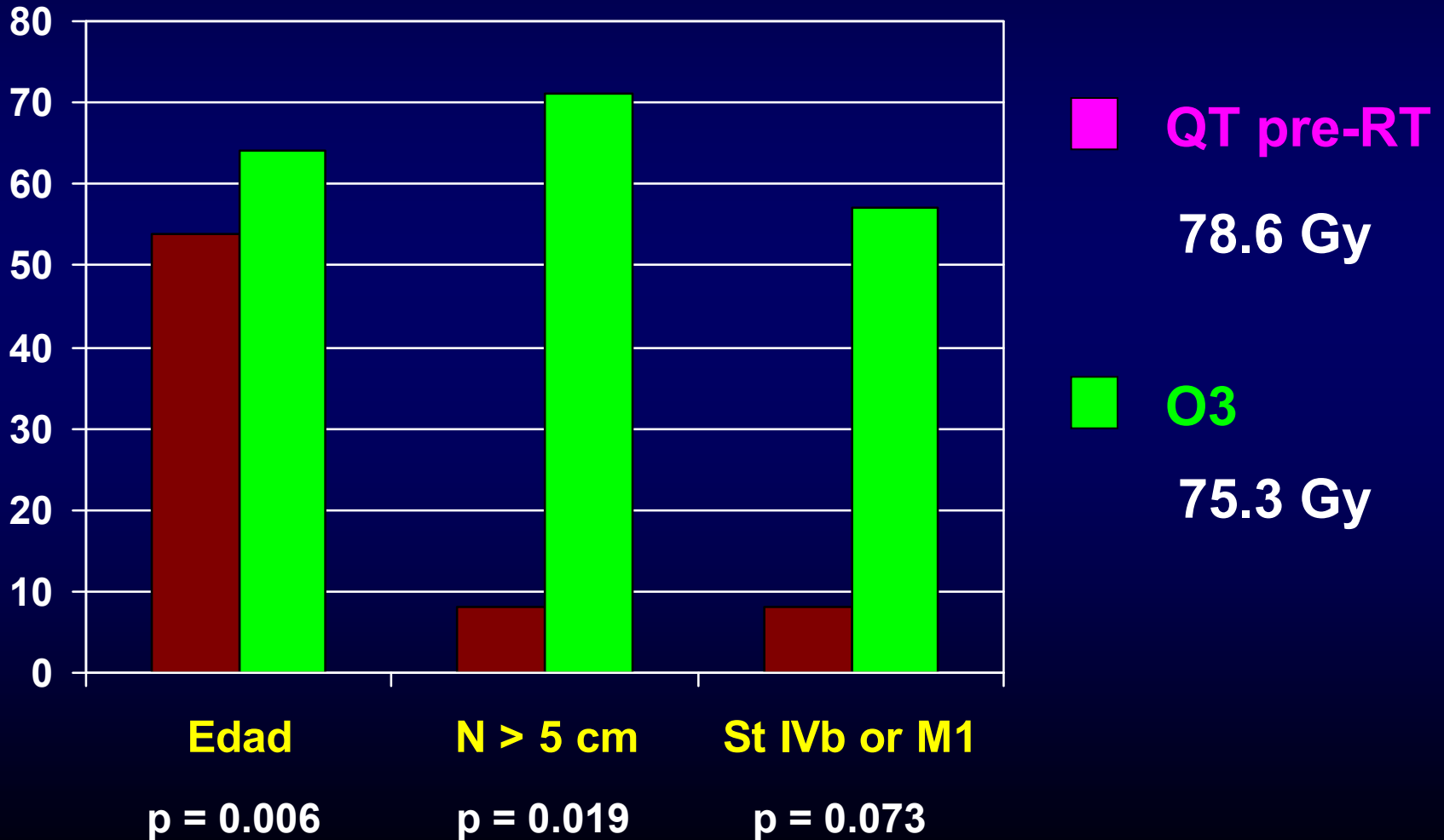
n = 12 / 7

**Supervivencia G. - Meses**

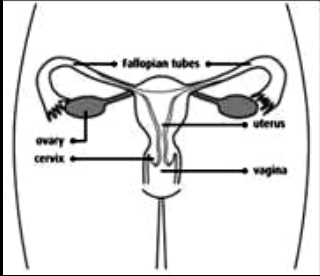
# T. de C y C: RT + QT. + O<sub>3</sub>

## Factores pronósticos adversos

Años  
ó %

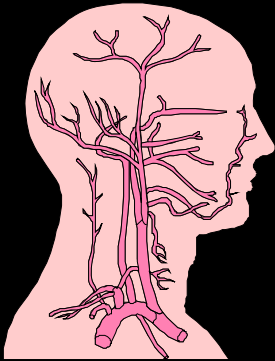


# Experiencias clínicas con O<sub>3</sub> en Oncología



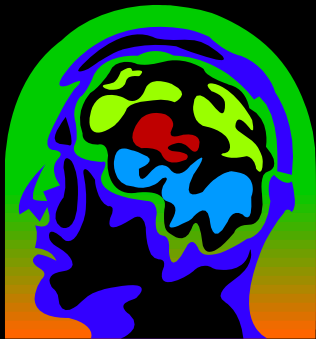
- **Tumores Ginecológicos**

Hernuss et al, **Strahlentherapie 1974**



- **Tumores de C y C**

RT + 5-FU + O<sub>3</sub>, **ECAM 2004**



- **Tumores cerebrales malignos**

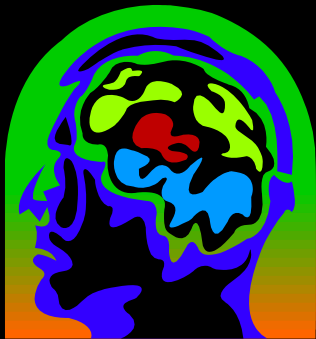
RT + Temozolomide + O<sub>3</sub>

# Experiencias clínicas con O<sub>3</sub> en Oncología

**Objetivo:** Evaluar efecto del O<sub>3</sub> en:

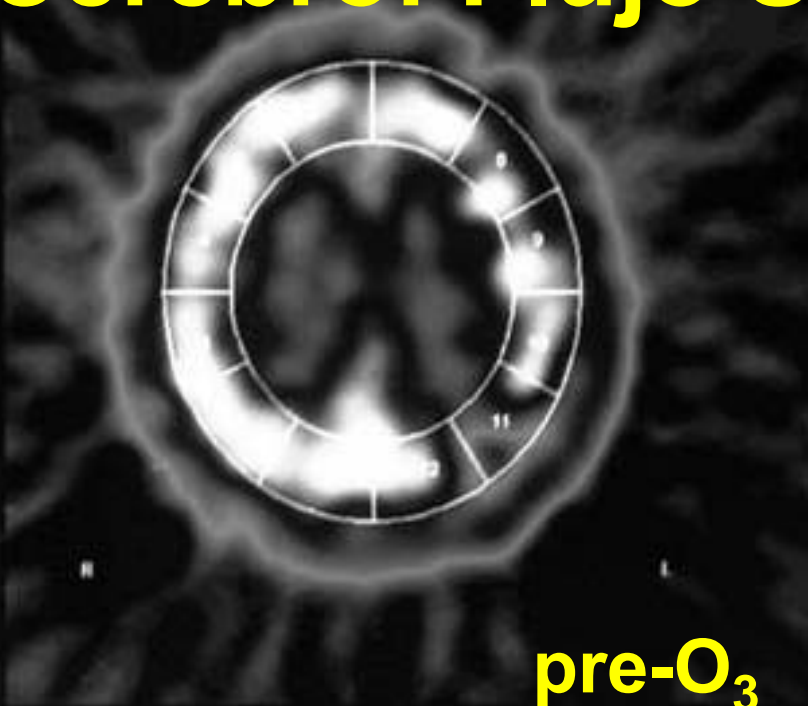
- Flujo Sanguíneo tumoral
- QOL in patients

Incluidos **7** pacientes con gliomas malignos (**6 GM**)



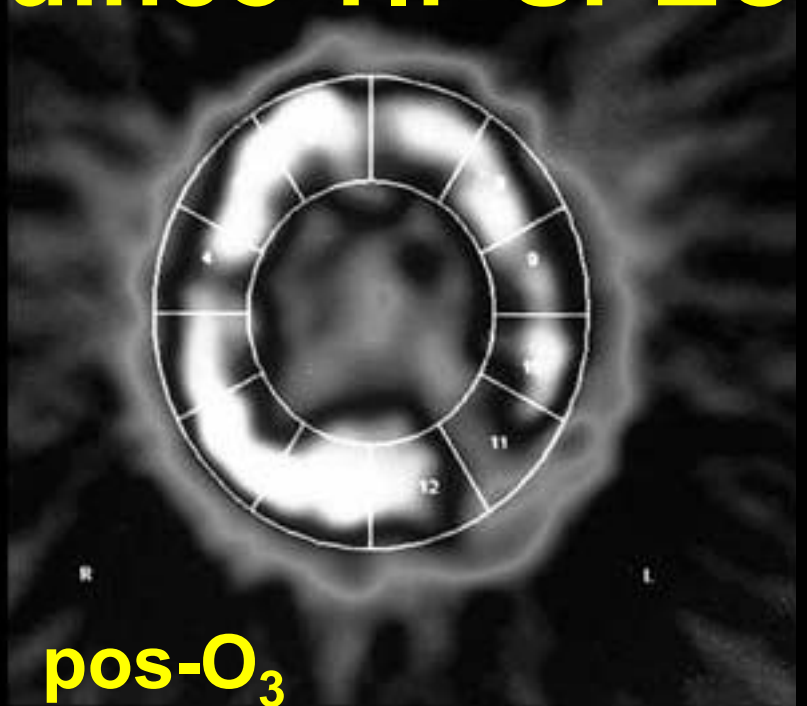
- **Tumores cerebrales malignos**  
RT + Temozolomide + O<sub>3</sub>

# Cerebro: Flujo Sanguíneo T.: SPECT



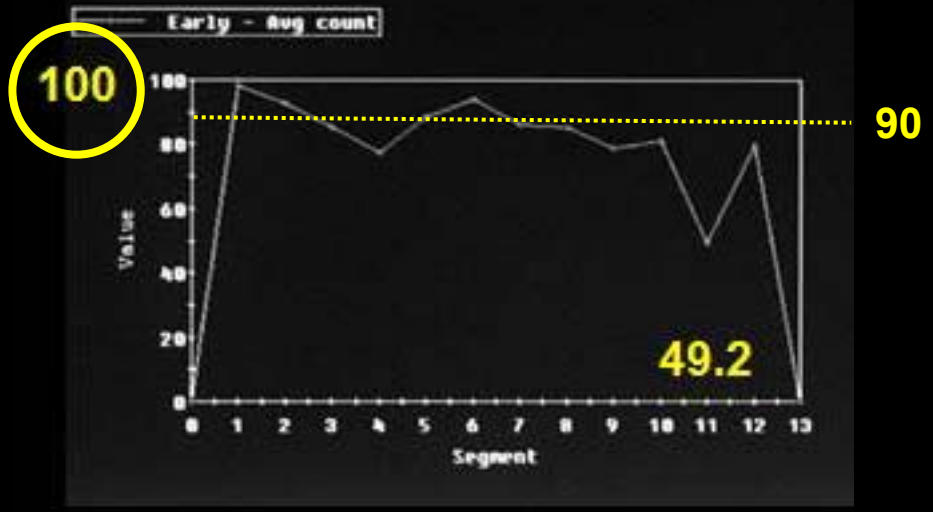
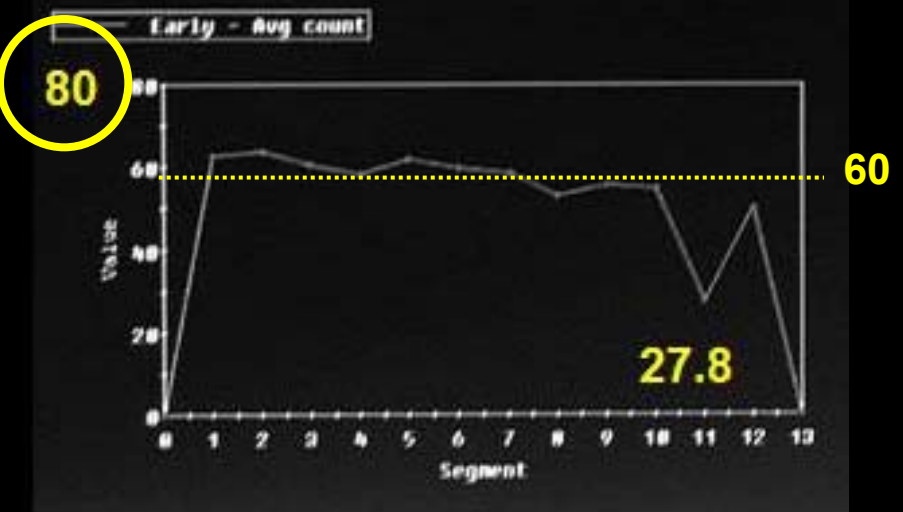
**pre-O<sub>3</sub>**

Early slice (Thick. 6.78 mm)



**pos-O<sub>3</sub>**

Early slice (Thick. 6.78 mm)





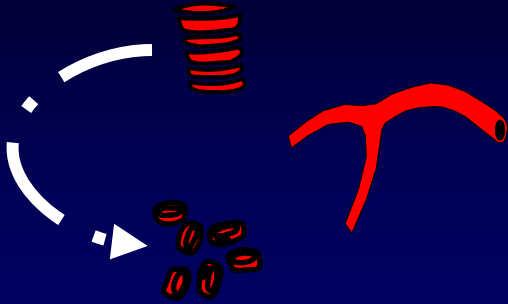
# O<sub>3</sub> en Oncología

- ¿Efecto directo?
- Potenciar efecto de RT-QT.
- **Evitar retrasos en RT-QT.**

---

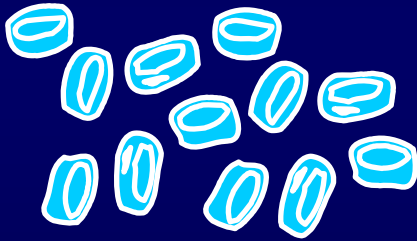
  - Retrasos en cicatrización de heridas
- Tratar toxicidad por RT-QT
- ¿Prevenir toxicidad por RT-QT?

