

Solución Salina Ozonizada (SSO3) Método Ruso

1

Dra. Adriana Schwartz. Ginecólogo
Presidente AEPROMO

Solución Salina Ozonizada

2

- Es una práctica muy extendida en Rusia y desarrollada por la escuela de ozonoterapia rusa en la ciudad de Nizhny Novgorod, a inicios de los 80.
- La nueva tecnología se oficializó por el Ministerio de Salud de la Federación Rusa, específicamente para las ramas de traumatología, dermatología y gineco-obstetricia en los años 80.
- En el 2001 se oficializó también en Ucrania.
- El método consiste la saturación previa de solución salina con una mezcla de oxígeno-ozono y su infusión intravenosa al paciente.

Oxygen-ozone mixture use in traumatology. Authors: Peretyagin S.P., Vorobiev A.V., Smirnov S.V. and others. № FS- 2007/029U 28.02.2007

Oxygen-ozone use in dermatology and cosmetology. Authors: Kocheleva I.V., Ivanov O.V., Vissarionov V.A. and others. № FS- 2005/058 4.10 2005.

Medical ozone use in obstetrics, gynecology and neonatology. Authors: Serov V.N., Fedorova T.A., Kachalina T.S. and others. № FS-2007 /014-U, 15.02.2007. Information letter, 2013.

Solución Salina ozonizada (SSO3)

- ▶ Su eficacia está fundamentada por los resultados de los numerosos trabajos de investigación científicos presentados a lo largo de ocho conferencias científicas que se han producido en Rusia desde 1992 hasta 2014 y mas de 500 tesis doctorales.

- ▶ 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. IOA 17th World Ozone Congress, Strasbourg, 2005
- ▶ Medical ozone use in obstetrics, gynecology and neonatology. Authors: Serov V.N., Fedorova T.A., Kachalina T.S. and others. № FS-2007 /014-U, 15.02.2007. Information letter, 2013(56).

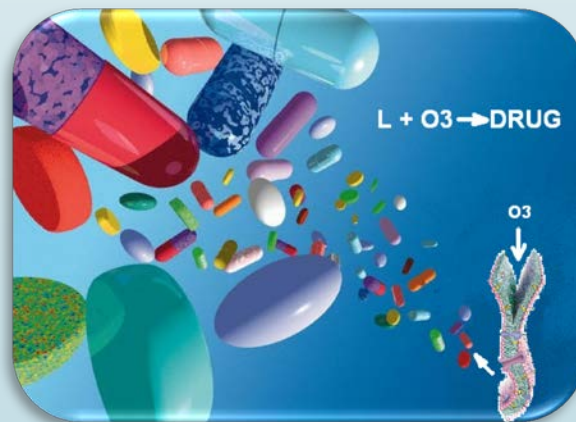
Historia

- ▶ En octubre de 1977 el académico A. Korolev del centro de investigación científica de la Academia de Medicina de Nizhny Novgorod, desarrolló con éxito el método de solución salina ozonizada.
- ▶ En abril de 1979, por primera vez en el mundo se administró una solución salina cardioplégica ozonizada en el sistema coronario de un paciente con lesión cardíaca congénita.
- ▶ En noviembre de 1986 se llevó a cabo la primera ozonización sangre extracorpórea durante la colocación de una válvula mitral metálica.

▶ Utilization of ozonated cardioplegic solution in myocardium ischemia. Boiarinov G.A.; Morxov A.R.; Schbetz R. A.; Peretiagyn S.P.; *Cardiología* №2, 1983 C116-117

O3 pro-fármaco

- ▶ El ozono **no tiene receptores**, el mecanismo farmacológico general es indirecto, a través de sus mediadores.
- ▶ La respuesta es tardía y depende de la activación de **mecanismos de transducción de señales nucleares (Nrf2) y síntesis de proteínas (e.j. SOD, CAT, HO1, entre otras)**.