# Mecanismos principales



## Modulación G.R. / vascular:

> 2,3-DPG y > ATP → > O<sub>2</sub>  
> Rheología y > NO →  
→ > Flujo → > O<sub>2</sub> > F



## Inmuno-modulación:

> INF- $\beta$ , IL, TGF- $\beta$  ...

# Retardos de cicatrización

**G. Stoker, Lancet 1915 y Lancet 1916:**

79 pac. ttº con O<sub>3</sub> por retardos de cicatrización y úlceras:

- **Mayoría por:**
  - heridas de guerra  
“1ª Guerra Mundial”
  - y/o infecciones.
- **Mayoría sanaron.**



- Ya describe ttº con O<sub>3</sub> y mejoría en 1 pac. con **úlceras/quemadura por Rx** de 12 meses de evolución y 25\*10 cm

# Retardos de cicatrización post-C: pre-QT y pre-RT



**50 mm \* 10 mm**  
**45 mm profundidad**  
**cabían 20 cc suero**



**2 meses después**  
**cabían 0.2 cc suero**  
**< 100 veces**  
**Inició QT-RT**

# Retardos de cicatrización post- / pre- RT :



**Ca. páncreas**

**1° C + RT**

**2° C + Braquiterapia**

**Dehiscencia + Recidiva T.**

**Pendiente 2ª RT**

# Retardos de cicatrización post- / pre- RT :



**Cerró durante la 3ª RT  
6 sem. ( ver marcas de RT )**

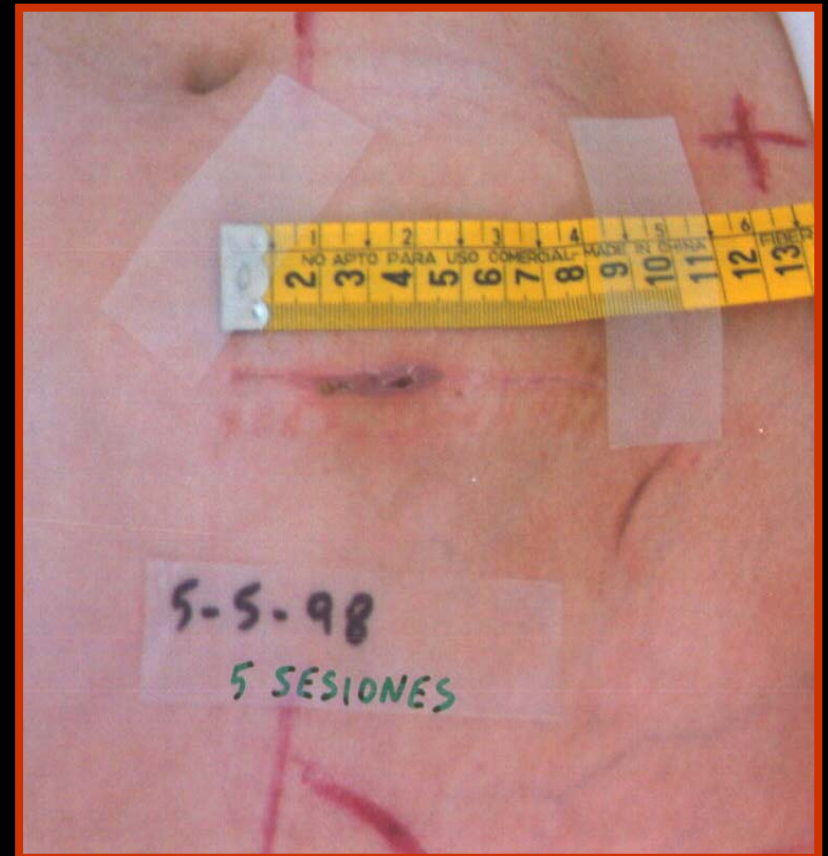
# Retardos de cicatrización durante RT

2ª a C + RT



RT suspendida por **apendicitis**  
Retardo cicatrización pos-C

**5 ses. – 3 sem.**  
**durante R.T.**

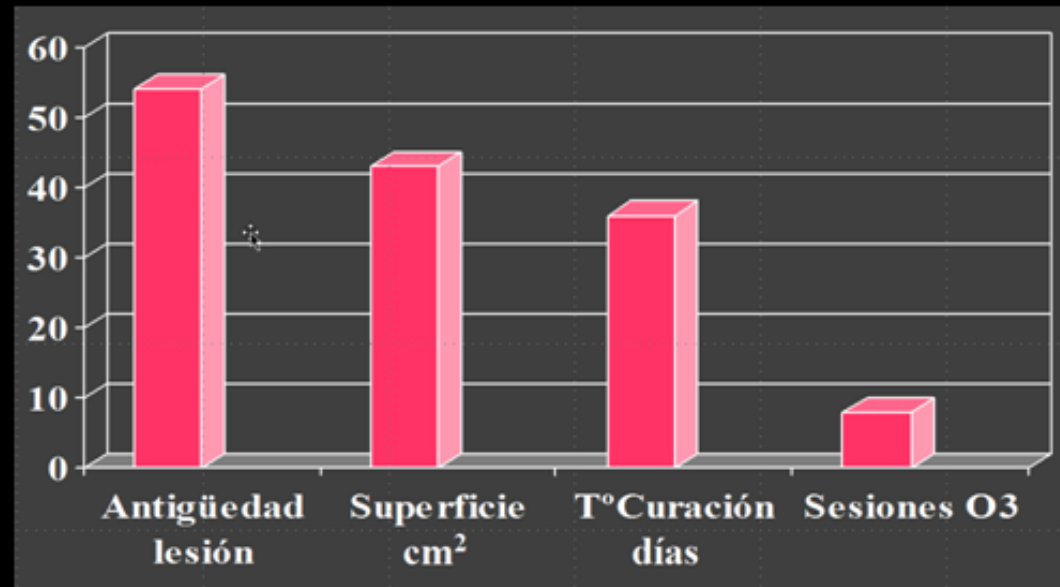
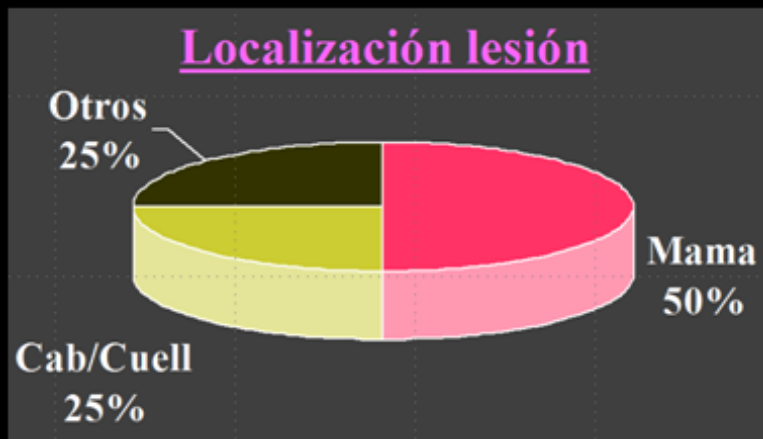


# Retardos de cicatrización

- Clínica Quiron, Barcelona (Dra. Rovira)
- HUGCDN, Las Palmas

En 1999 analizamos 28 pacientes oncológicos con retardo de cicatrización (50% Ca. de mama)

En 11 se evitó una Cirugía previamente programada

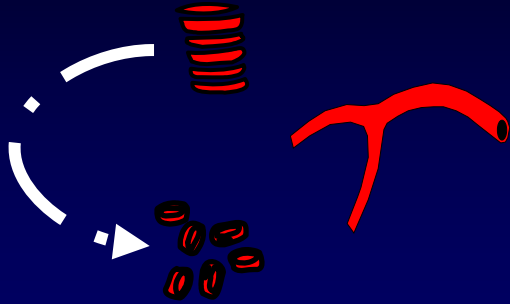




# O<sub>3</sub> en Oncología

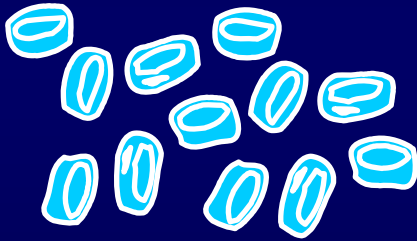
- ¿Efecto directo?
- Potenciar efecto de RT-QT.
- Evitar retrasos en RT-QT.
  - Retrasos en cicatrización de heridas
- Tratar toxicidad por RT-QT.
- ¿Prevenir toxicidad por RT-QT?

# Mecanismos principales



## Modulación G.R. / vascular:

> 2,3-DPG y > ATP → > O<sub>2</sub>  
> Rheología y > NO →  
→ > Flujo → > O<sub>2</sub> > F



## Inmuno-modulación:

> INF- $\beta$ , IL, TGF- $\beta$  ...

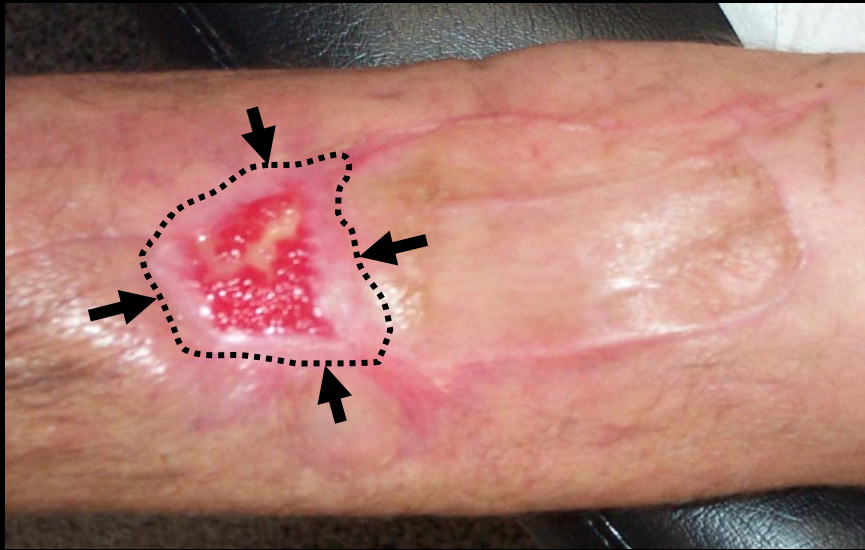


↑ A.O.:

Albúm. Ceruloplasm.  
Transferr. Lactoferr...

# Necrosis tras extravasación de QT.

Retraso de cicatrización tras injerto cutáneo  
~~Previsto 2º injerto~~



Inicio: 60 \* 30 mm ( flechas )

9ª ses.: 25 \* 15 mm ( foto )



20ª ses.: Cicatrización

# Toxicidad crónica tras R.T.

R.T. 40 años antes

Herida de **6 meses**

**Prevista:** resección + injerto.

---

Tras **sesión-4**  
26 días después



# Dermatitis inducida por QT + RT



Ca. pulmón

**Epitelitis G-IV**

6 sem. tras QT-RT

y durante + QT

# Mucositis inducida por QT + RT

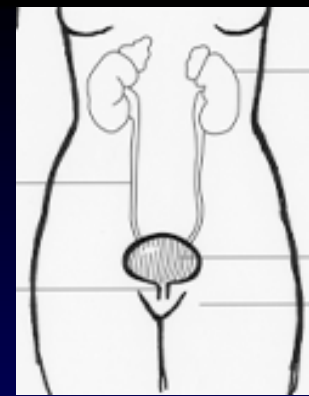


**En S. Menéndez et al.**  
Ozono, aspectos básicos y  
aplicaciones clínicas. 2008.

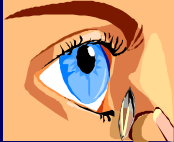

**36 niños con mucositis 2ª a QT**



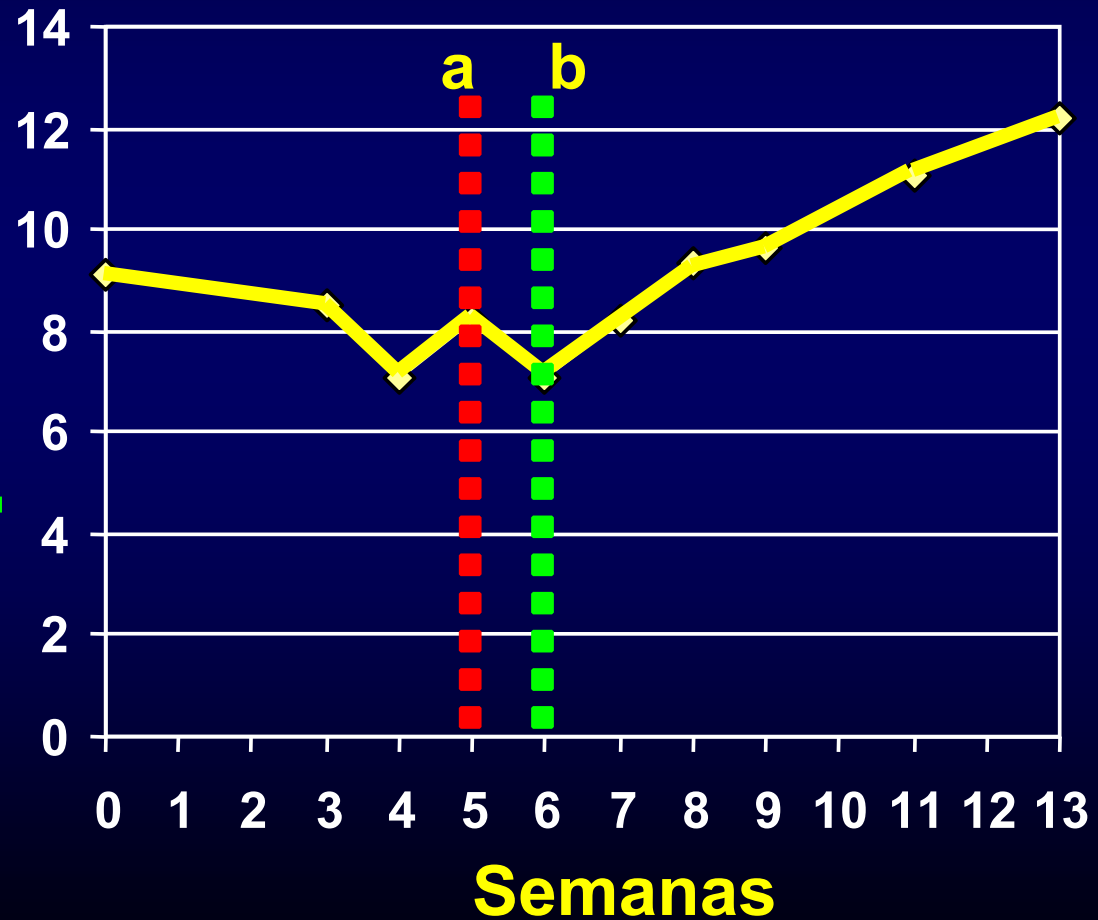
- **Hibitane + nistatina:** mucositis curó en 63% a los 8 días
  - **Oleozón:** mucositis curó en 85% a los 5 días
- +                      + pronto



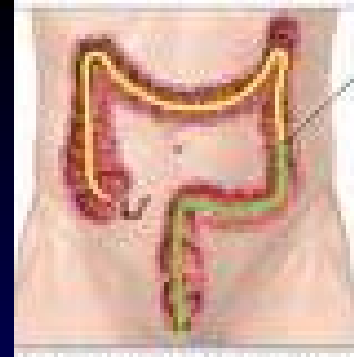
# Hematuria Radio-inducida

- Sem. 1: 
- Sem. 4: Mac. Hem.
- Sem. 5: O<sub>3</sub> ■ ■ ■ ■ ■ **a**
- Sem. 6: End Mac. H. ■ ■ ■ ■ ■ **b**
- Sem. 8: 

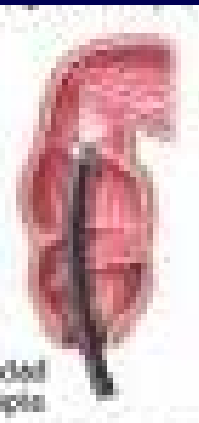
Hb (g/dl)



# Proctitis hemorrágica por RT



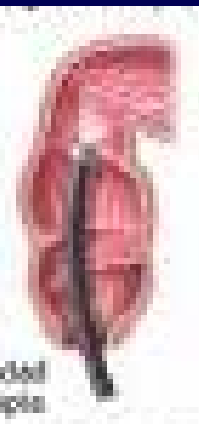
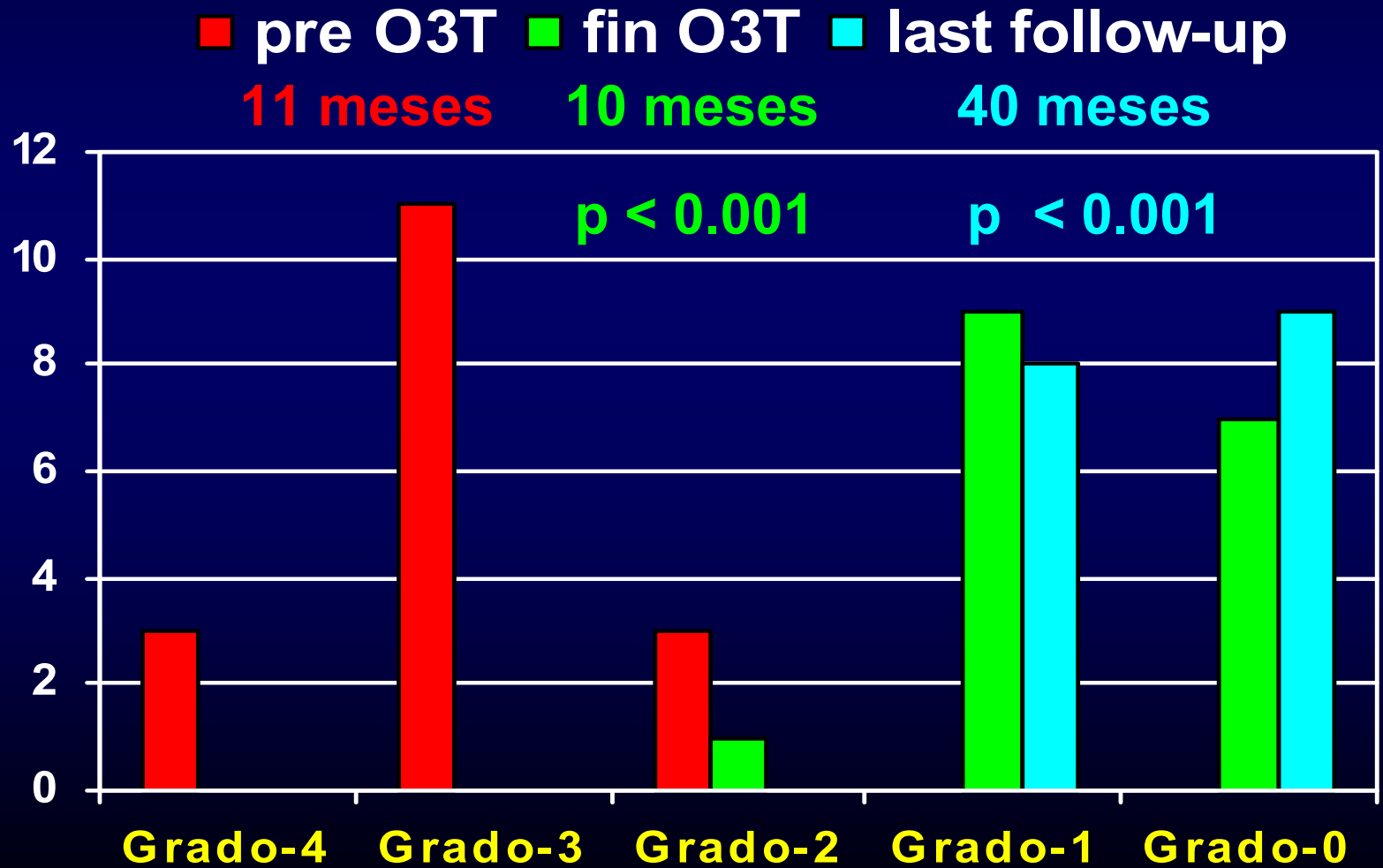
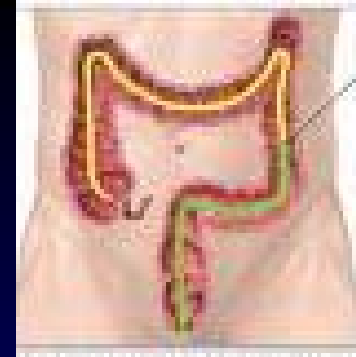
- 6 - 2003: **O<sub>3</sub>** insuflación rectal.
- 4 - 2005: se añadió **aceite-O<sub>3</sub>**  
(Ozonosan, + preparación a ≠ [ O<sub>3</sub> ] en **S<sup>o</sup> Farmacia**)
- 17 pac.: 12 T. próstata      5 T. Ginecológico
  - ✓ 40% remitidos del **S<sup>o</sup> Digestivo**.
  - ✓ **La mayoría mejoraron, pero:**
    - **lenta**: 43 sesiones (9-117) y 10 meses (1-19)
    - **no siempre** se obtuvo resolución completa.





# Proctitis hemorrágica por RT

NCI: Common Toxicity Criteria v4.0



# Diarrea Severa post- RT o QT.



- O<sub>3</sub> insuflación rectal.
- 2 pacientes con RT pélvica

**1993, Carpendale et al, J Clin Gastroenterol**  
**Does ozone alleviate HIV diarrhea?**

# Toxicidad RT-QT-C.

## Hemoglobingrafía



- **Carcinoma mama:** mastectomía
- **Catéter Venoso para QT.** en campo de RT.
- **Fístula con drenaje** y fibrosis
- **6º mes:** retirada de catéter
- **10º mes :** fístula con drenaje y fibrosis persisten. **Inicia O<sub>3</sub> local**
- **4 meses pos-O<sub>3</sub>**