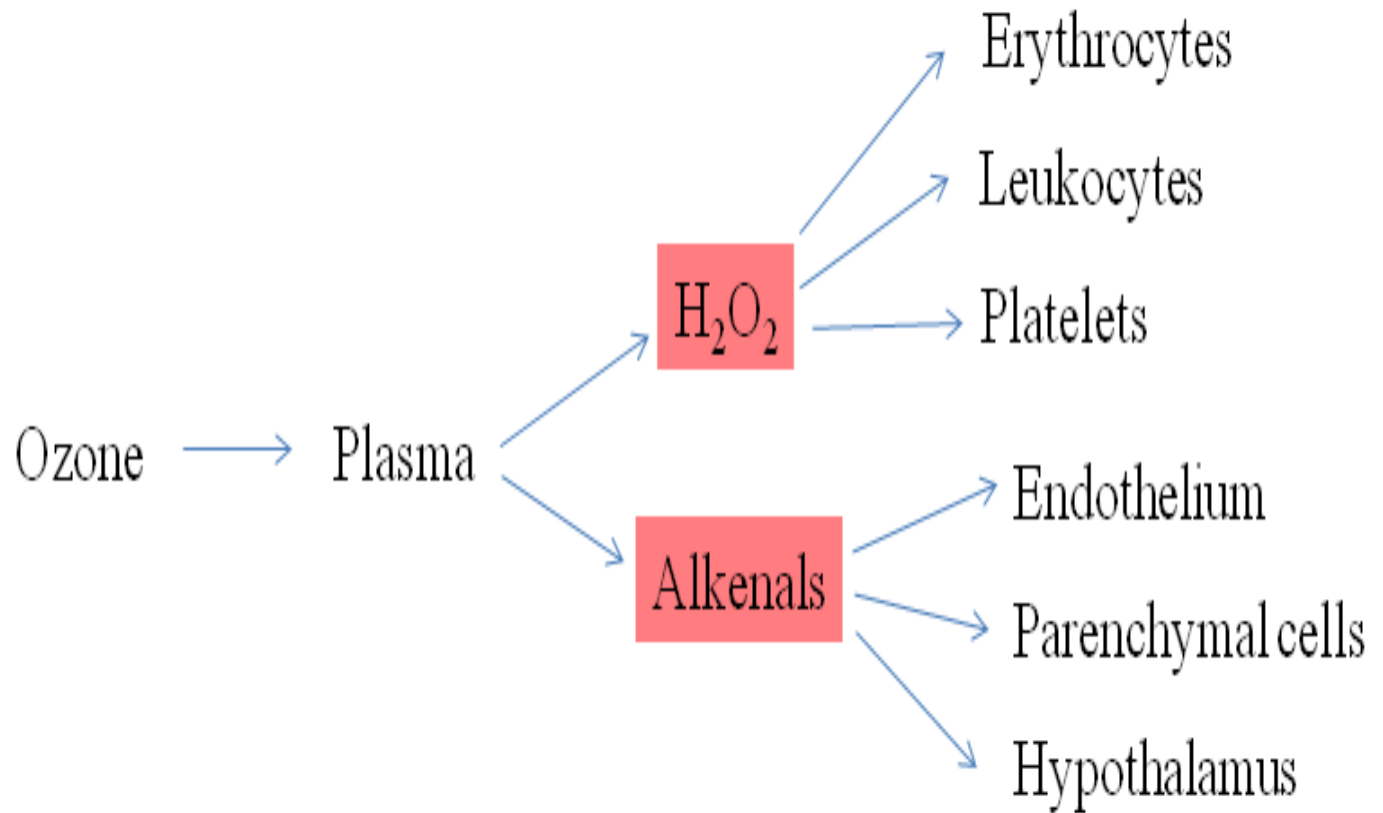


Mecanismo de acción

6

- ▶ El mecanismo genómico de acción del ozono fue descrito mucho antes en solución salina que en autohemoterapia.
- ▶ Me refiero a los estudios coreanos y rusos publicados en 2004-2011-2013
- ▶ La respuesta es dependiente de la activación de los mecanismos de transducción de señales nucleares Nrf2 (factor nuclear eritroide 2), que es una proteína de gran alcance situada dentro de cada célula en el cuerpo y que es activada por el activador Nrf2 inductor de la síntesis de proteínas, como la SOD (superóxido dismutasa), CAT (catalasa), HO1 (hemo-oxigenasa 1), etc.)
- ▶ Indicaciones terapéuticas del ozono se basan en el conocimiento de la utilización de dosis fisiológica bajas de ozono juegan un papel importante dentro de la célula.