# Toxicidad RT-QT-C.

## Hemoglobinografía

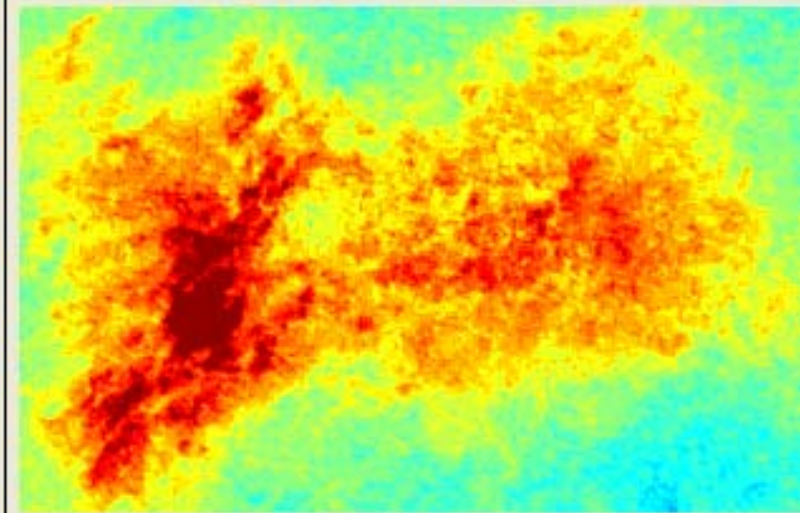


Date  
13-Aug-2008

Time First  
11:35:29

Time  
11:35:29

Time Last  
11:57:04

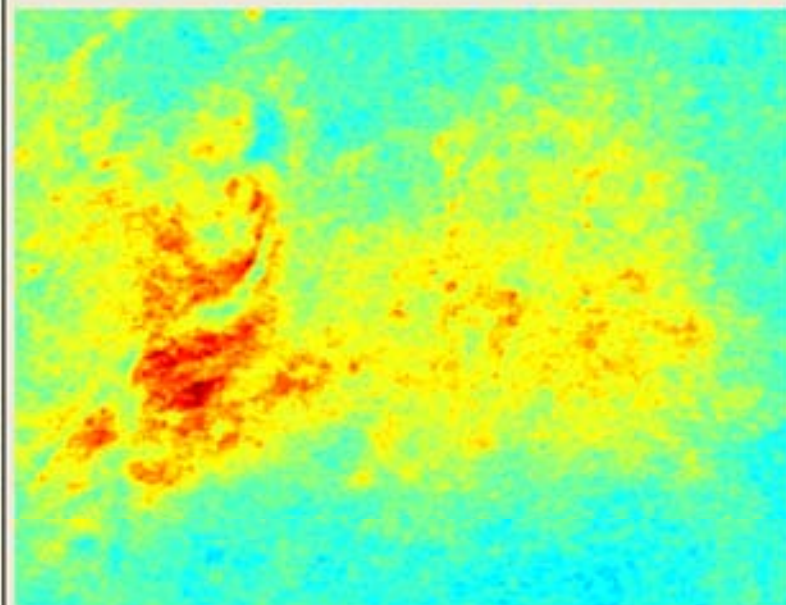


Date  
13-Aug-2008

Time First  
11:35:29

Time  
11:35:29

Time Last  
11:35:29



# Toxicidad RT-QT-C.

## Hemoglobinografía

**Fistula cerró**

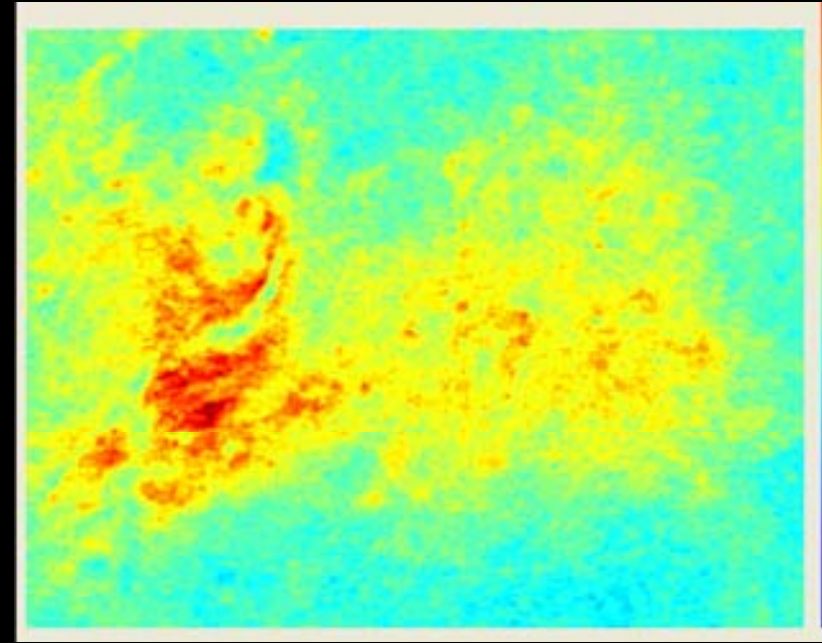
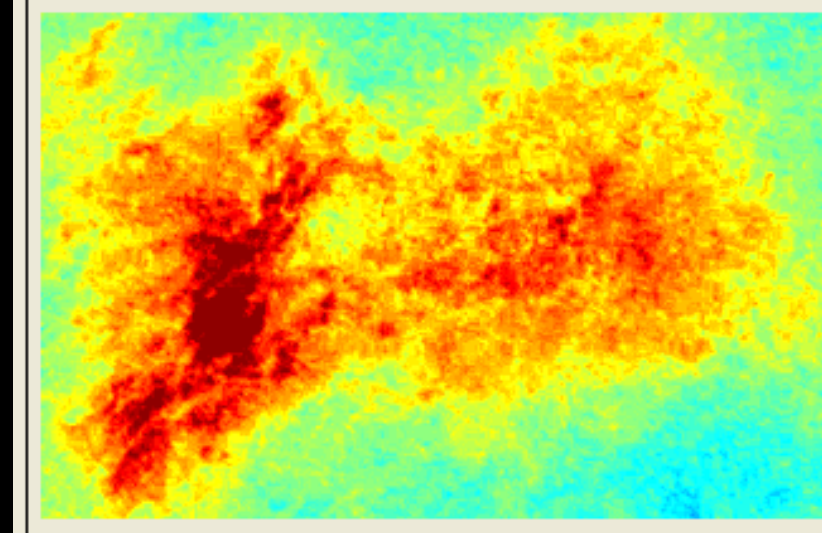
**Inflamación ↓ 19%**

**$p < 0.001$**

**Mean +/-SD:**

**pre-O3:  
255 +/- 55**

**pos-O3  
215 +/- 36**



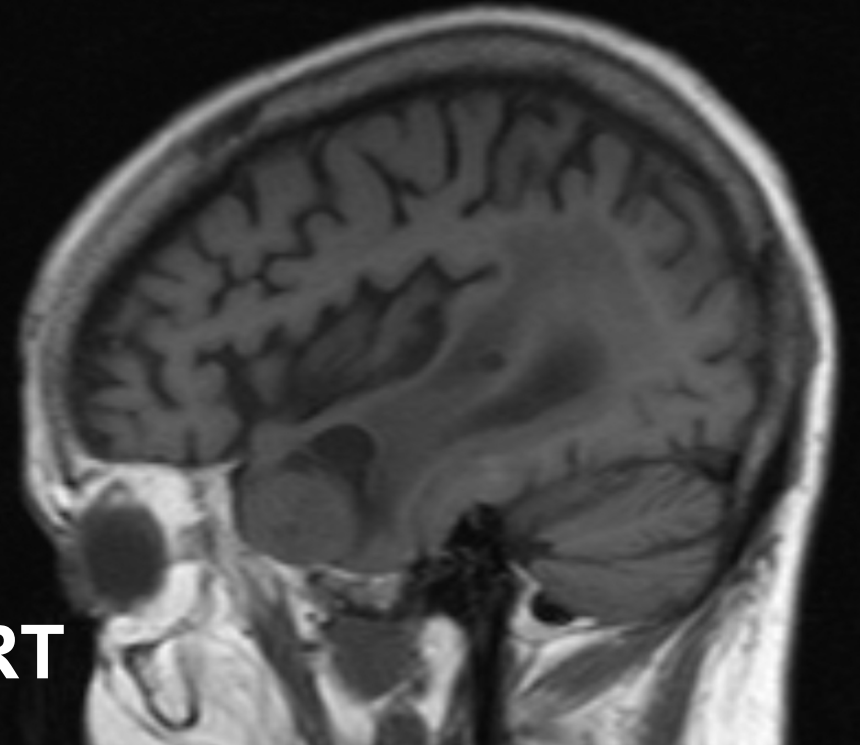
# O<sub>3</sub> Metabolismo y Flujo S. Cerebral

- 77 años, meningioma temporal derecho
- 2-2005 Radiocirugía
- 2-2006 deterioro + hiponatremia, no respuesta a corticoides

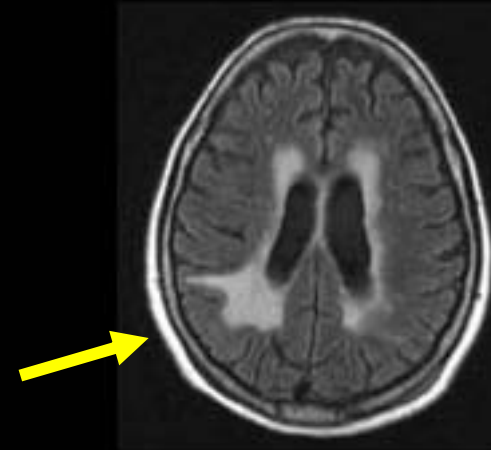
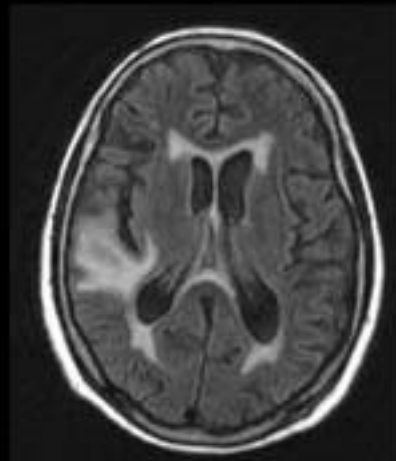
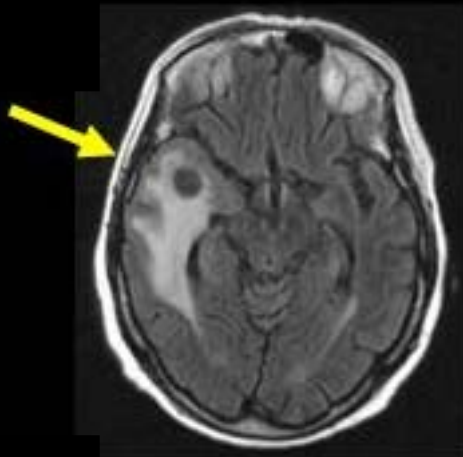
Neurología, Neurocirugía

Diagnóstico ¿?

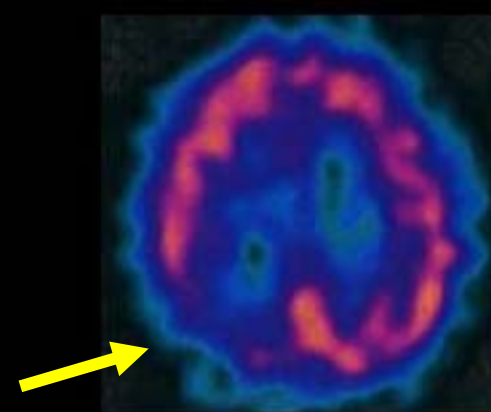
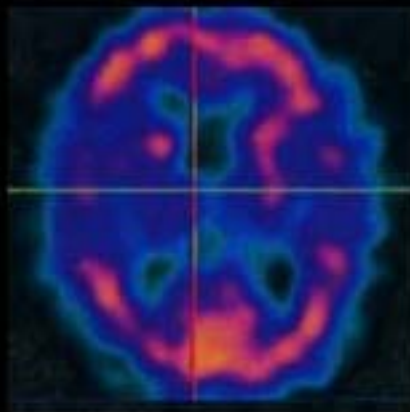
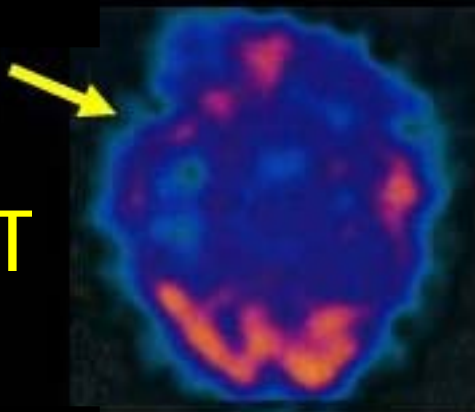
- síndrome isquémico  
+/-
- daño cerebral inducido-RT



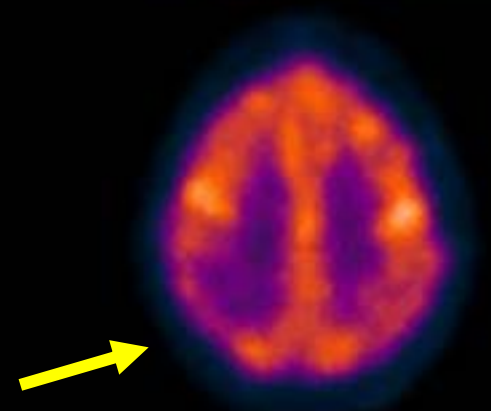
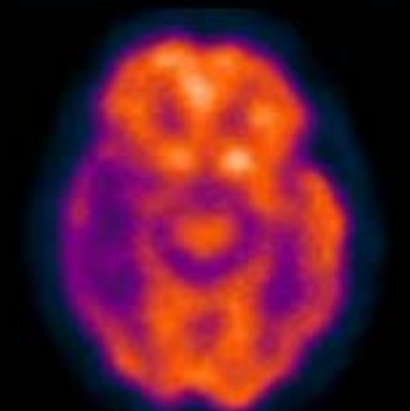
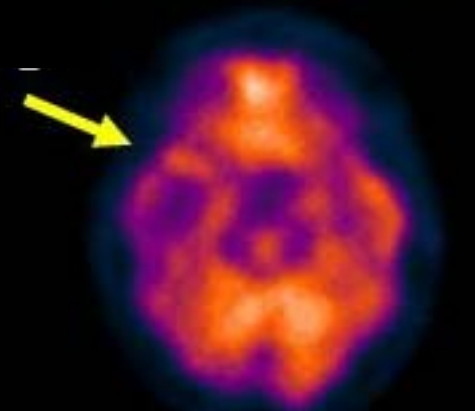
**MRI**



**SPECT**

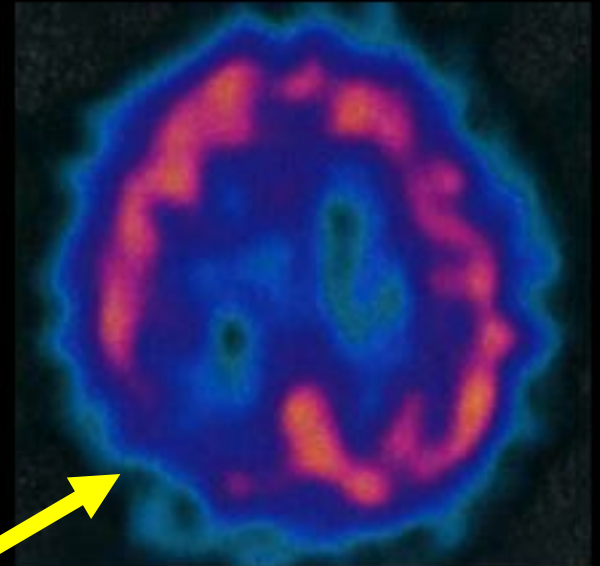
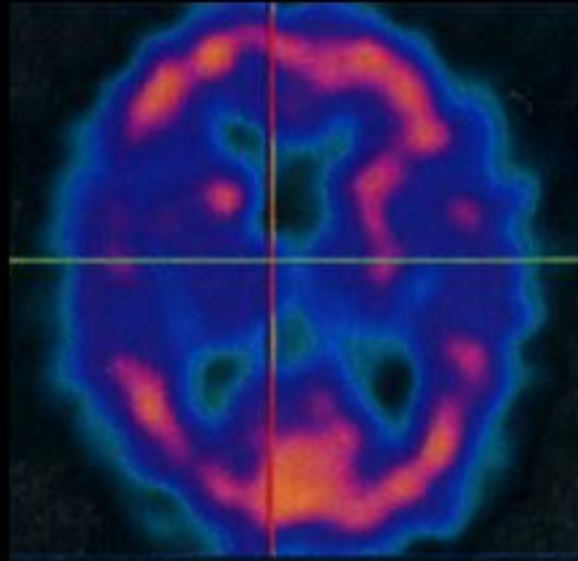
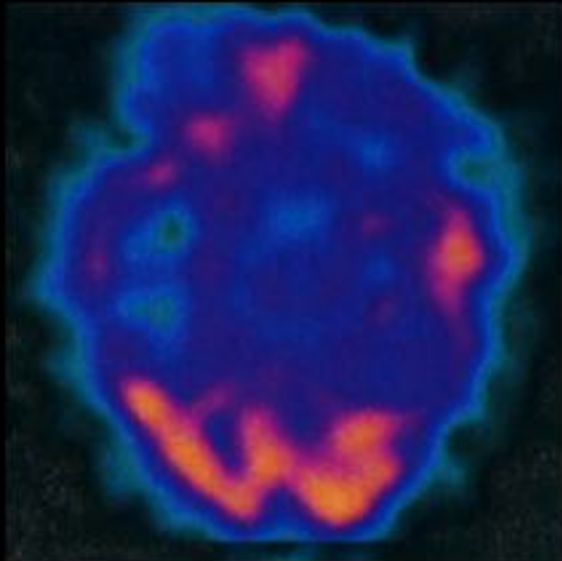