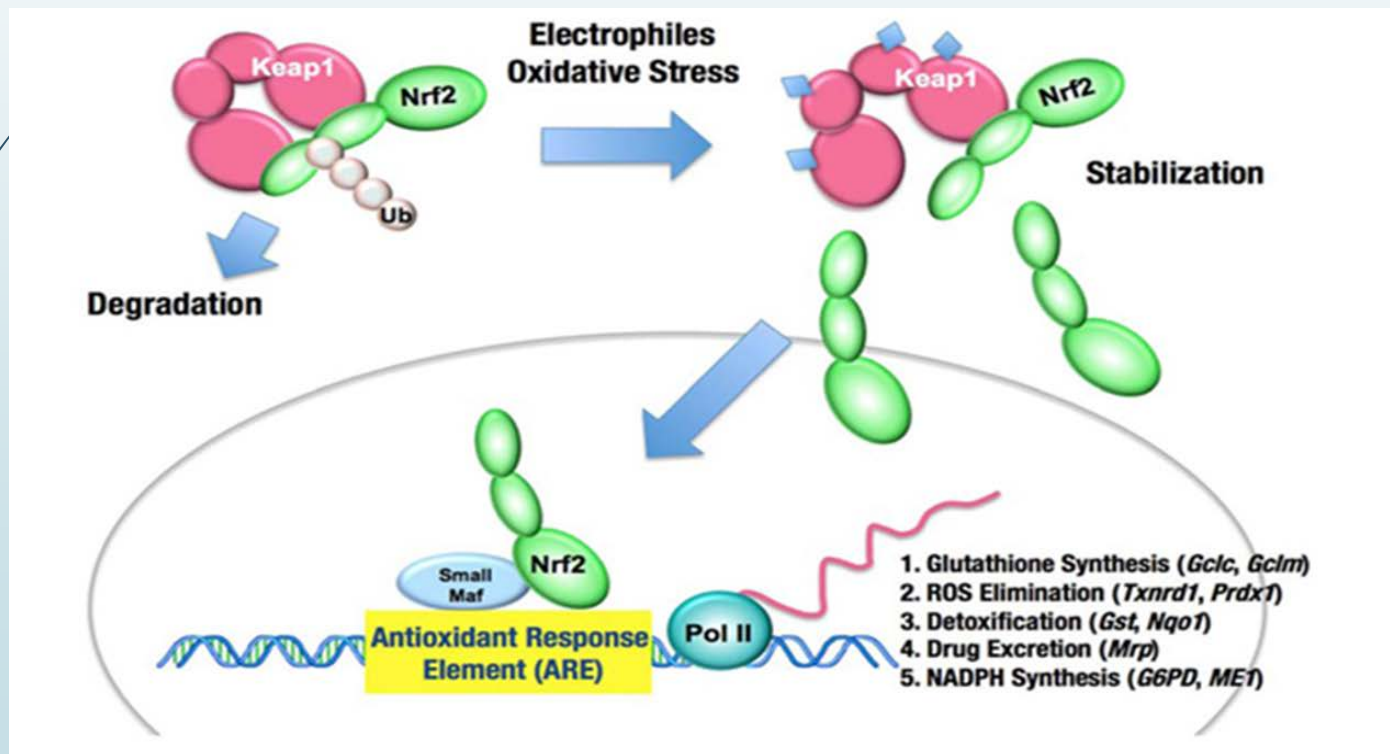
- Kim et al., 2004. Ozone induced \uparrow Nrf2 in lungs and livers of B6C3F1 mice.
- Qu et al., 2011. ozonized saline activation of the Keap1-Nrf2- EpRE signaling pathway \downarrow rat's liver injury induced by CCl4
- Cho et al., 2013. (Nrf2(-/-)) and wild-type (Nrf2(+/+)) mice. Nrf2 deficiency exacerbates oxidative stress and airway injury by O3.



El ozono en contacto con los componentes del suero (y las membranas celulares) de sangre genera agentes oxidantes tales como peróxido de hidrógeno y alquenes.

El peróxido de hidrógeno desencadena vías bioquímicas en las células de la sangre, mientras que los alquenes, después de la infusión de la solución ozonizada en el donante, actúan sobre una variedad de células.

Estos mediadores oxidan los residuos de cisteína de la molécula Keap1 que van a estabilizar el Nrf2 y lo libera. Una vez liberado migra hacia el núcleo celular y se une al ADN en el lugar de EpRE (electrófilo-respuesta elemento) que es el maestro regulador de todo el sistema antioxidante que se encuentra en todas las células humanas.



Efectos Biológicos del Ozono

Mantiene el balance
redox celular

Influye en la

Síntesis / Liberación
de Eicosanoides

Incrementa
Metabolismo
del Oxígeno

OZONO

Poder
Germicida

Regulador
Metabólico

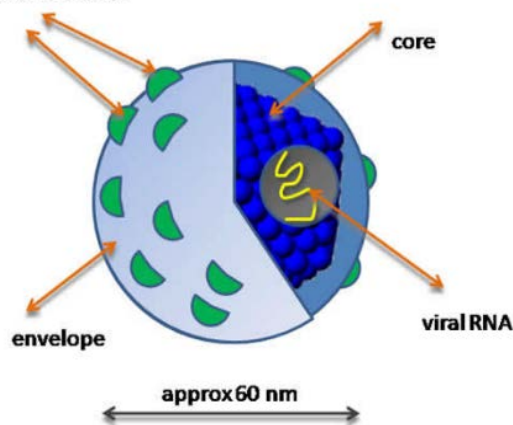
Modulador
Inmunológico

Acción virucida de la SSO3

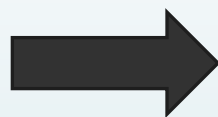
- ❖ La acción del ozono en las partículas virales podría modificar la estructura de los viriones de modo que permanezcan estructuralmente intactos pero suficientemente disfuncional como para no ser patógeno.
- ❖ Esta atenuación de la funcionalidad de la partícula viral a través de ligeras modificaciones de la envoltura viral, y posiblemente el propio genoma viral, modifica la patogenicidad y permite que el huésped pueda aumentar su respuesta inmune.
- ❖ La creación de virus disfuncionales por el ozono ofrece posibilidades terapéuticas únicas.

La actividad antiviral del ozono, incluye los daños en la cápside, oxidación de la envoltura lipídica, modificaciones en la estructura que impiden la unión al receptor y la penetración en una nueva célula.

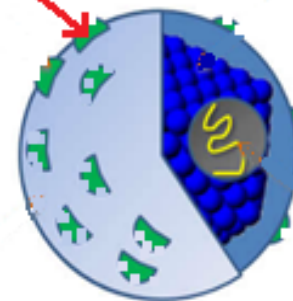
envelope glycoproteins



Structure of Hepatitis C Virus

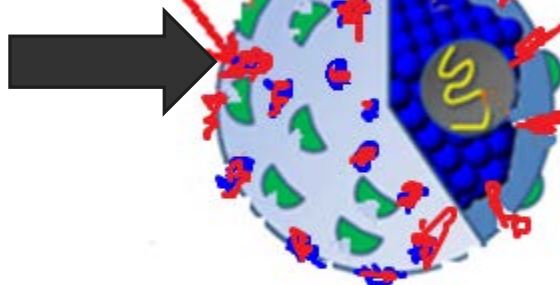


O₃

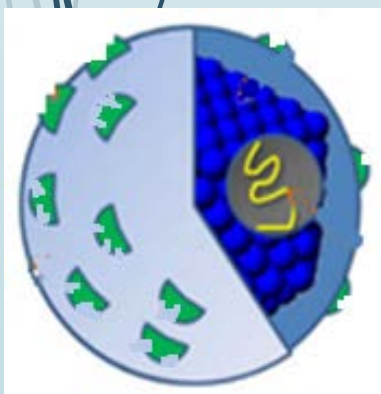


Ozone destroys glycoproteins of peplomers

O₃



Ozone destroys lipid matrix of virus



Atenuación del virus

- ▶ En vista del hecho de que existen tantas variantes mutacionales en cualquier individuo afectado,
- ▶ la creación de un espectro antigénico de viriones lisiados podría proporcionar una estimulación-huésped específica del sistema inmunológico,
- ▶ por lo tanto, estamos frente al diseño de lo que podría llamarse: una vacuna autóloga-host específico.

Dos preguntas

1. Si la mezcla de ozono con la solución salina forma sustratos como H_2O_2 y NACL que puedan ocasionar complicaciones a la hora de la infusión endovenosa del mismo, y
2. Si la dosis de ozono que recibe el paciente con este procedimiento es suficiente para obtener una respuesta terapéutica apropiada.