**PET**

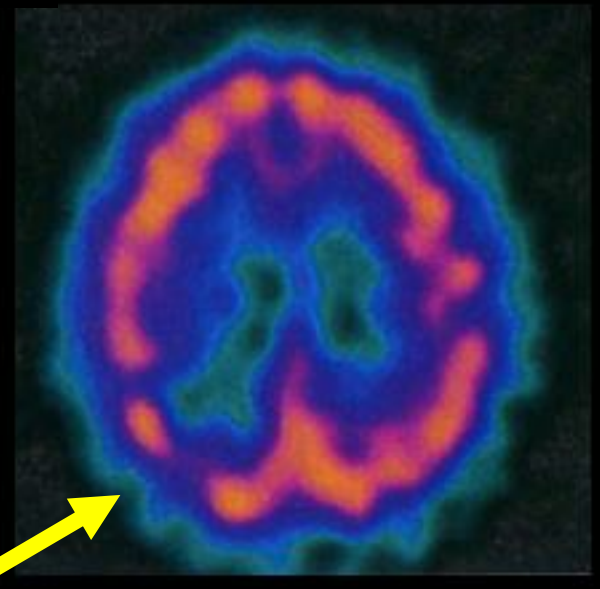
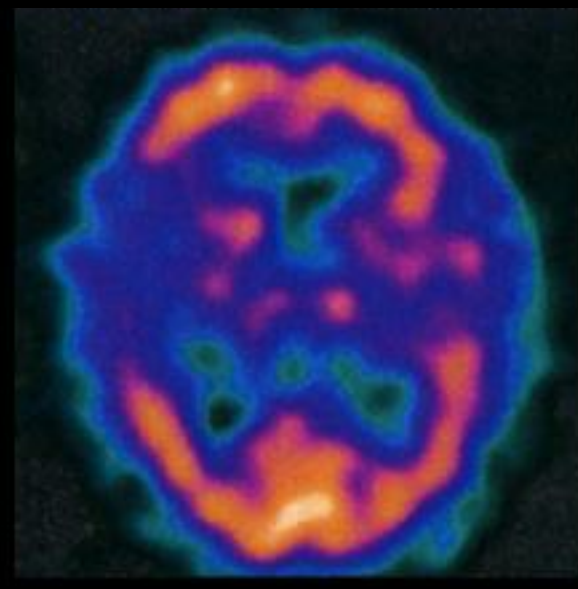
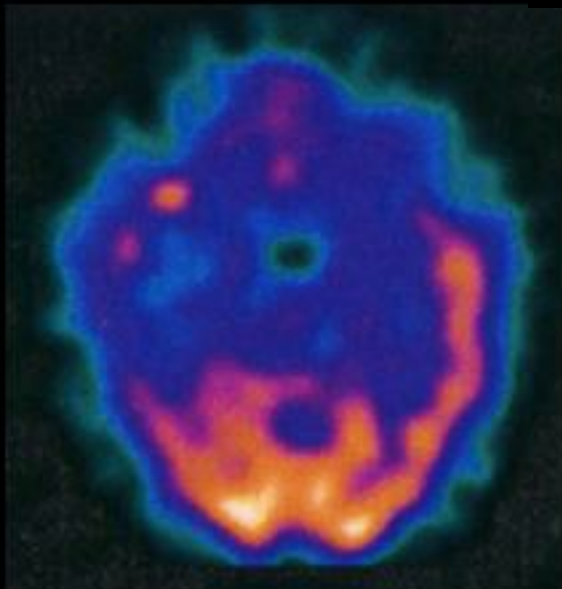


**SPECT**

**Basal**



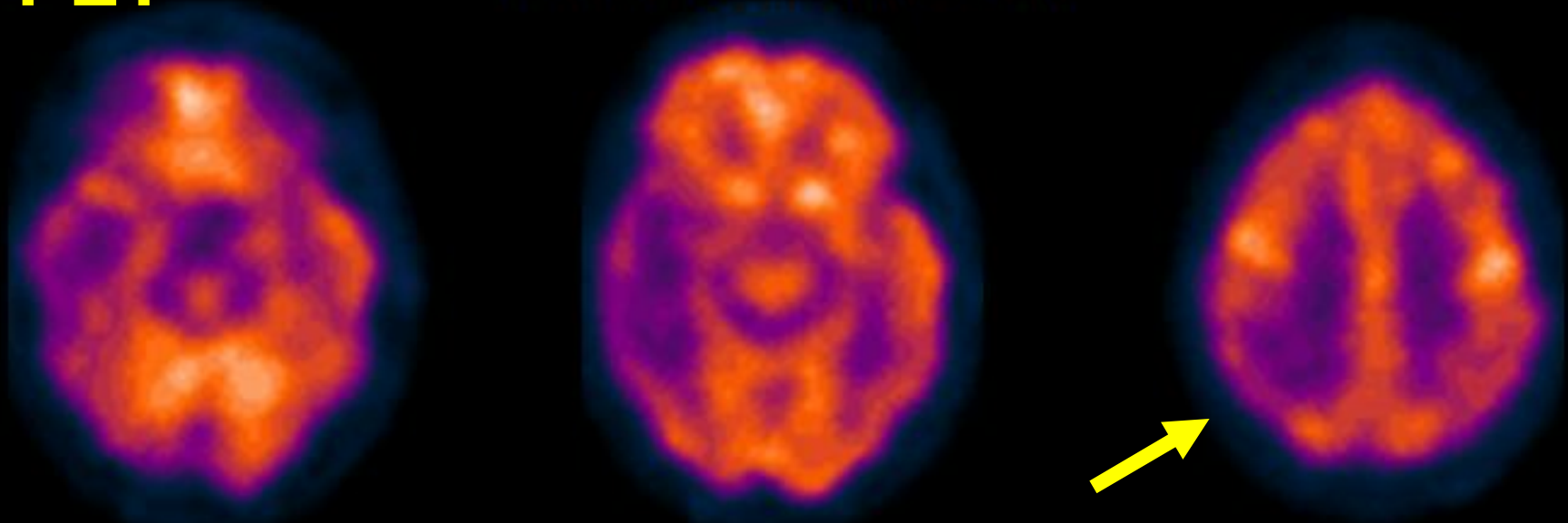
**3º mes de O3**





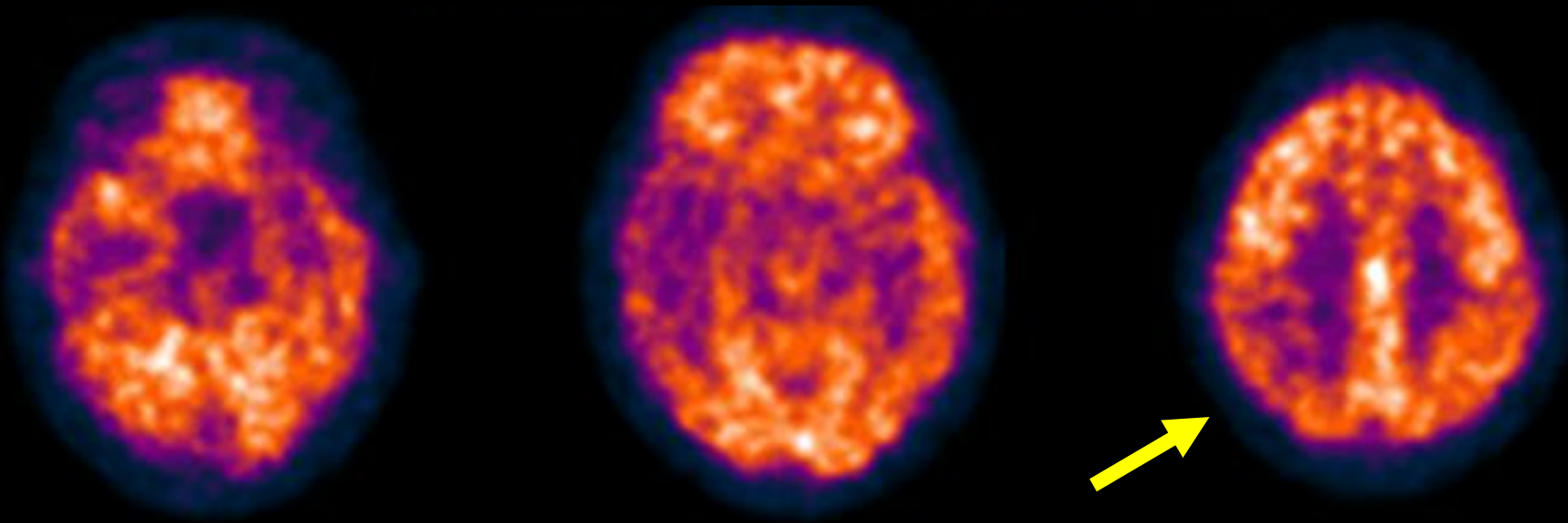
**PET**

**Basal. SUVmax = 2.0**

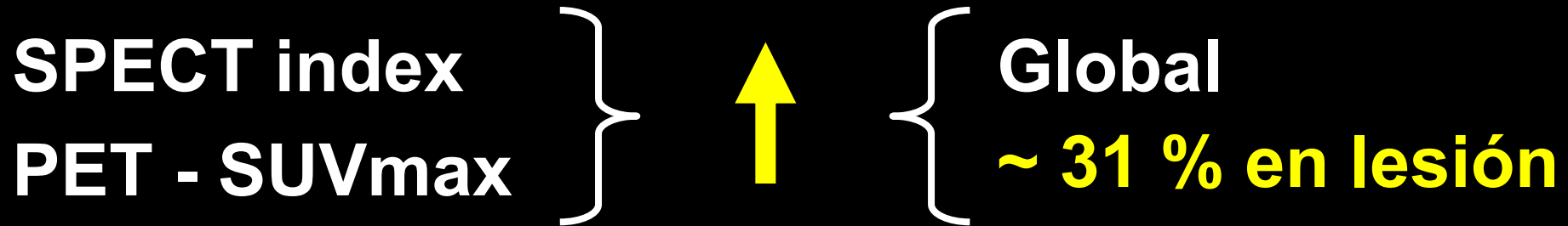


**5° mes de O3**

**SUVmax = 2.5**



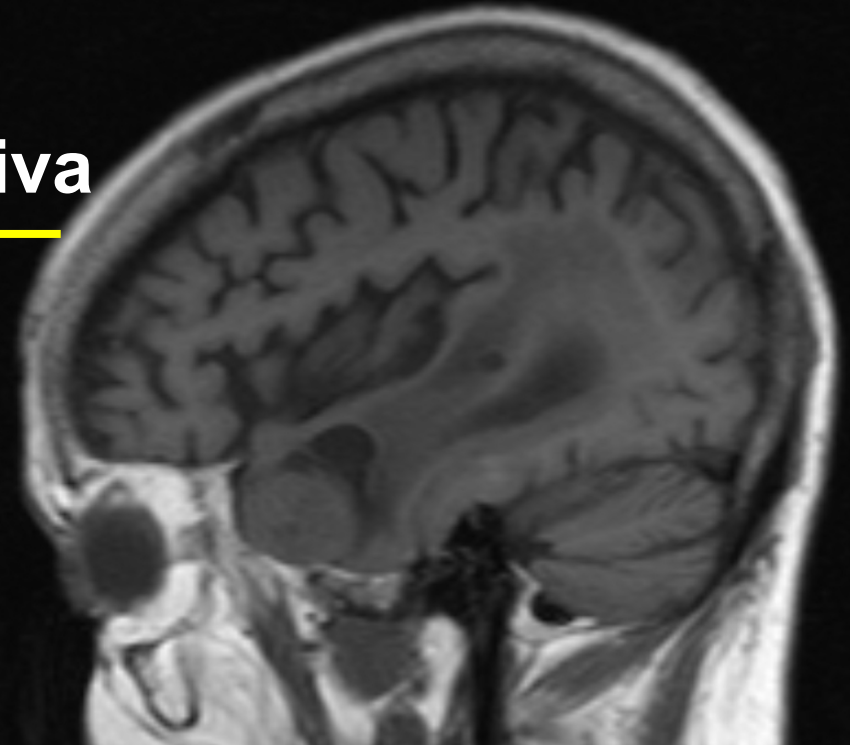
# O<sub>3</sub>: Metabolismo y Flujo Sanguíneo



Mejoría funcional y cognitiva

Barthel index (ACV-QOL)

65% → 100%



# Toxicidad por Bisfosfonatos

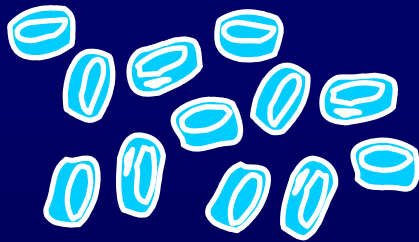
- Usados en ttº metástasis óseas. (Zometa®)
- Riesgo de **osteonecrosis avascular de la mandíbula.**
- Beneficio con O<sub>3</sub> en varios trabajos
- **Agrillo, 2007**
  - Ciclos = 8 ses \* 3 min
  - 2 ses./sem.
- **Petrucci, 2007**



# O<sub>3</sub> en Oncología

- ¿Efecto directo?
- Potenciar efecto de RT-QT.
- Evitar retrasos en RT-QT.
  - Retrasos en cicatrización de heridas
- Tratar toxicidad por RT-QT
- ¿Prevenir toxicidad por RT-QT.?