1ª pregunta

- Según el profesor Bocci, mediante burbujeo de ozono en solución salina a $50 \mu\text{g/mL}$ durante 10 min, la concentración de peróxido de hidrógeno en solución salina es de aproximadamente $2.5 \mu\text{g/mL}$
- Y burbujear ozono en solución salina a $70 \mu\text{g/mL}$ durante 4 minutos la concentración de peróxido de hidrógeno en una solución salina es $0,062 \mu\text{g/mL}$
- La concentración de ozono en la solución salina alcanza $5 \mu\text{g/mL}$ Esto significa que la concentración de peróxido de hidrógeno es de aproximadamente 1% de la concentración de ozono.

Investigación rusa

15

Un equipo de investigadores dirigido por el prof. S. Razumovsky constata a través de una investigación que los procesos de descomposición del ozono en medios acuosos, no se acompaña de formación de productos de diferente del oxígeno.

- En particular, no se observaron cantidades notables de hipocloritos y cloratos.
- Esto es significativo para las aplicaciones médicas de solución isotónica ozonizado.
- Estos químicos rusos demostraron que la concentración de hipoclorito de sodio en la solución salina ozonizada era menos de $0.001 \mu\text{g/mL}$.

➤ Razumovski, S. D., Konstantinova, M. L., Grinevich, T. V., Korovina, G. V., & Zaitsev, V. Y. (2010). Mechanism and kinetics of the reaction of ozone with sodium chloride in aqueous solutions. *Kinetics and Catalysis*, 51(4), 492-496.

➤ I.P.Shmakova, E.I.Nazarov et al. Methods of application of ozone in medicine (guidelines). The Ministry of Health of Ukraine Ukrainian Centre for Scientific medical information and license work, Kiev, 2004.

Según la profesora Claudia N. Kontorshchikova:

- ▶ En solución salina 0,9% ozonizada (0.55mg/L O₃) fueron encontradas una media de 0.004 mM/l iones de cloruro.
- ▶ No fue registrada la presencia de NO₃⁻ ni diferencias significativas en su concentración respecto a la muestra control analizada después de la ozonización.
- ▶ El análisis químico de peróxido de hidrógeno en muestras de NaCl al 0.9 % y del agua ozonizada, no reveló ninguna acumulación de peróxido de hidrógeno en concentraciones que excedieran el 0.002 % en ningún régimen de ozonización, es más, se encontraron concentraciones mucho más bajas, del orden del 0.0004 %.
- ▶ Maslennikov, O. V., KONTORSHCHIKOVA, C. N., & GRIBKOVA, I. A. (2008). Ozone therapy in Practice. Health Manual, Ministry Health Service of The Russian Federation The State Medical Academy Of Nizhny Novgorod, Russia.
- ▶ Método de ozonización de una solución salina. Peretiagyn S. P.; Struchkov A.A.; Peretiagyn N. C. ; Kulechina N. B.; publicado 20.12.06, Patente 2289413 Rusia, МКИ А 61 К 33/40Бюл. № 35 (заявка № 2004126456/15 от 31.08.04)

SSO3 MÉTODO SEGURO

- ▶ Es evidente que la concentración de peróxido de hidrógeno, como también de cloruro sódico no son siquiera llamativas o dignas de atención.
- ▶ Así, no hay razón por la que la solución salina ozonizada sea peligrosa para la salud de los pacientes.

2ª pregunta

Si las concentraciones que se aplican tiene efectos terapéuticas o no.

- Hay que tomar en cuenta la dosis de ozono que el paciente debe recibir en el procedimiento de administración endovenosa de solución salina.
- La ozonización se lleva a cabo con concentraciones muy bajas de ozono, y estas se calculan de acuerdo al peso del paciente.
- En éste método las concentraciones nunca sobrepasarán los 3.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$
- La disolución del ozono en agua depende de la calidad del agua, su pH medio y su temperature.
- Concentraciones mayores conducen a la activación pronunciada de los procesos de oxidación de radicales libres y desequilibrio entre la peroxidación de lípidos y el sistema de defensa antioxidante.