# Mecanismos principales



**Inmuno-modulación:**  
> INF- $\beta$ , IL, TGF- $\beta$  ...

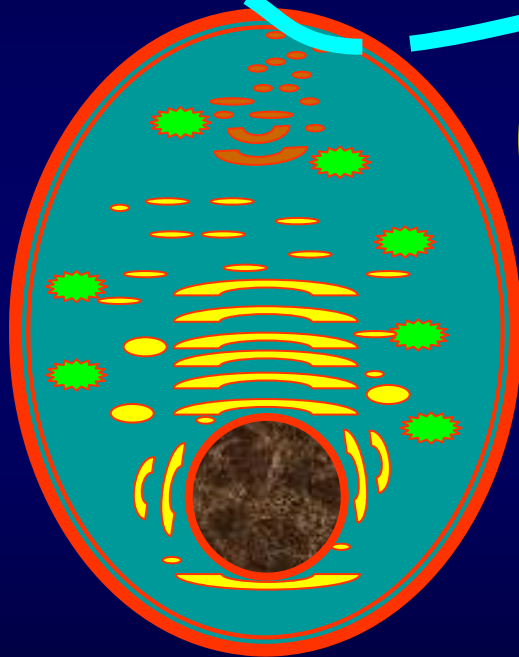


↑ **A.O.:**

**Albúm. Ceruloplasm.  
Transferr. Lactoferr...**

# Mecanismo básico de acción

O<sub>3</sub>



R.L.O.

Lípidos y membranas celulares  
peroxidación lipídica, MDA  
2° mensajeros:

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

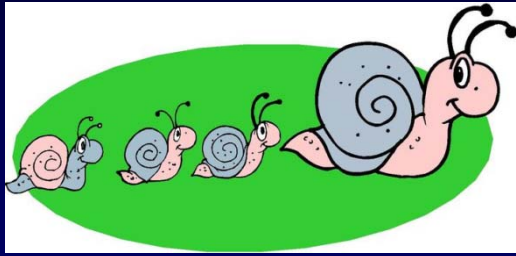
Metabolismo glucosa

Núcleo → induce citoquinas

A.O.

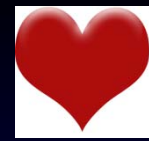
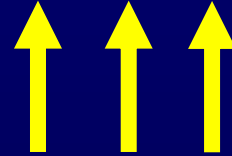
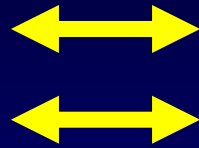
# Ejercicio

/ O<sub>3</sub>



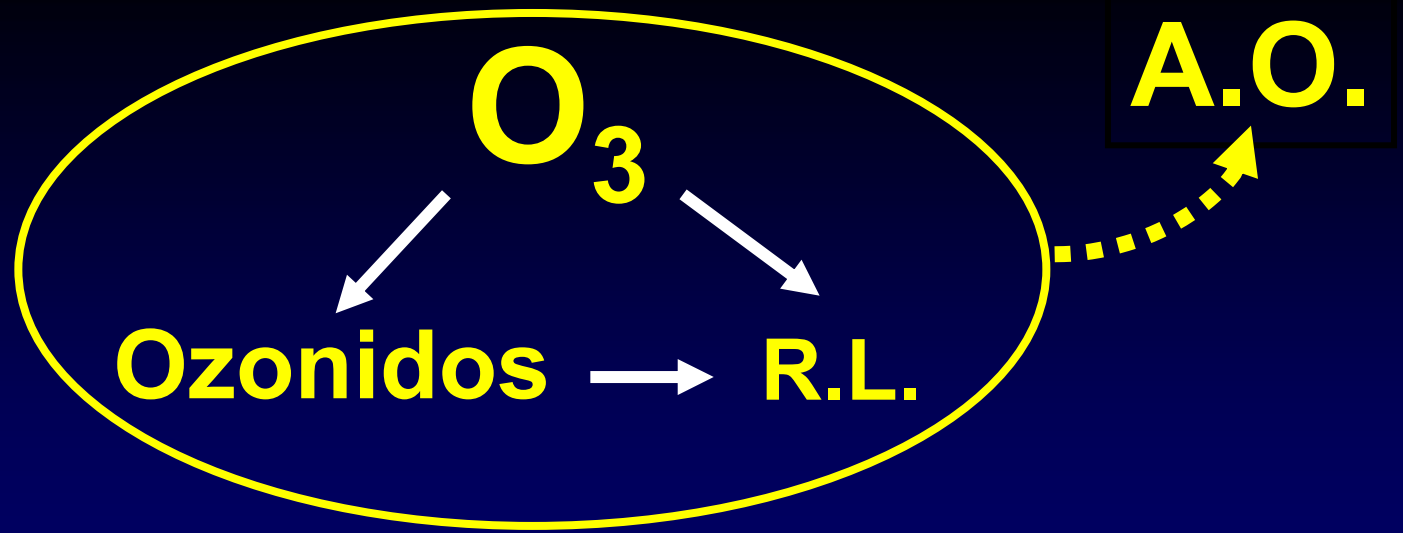
# Pulsaciones

/ F.R.



/ A.O.

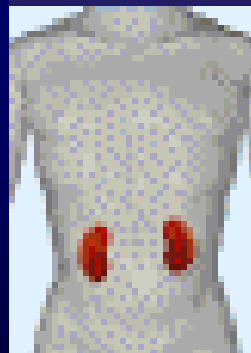




↓ Daño por R.L. : isquemia - reperfusión



Hernández  
1995



Barber  
1999

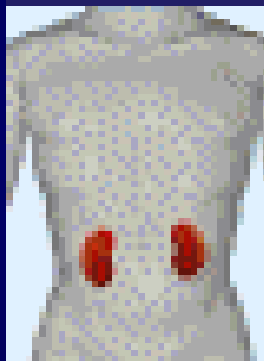


Peralta  
1999  
**CSIC**



# Pre-acondicionamiento con $O_3$ estudios con grupo control

Isquemia – reperusión → Daño por R.L.



$O_2$  :

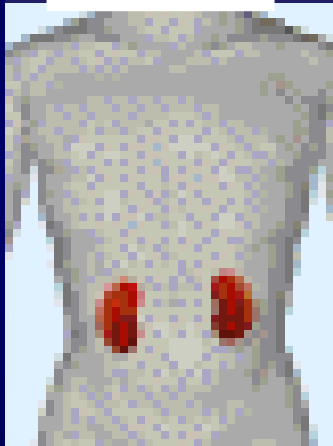
- No ↑ R.L.
- No ↑ A.O.
- No protección

$O_3$  :

- Sí ↑ R.L.
- Sí ↑ A.O.
- Sí protección

# O<sub>3</sub> previene toxicidad por Cisplatino

- **Borrego A, et al. Mediators Inflamm 2004.**  
**Protection** by ozone preconditioning is mediated by the antioxidant system in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats.
- **Gonzalez R, et al. Mediators Inflamm 2004.**  
**Reversion** by ozone treatment of acute nephrotoxicity induced by cisplatin in rats.
- **Gonzalez R, et al. Mediators Inflamm 2005.**  
Lipid peroxides and antioxidant enzymes in cisplatin-induced chronic nephrotoxicity in rats.
- **Borrego A, et al. Arch Med Res 2006.**  
Ozone/oxygen mixture modifies the subcellular redistribution of Bax protein in renal tissue from rats treated with cisplatin.



# O<sub>3</sub> previene toxicidad por RT

- Borrego L, et al. Cuba 1997.

Ozone plus R.T. with Co<sup>60</sup> in patients suffering from prostate cancer.

N = 70 p. (35 + 35), T1 y T2

↓ toxicidad por RT: dermatitis, cistitis y proctitis

50% > en  
grupo control

• 84% en grupo control

• 52% en grupo O<sub>3</sub>



# O<sub>3</sub>: Artículos PubMed Oncología

- **J Altern Complem Med, 2003**  
Effect of ozone therapy on muscle oxygenation.
  - **Evid Based Complement Alternat Med, 2004**  
Ozone therapy for tumor oxygenation: A pilot study
  - **Evid Based Complement Alternat Med, 2004**  
Effect of ozone therapy on cerebral blood flow: A preliminary study
  - **Evid Based Complement Alternat Med, 2004**  
Adjuvant ozonotherapy in advanced head and neck tumors: A comparative study
  - **J Altern Complem Med, 2005**  
Intravesical ozone-therapy for progressive radiation-induced hematuria: A case report.
- 
- **ESTRO'10 (Abstract) - Radiother Oncol, 2010**  
Treatment of refractory radiation-induced hemorrhagic proctitis with ozone therapy

# O<sub>3</sub>: Becas en Oncología

- **FUNCIS: PI 98 - 31**

O<sub>3</sub> en tumores de CyC avanzados durante RT-QT

- **FUNCIS: PI 05 - 02**

O<sub>3</sub> en tumores cerebrales malignos durante RT-QT

- **FIS: INT 07 - 030**

Programa de Intensificación Investigación en INSS

# O<sub>3</sub>: Otras líneas de Investigación

## Clínica

- Hernias de disco
- ? Fistulas crónicas por malla abdominal
- ? ACV
- Termografía, Hemoglobínografía

## Básica (en ratas). Tesis Doctorales en marcha

- Sepsis peritoneal
- Toxicidad renal por Tacrólimus (F. para T.R.)
- En trasplante de pulmón

# O<sub>3</sub>: Otras líneas de Investigación

## Clínica

- Hernias de disco
- ? Fistulas crónicas por malla abdominal
- ? ACV
- Termografía, Hemoglobinografía

## Básica (en ratas). Tesis Doctorales en marcha

- Sepsis peritoneal
- Toxicidad renal por Tacrólimus (F. para T.R.)
- En trasplante de pulmón

# O<sub>3</sub>: Hernias de disco



**Ensayo Clínico fase III**  
**O<sub>3</sub> en tt<sup>o</sup> hernia de disco**

- Aleatorizado, control
- Doble ciego para 2/3

**Lista de espera  
para cirugía**

**Cirugía**

**Infiltración foraminal**

**Inf. for. + Discolisis-O3**



# O<sub>3</sub>: Hernias de disco

## Presentado y aprobado por:

- **AEMPS**: Código Protocolo: O3-Hernia-EC07/90024
- **CEIC** del HUGCDN
- **Beca FIS EC – 07 - 90024**      70.059 €



## Participación de la REIDE

- **Fundación Kovacs** (Palma de Mallorca)
- **H. Ramón y Cajal** (Madrid):
  - U. Bioestadística Clínica
- **H. Santa Creu y Sant Pau** (Barcelona)
  - S<sup>o</sup> Epidemiología Clínica y Salud Pública

# O<sub>3</sub>: Hernias de disco

## Registrado

- O<sub>3</sub> como principio activo en la **EMEA**
- EC en **EMEA**: EudraCT Number: 2007-007013-37
- EC en base de datos de EC de **USA-NIH**:  
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00566007

*ClinicalTrials.gov*

A service of the U.S. National Institutes of Health

List Results

[Refine Search](#)

[Results by Topic](#)

[Results on Map](#)

[Search Deta](#)

Found 1 study with search of: ozone and herniated disc

[Hide studies that are not seeking new volunteers.](#)

Rank	Status	Study
1	Recruiting	<a href="#">The Effect of Ozone Therapy for Lumbar Herniated Disc</a> Condition: Lumbar Herniated Disc Interventions: Procedure: Discectomy/ micro discectomy; <u>Drug: Ozone therapy;</u>



# O<sub>3</sub>: Otras líneas de Investigación

## Clínica

- Hernias de disco
- ? Fistulas crónicas por malla abdominal (EC aleat.)
- ? ACV (EC aleat.)
- Termografía, Hemoglobínografía

## Básica (en ratas). Tesis Doctorales en marcha

- Sepsis peritoneal
- Toxicidad renal por Tacrólimus (F. para T.R.)
- Trasplante de pulmón

# O<sub>3</sub>: Otras líneas de Investigación

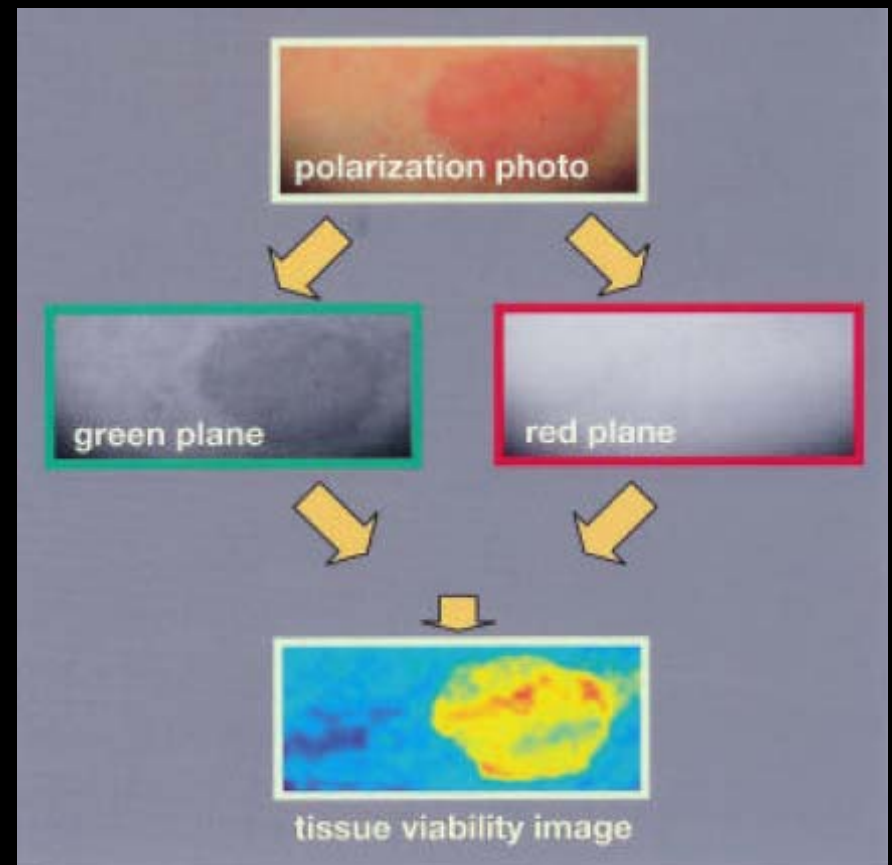
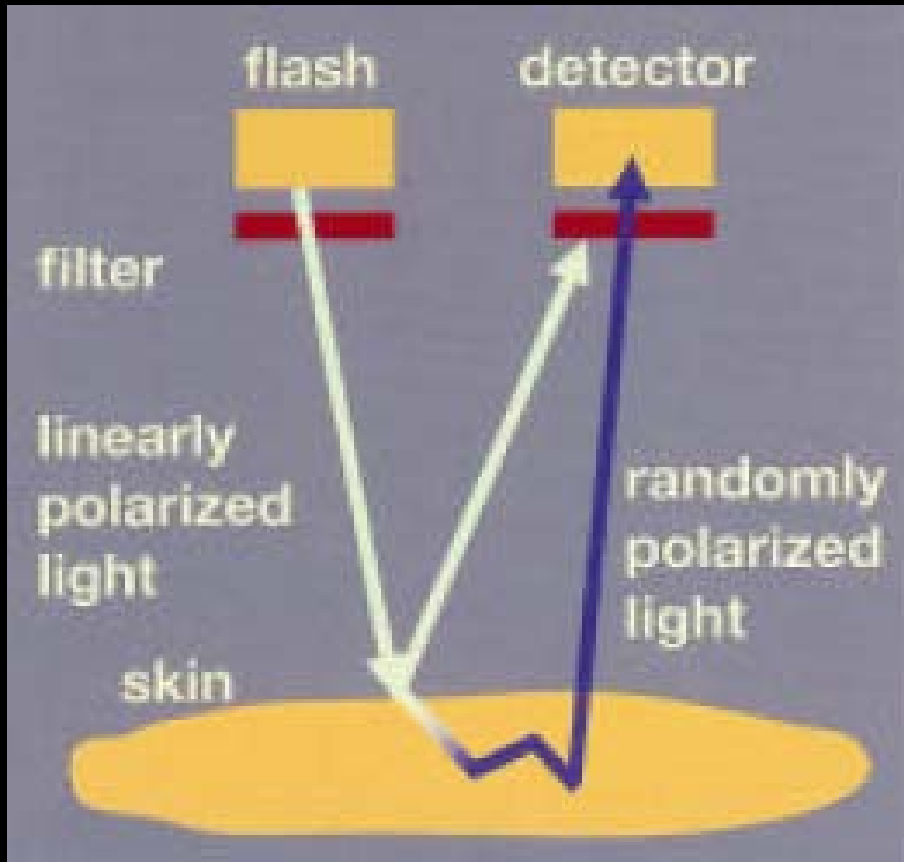
## Clínica

- Hernias de disco
- ? Fistulas crónicas por malla abdominal (EC aleat.)
- ? ACV (EC aleat.)
- Termografía, Hemoglobinografía

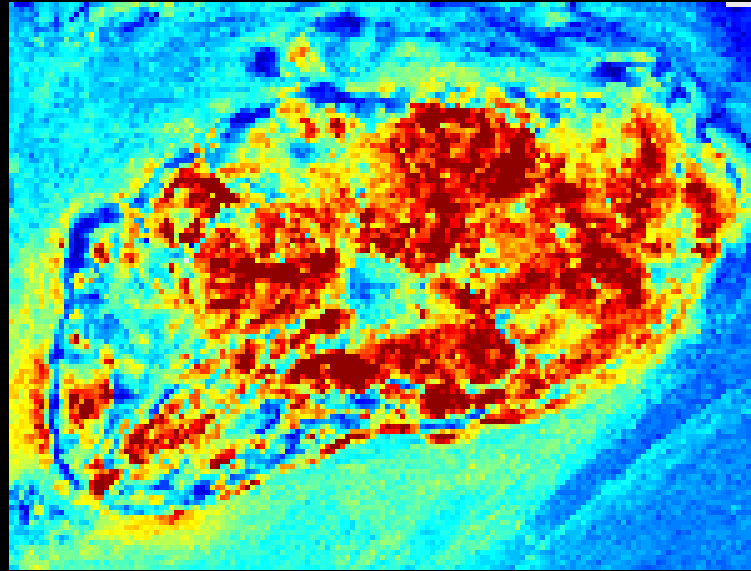
## Básica (en ratas). Tesis Doctorales en marcha

- Sepsis peritoneal
- Toxicidad renal por Tacrólimus (F. para T.R.)
- Trasplante de pulmón

# TIVI: Hemoglobingrafía



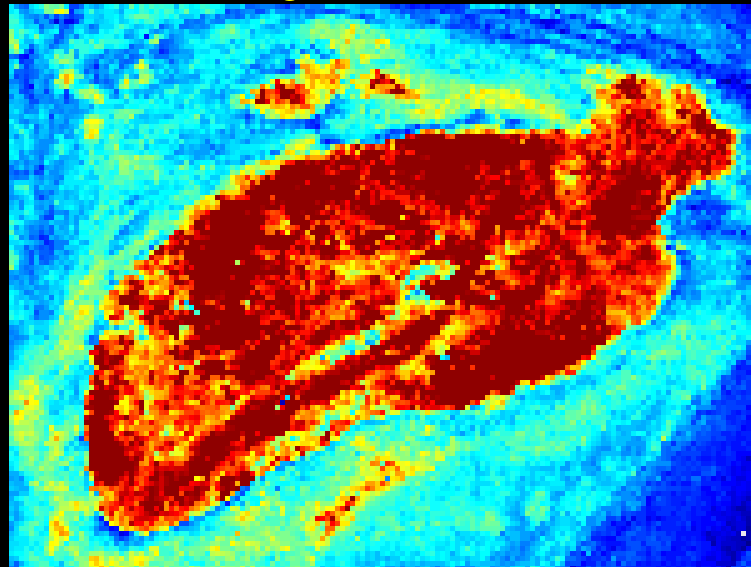
# TIVI: Necrosis de pared Abdominal



n = 1.5 millones

Media 260

**2 Semanas con O<sub>3</sub>**



Media 434

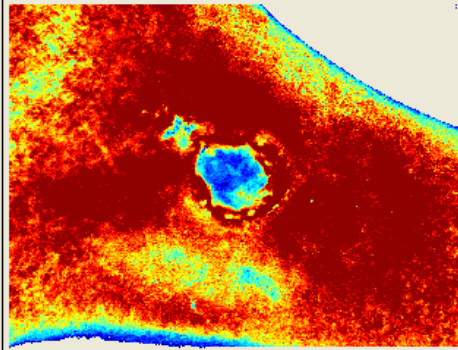
↑ 57 %

p < 0.001

# TIVI: úlcera y estasis venoso



Date  
03-Oct-2007  
Time First  
18:32:54  
Time  
18:32:54  
Time Last  
18:32:54



320 S.d.  
280 107  
240 Max  
1164/10  
200 Min  
160 4/6  
120 Width  
80 3264  
40 Height  
2448  
0 Points  
7174272

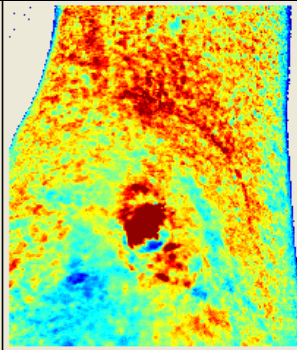
n > 4 millones

pre- O<sub>3</sub>

Media = 360



Date  
25-Feb-2008  
Time First  
12:29:24  
Time  
12:29:24  
Time Last  
12:29:24



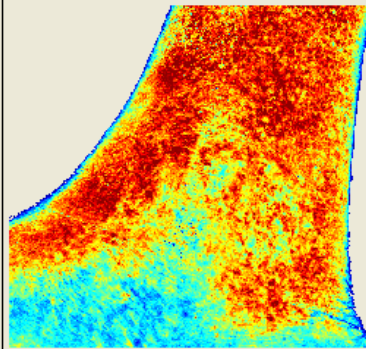
320 S.d.  
280 77  
240 Max  
893/875  
200 Min  
160 3/3  
120 Width  
80 3264  
40 Height  
2448  
0 Points  
4757248

durante- O<sub>3</sub>

Media = 248



Date  
05-Jun-2008  
Time First  
18:32:58  
Time  
18:32:58  
Time Last  
13:15:48

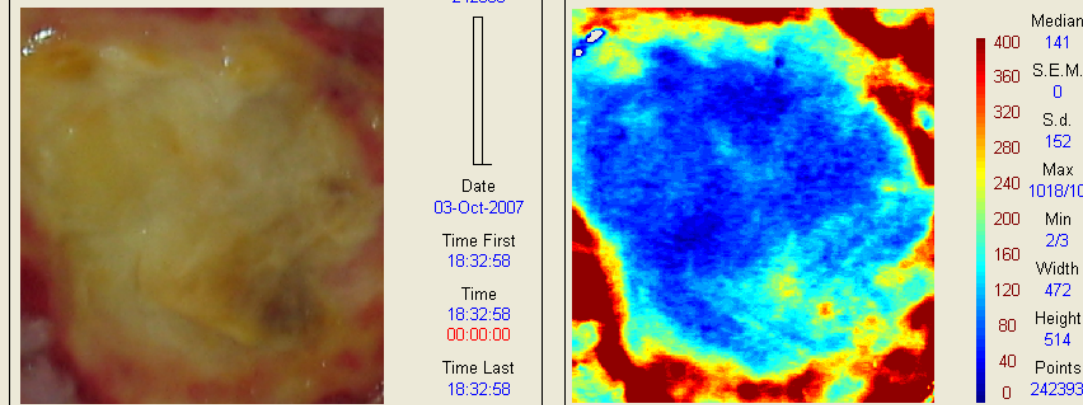


320 S.d.  
280 81  
240 Max  
604/577  
200 Min  
160 2/3  
120 Width  
80 3264  
40 Height  
2448  
0 Points  
4978176

pos- O<sub>3</sub>

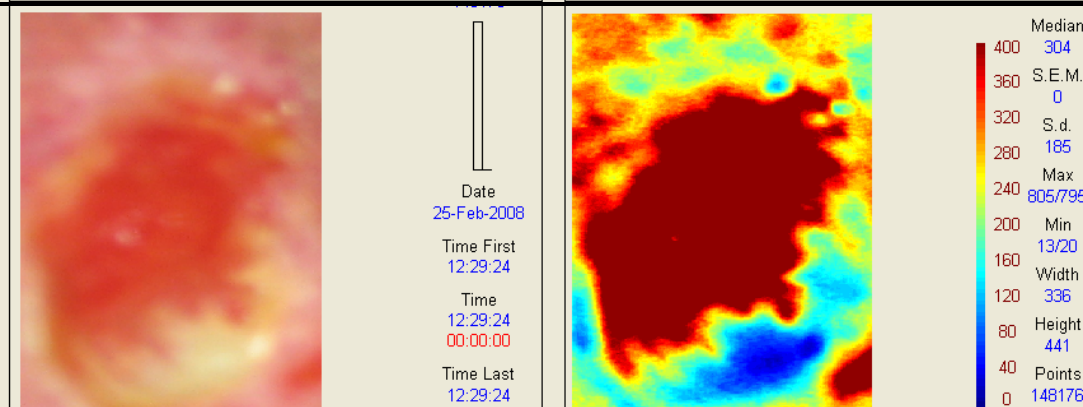
Media = 268

# TIVI: úlcera y estasis venoso

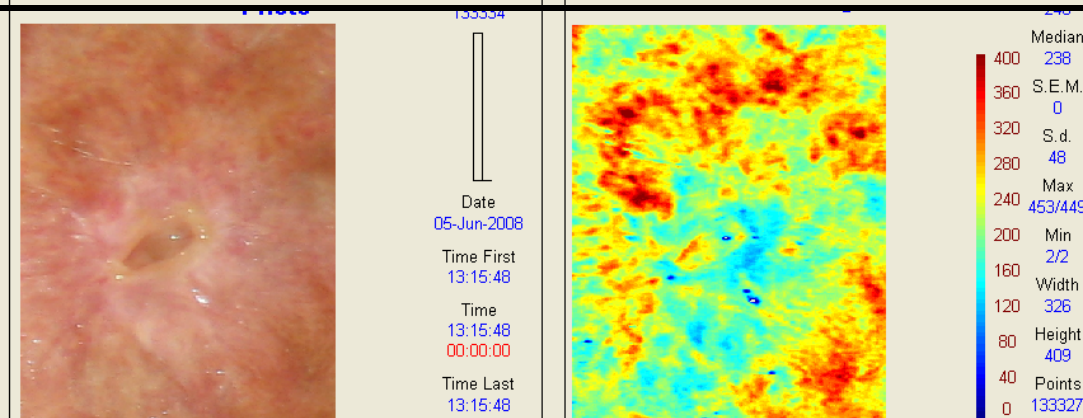


$n > 1.3$  millions

pre-  $O_3$   
Media = 141



$O_3$ , angiogenesis  
Media = 304



pos-  $O_3$   
Media = 238



# O<sub>3</sub>: Otras líneas de Investigación

## Clínica

- Hernias de disco
- ? Fistulas crónicas por malla abdominal (EC aleat.)
- ? ACV (EC aleat.)
- Termografía, Hemoglobínografía