Efectividad Dosis

- A la pregunta, de si las dosis de ozono de 0.2-1.2 mg para el tratamiento de enfermedades que tradicionalmente la ozonoterapia trata, son efectivas o no. No hay una sola respuesta.
- Para las enf. Autoimunes estas dosis son insuficientes. En estos casos está más indicada la AHTMayor.
- Pero, para las enfermedades virales, sépticas, cardiovasculares, ginecológicas, obstétricas, sí y la lista es un largo etc.

■ **B.A.Kudriavtzev, A.A.Kocix, P.I. Zapok. Solución Salina Ozonizada para estudios e investigaciones medico-biológicos. Kirov 2012 C. 136**

Dosis de ozono en solución salina

- Por regla, en el método ruso, se utilizan concentraciones en solución que fluctúan entre 1 y 3 mg/L
- Las dosis que se usan son:

Bajas - 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Medias - 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Altas - 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$

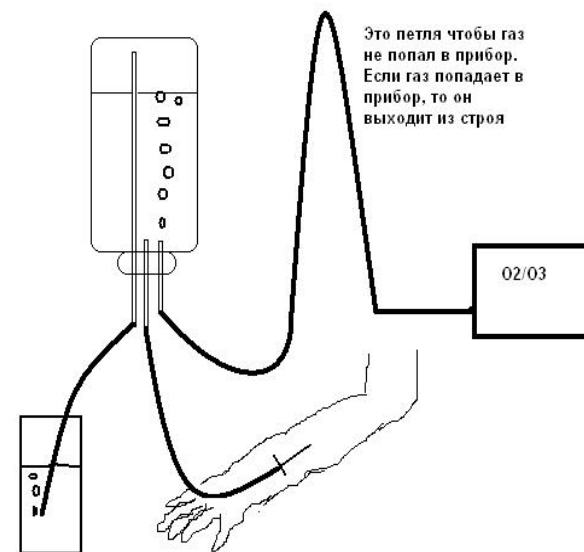
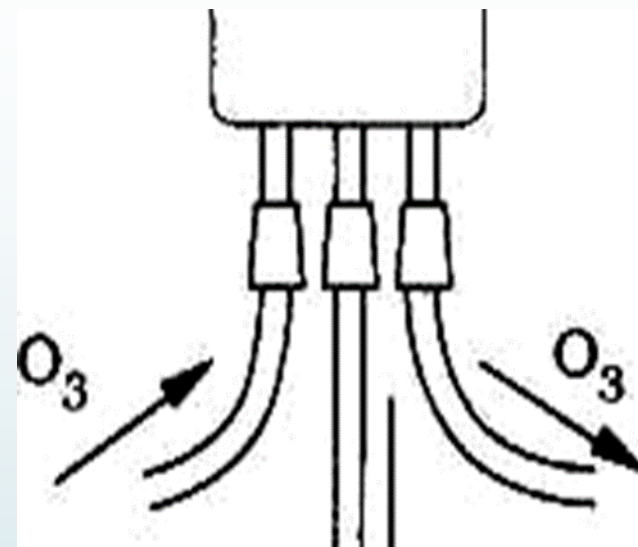
Dosis que recibirá el paciente

- ▶ **Dosis bajas (0.4 $\mu\text{g}/\text{m}/\text{L}$)** se usan para estimular el Sistema inmune en enfermedades del Sistema cardiovascular, gineco-obstétricas, como por ejem. Prevenir la toxemia del embarazo en su primer trimestre y en la hypoxia fetal en el 3er trimestrer.
- ▶ **Dosis medias (0.8 $\mu\text{g}/\text{m}/\text{L}$)** se usan en la endo-toxemia y enfermedades inflamatorias crónicas de diferente etiologia.
- ▶ **Dosis altas (2 $\mu\text{g} /\text{m}/\text{L}$)** en el tratamiento de enfermedades infecciosas, en dermatología y quemados.

Método de las "tres agujas"

22

- ▶ Este método consiste en burbujear la solución salina de forma simultánea durante la infusión intravenosa.
- ▶ El exceso de gas se elimina de la botella a través de una aguja larga conectada a un destructor de ozono.
- ▶ Cuando se utiliza el método de "tres agujas" la concentración de ozono en la solución es cerca de 25% de la concentración de ozono que sale del generador.