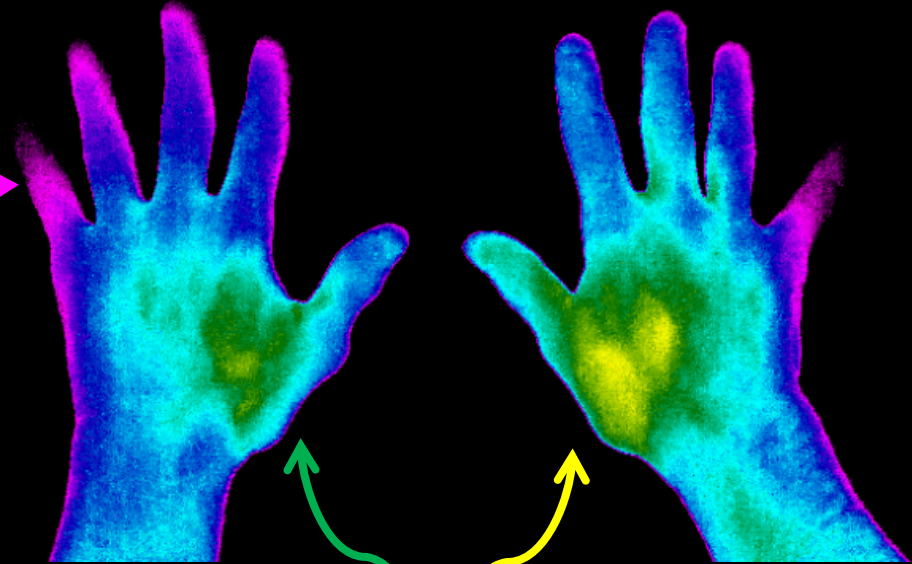
## Básica (en ratas). Tesis Doctorales en marcha

- Sepsis peritoneal
- Toxicidad renal por Tacrólimus (F. para T.R.)
- Trasplante de pulmón

# DIRI: Termografía

pre- O<sub>3</sub>

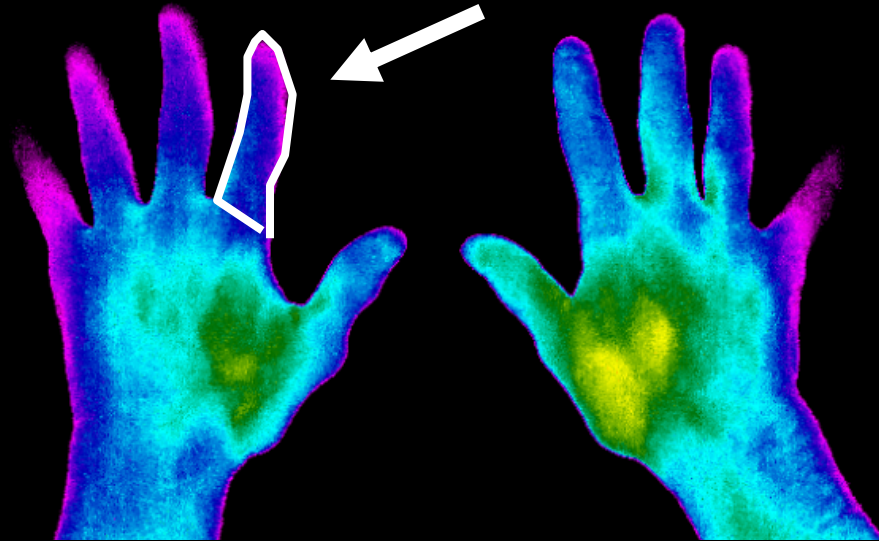
• P. vascular



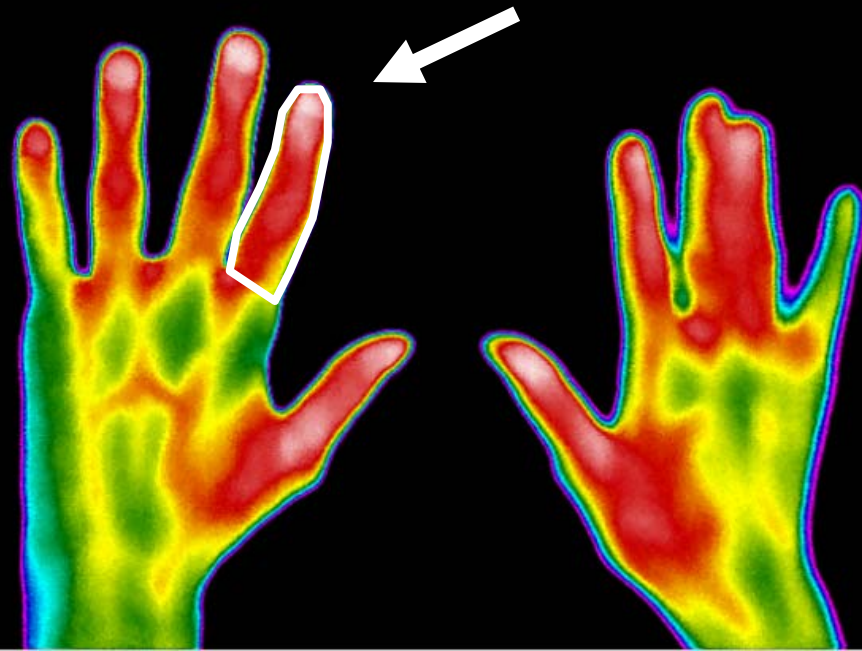
• P.  
inflamatoria

# Termografía

pre- O<sub>3</sub>



pos- O<sub>3</sub>

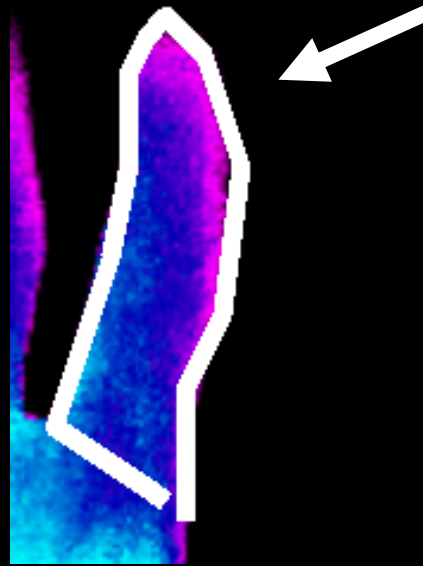


# Termografía

**pre- O<sub>3</sub>**

**31.6 ± 0.7 °C**

**n = 3,562**

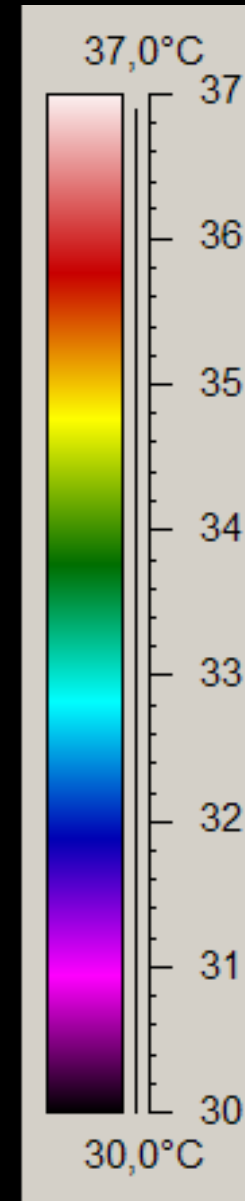
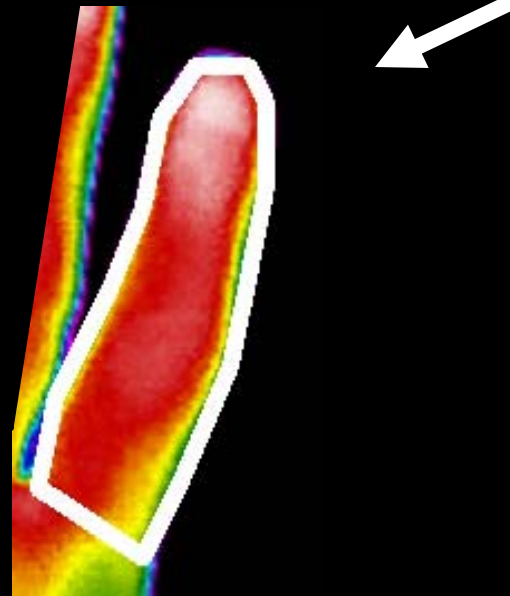


**pos- O<sub>3</sub>**

**35.7 ± 0.7 °C**

**n = 4,449**

**p < 0.001**



# O<sub>3</sub>: Otras líneas de Investigación

## Clínica

- Hernias de disco
- ? Fistulas crónicas por malla abdominal
- ? ACV
- Termografía, Hemoglobínografía

## Básica (en ratas). Tesis Doctorales en marcha

- Sepsis peritoneal
- Toxicidad renal por Tacrólimus (F. para T.R.)
- Trasplante de pulmón

# O<sub>3</sub>: Sepsis peritoneal



**Doctorando:** Charlín Méndez

**Co-Director:** J.L. Martín Barrasa

- Veterinario de la U. Investigación
- Ya con algunos resultados

## Objetivo

- Reproducir estudios previos (cubanos)
- Valorar potencial efecto: 1) en profilaxis y 2) en resistencias a antibióticos.

# O<sub>3</sub>: Otras líneas de Investigación

## Clínica

- Hernias de disco
- ? Fistulas crónicas por malla abdominal
- ? ACV
- Termografía, Hemoglobínografía

## Básica (en ratas). Tesis Doctorales en marcha

- Sepsis peritoneal
- Toxicidad renal por Tacrólimus (F. para T.R.)
- Trasplante de pulmón

# O<sub>3</sub>: Toxicidad renal por Tacrólimus

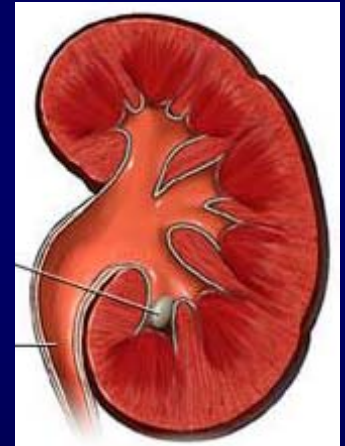
**Doctorando:** Elena Oliva

**Co-Director:** J.L. Martín Barrasa

- Veterinario de la U. Investigación
- Soporte por Astellas Pharma Inc.

## Objetivo

- Se basa en estudios previos (cubanos) con cisplatino ( ~ toxicidad)
- ¿previene toxicidad renal aguda y crónica?.





# O<sub>3</sub>: Otras líneas de Investigación

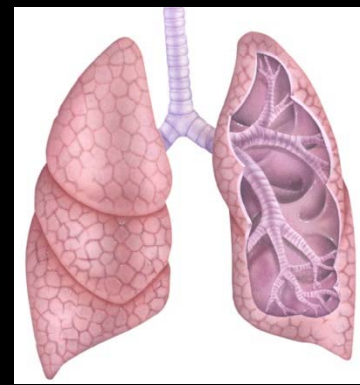
## Clínica

- Hernias de disco
- ? Fistulas crónicas por malla abdominal
- ? ACV
- Termografía, Hemoglobínografía

## Básica (en ratas). Tesis Doctorales en marcha

- Sepsis peritoneal
- Toxicidad renal por Tacrólimus (F. para T.R.)
- **Trasplante de pulmón**

# **O<sub>3</sub>: Trasplante de pulmón**



**Doctorando:** Keila Zerecero

**Co-Dirección con:** N. Santana Rodríguez

- C. Torácico y Responsable de la U. Cirugía Experimental en U. Investigación
- Solicitado FIS

## **Objetivo**

- Valor del O<sub>3</sub> para modificar: 1) estrés oxidativo y 2) inflamación-rechazo en trasplante de pulmón

# Colaboración con

## H. Univ. Dr. Negrín – Las Palmas:

- Oncología Radioterápica - U. de Investigación
- U. Dolor Crónico - NeuroC. Funcional - NeuroC.
- Física Médica - Medicina Nuclear
- Rx - Rx Vascular Rx
- ORL - C. Máxilofacial - C. Vascular – C. General
- Sº Digestivo - C. Torácica

## Otras:

- **REIDE** – Fundacion Kovacs \*
- **Barcelona:** Dra. Rovira - Clínica Quirón
- **Las Palmas:** Dr. Rodríguez - Clínica La Paterna

A vertical stream of blue bubbles of various sizes rising from the bottom towards the top of the frame. The background is a dark, deep blue. The bubbles are bright blue and have a shimmering, iridescent quality. They are densely packed in the center and become more sparse towards the top and sides.

!!!

MUCHAS

GRACIAS

!!!