Burbujeo

23

- ▶ Burbujear durante 10 minutos y después se infunde la solución por vía intravenosa durante 15-30 minutos bajo un burbujeo constante.
- ▶ La infusión de la solución se hace a temperatura ambiente para aumentar su estabilidad y capacidad de saturación de ozono.
- ▶ Una vez que la solución se prepara, debe infundirse tan pronto como sea posible, porque el ozono se descompone rápidamente.
- ▶ El barbotage debe interrumpirse desconectando el instillator cuando se llega aproximadamente a los 50 mL de solución en la botella con el fin de evitar la embolia. La infusión se continúa dando.



Cálculo de dosis bajas

24

Dosis bajas: usando 200 mL de Sol. Salina en un paciente de 80 kg, la concentración de ozono en la solución,

Formula: $80 = \text{concentración de ozono} \cdot 25\% \cdot 200 \text{ mL}$

Concentración de gas ozono en la solución 25% (0.25)

$$80 \cdot 0.25 = 20$$

► el paciente recibirá:

$$0.4 \mu\text{g} / \text{mL} \quad (80 \cdot 20 = 1\,600 \mu\text{g} / 1000 = 1.6 \mu\text{g} / \text{NmL})$$

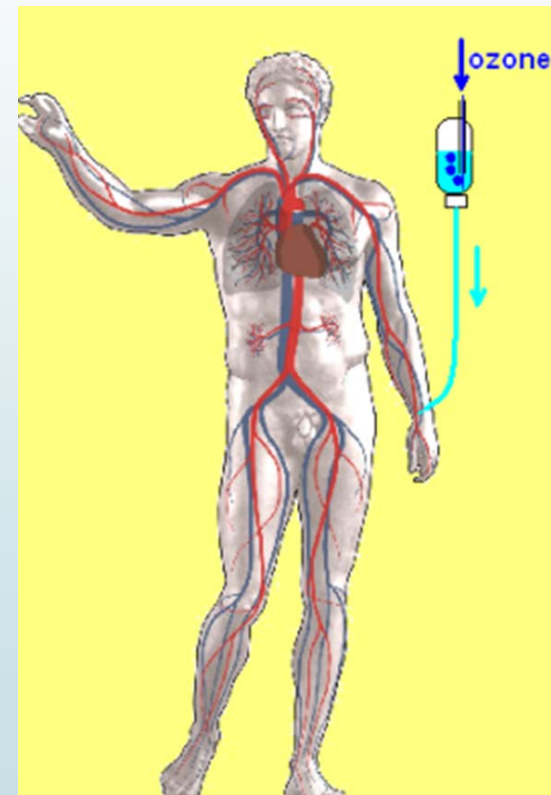
$$1.6 \cdot 0.25 = 0.4 \mu\text{g} / \text{mL.}$$



Cálculo de dosis medias y altas

- $2 \mu\text{g}/\text{Kg} * 80 = 160 \mu\text{g}$
- $160 * 0.25 = 40$
- $80 * 40\mu\text{g} = 3.200 \mu\text{g}/1000 = 3.2 \mu\text{g}/\text{NmL}$
- $3.2 * 0.25 = 0.8 \mu\text{g}/\text{mL};$

- Dosis Altas: $5 \mu\text{g} / \text{mL}$
- $80 * 5 = 400 \mu\text{g};$
- $400 * 0.25 = 100 \cdot 80 = 8.000 \mu\text{g}$
- $8.0\mu\text{g}/\text{NmL}$
- $8 * 0.25 = 2 \mu\text{g}/\text{mL}$



Método tres agujas

- ▶ El volumen de solución salina utilizada para un procedimiento es de 150-200 ml
- ▶ Goteo de 80 a 120 gotas/min
- ▶ El número de procedimientos para un ciclo de tratamiento son de 6 a 10.
- ▶ Los procedimientos se llevan a cabo a diario o en días alternos.
- ▶ Bajo este método concentraciones generadas por el equipo sobre $2\mu\text{g}/\text{mL}$ nunca se utilizan.

Pérdida de concentración de O₃

- ▶ Después de 5 minutos de la infusión iv, la concentración de ozono en la solución cae en un 17%,
- ▶ Después de 10 min cae en un 29%;
- ▶ Después de 15 min cae en un 37%,
- ▶ Después de 20 minutos cae en un 43% y
- ▶ Después de 25 min cae en un 46%

Qué diferencias hay entre la AHTMayor y la SSO3

- ▶ **La cantidad de sangre tratada:** Dado que la solución salina es un expansor plasmático, la SSO3 representa una mayor cantidad de sangre tratada que AHMT mayor y por lo tanto, puede que se necesite reducir el número de sesiones. Tal vez este es el punto crucial de la eficacia del método de Rusia.
- ▶ **La ley física que se aplica a la SSO3**

Cantidad de sangre ozonizada

Velocidad del flujo sanguíneo en la vena cubital = (0.1-0.2)L/min.

Tiempo del procedimiento= 30 minutos.

Volumen de sangre procesada con ozono

(0.1-0.2)L/min x 30 min = **3-6**

litres.



AHTMayor



**Infusión IV de
OSS3**

Cual ley física se aplica a la SSO₃

- ▶ **La ley de Henry** que dice que un gas se disuelve en un líquido (a temperatura constante) de forma directamente proporcional a su presión (sea parcial o no). Si se habla de presiones parciales entonces se asume que el gas es una mezcla de dos o más gases.
- ▶ Si en una botella introducimos agua pura y oxígeno a 1 bar, este gas se disuelve en el agua hasta la saturación. Si aumentamos la presión, el oxígeno comienza a disolverse de nuevo hasta el nuevo nivel de saturación. Así, la cantidad de gas se disuelve directamente proporcional a la presión.
- ▶ Si fuera una mezcla de gases, pongamos por ejemplo el aire que contiene 21% oxígeno y 79% de nitrógeno entonces se disolvería en relación a sus presiones parciales, es decir, a 1 bar de presión de aire 0,21bar corresponden al oxígeno y 0,79bar al nitrógeno (Ley de Dalton).

Diferencias entre AHTM y SSO3

- ▶ La difusión y disolución son conceptos diferentes en Física.
- ▶ El enunciado de Henry se refiere a líquidos inorgánicos y la sangre es un fluido orgánico y vivo, nada tiene que ver y la reacción es mucho más compleja puesto que reacciona inmediatamente con biomoléculas como el ácido úrico, ácidos grasos no saturados, etc dando como resultado la formación de metabolitos del ozono: peróxido de hidrogeno, peróxidos lipídicos, ozónidos, etc.
- ▶ La reacción del ozono en sangre no sigue la Ley de Henry.

Desventajas

32

- Dosis o concentraciones altas de ozono no se pueden administrar debido al riesgo de causar flebitis.
- Si la botella se desconecta del generador, se pierde concentración de ozono en la solución de forma progresiva y gradual.
- El generador queda atrapado durante aproximadamente 30 minutos por paciente.
- No es adecuado para las enfermedades auto inmunes.

Rango de concentraciones ($\mu\text{g}/\text{mL}$) de ozono en solución salina recomendada por la Asiático-Europea de Ozonoterapéutas

- ❖ 0.1 – 0.4 μg (cancer, Alzheimer, demencia senil, esclerosis múltiple, depression, accidente cerebro vascular, isquemia cerebral)
- ❖ 0.5 – 1 μg (pacientes post infarto del miocardio, HTA, infertilidad)
- ❖ 1.1 – 2 μg (diferentes intervenciones quirúrgicas, cardio sclerosis, hipercolesterolemia, diabetes)
- ❖ 2.1 – 3 μg (osteomielitis, úlceras vasculares, diabéticas, tróficas, escaras, tromboflebitis aguda, úlcera duodenal y estomacal, post infarto del miocardio)
- ❖ 3.1 – 3.5 μg (quemaduras, infecciones, enfermedades virales todas, endo y miocarditis)
- ❖ 5.1 – 10 μg (condiciones sépticas, solo)
- ❖ volumen SSO3 – 150-200 ml a 80 – 120 gotas/min

Conclusiones

- ▶ El método ha demostrado ser eficaz, seguro y fácil de realizar.
- ▶ Es mucho mas barato que el método a otros.
- ▶ Se puede aplicar a las personas con restricciones religiosas a las transfusiones de sangre.
- ▶ No hay una amenaza o riesgo a los ojos de la administración sanitaria.
- ▶ Dispone de respaldo científico amplio
- ▶ Es eficaz en enfermedades virales.

MUCHAS GRACIAS