International Scientific Committee of Ozone Therapy

Declaración de Madrid sobre la OZONOTERAPIA

(2ª Edición)

12 de Junio 2015

"Hacia un Enfoque Unificado para la Práctica de la Ozonoterapia en el Mundo"

DECLARACIÓN DE MADRID SOBRE LA OZONOTERAPIA
(2ª 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

Copyright (©) 2015
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: 978-84-608-1833-5
Depósito legal: M-28029-2015

Revisores del texto inglés:
Adriana Schwartz, MD.
Gregorio Martínez Sánchez, Farmaceuta. Dr., PhD.
Roberto Quintero, Abogado

Revisora de estilo en inglés: Barbara Blackwell Gulen
Traductora del inglés al castellano: Adriana Schwartz

La única versión oficial de la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia (ISCO3, 2ª. ed., edición, 2015) es la publicada en inglés.

Diseño gráfico: Clara Barrachina y Olga Moreno
Diseño e Impreso en España por Grafox Imprenta, S.L.

Declaración de Madrid sobre la OZONO TERAPIA

(2ª. ed., 2015)

Documento oficial de ISCO3

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

2ª Edición: Aprobada por ISCO3 el 10 de mayo del 2015 y presentada oficialmente en el "Encuentro Internacional de la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia (2ª. ed.)", celebrado en la Real Academia Nacional de Medicina en Madrid el **12 de junio del 2015**, bajo los auspicios de ISCO3 (International Scientific Committe of Ozone Therapy) y el apoyo administrativo y logístico de AEPROMO (Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia).

DECLARACIÓN DE MADRID SOBRE LA OZONOTERAPIA
2ª ed., 2015
Documento oficial de ISCO3

Autores principales (miembros activos de ISCO3)
[1] Adriana Schwartz, MD
[2] Gregorio Martínez Sánchez, Farmaceuta, Dr. Ph.D
[3] Fadi Sabah. Odontólogo. Addendum A. Aplicación Clínica del Ozono en Odontología.

Co-Autores (miembros activos de ISCO3)
Froylán Alvarado Güémez, MD
Izzo Annunziata, MD
Nory Bazzano Mastelli, Odontóloga
Oksana Bitkina, MD, Ph.D
Vivian Borroto, MD
Ruhi Cakir, MD
Bernardino Clavo, MD, Ph.D
Esteban González Sánchez, MD, Ph.D
Gennady Grechkanev, MD, Ph.D
Heinz Konrad, MD
Marcos Massini, MD, Ph.D
Alaa Hussein Njam Dawood, MD
Sergey Peretiagyn, MD, Ph.D
Víctor Pereyra, MD
Danilo Ruiz Reyes, MD
Frank Shallenberger, MD
Veronika Vongay, Bioquímica, Dr. Ph.D
Roberto Quintero Mariño, Abogado, Dr. en Ciencias Políticas y Relaciones Internacionales, Asesor Legal de ISCO3

El proceso de actualización de la Declaración de Madrid sobre Ozonoterapia tomó cerca de un año desde que el ISCO3 decidió revisar y actualizar el documento aprobado en Junio del 2010. Los autores principales escribieron 5 borradores hasta llegar a un acuerdo en su contenido. Luego ISCO3 lanzó dos llamados internacionales solicitando a ozonoterapeutas el enviar sugerencias y aportaciones a la actualización de la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia. Hasta el 31 de enero 2015 (fecha límite fijada) se recibió un alto número de aportaciones provenientes de profesionales de diferentes partes del mundo.

Basados en las propuestas recibidas y las aportaciones de los miembros de ISCO3, los autores principales escribieron numerosos borradores que fueron sometidos al criterio de los miembros de ISCO3. Finalmente, sus miembros aprobaron en forma unánime la 2ª edición de la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia el 10 de Mayo 2015, la cual se convirtió en documento oficial del comité.

ISCO3 agradece a todos aquellos profesionales que apoyaron y participaron en la elaboración de este valioso documento.

DECLARACIÓN DE MADRID SOBRE LA OZONOTERAPIA
2ª ed., 2015
Documento oficial de ISCO3

Considerando que desde el descubrimiento del ozono por el químico alemán Christian Friedrich Schönbein en 1840, su uso médico se ha ido incrementando en diferentes lugares del mundo; hay más interés por los profesionales de la salud en conocer cómo funciona y cuáles son sus beneficios; el número de ozonoterapeutas aumenta en diferentes lugares del mundo; y un número creciente de pacientes se benefician de la ozonoterapia. No obstante su afianzamiento no ha sido fácil, aún encuentra resistencia en la comunidad médica y su reconocimiento en el plano legal requiere de mayores y coordinados esfuerzos.

Recordando que investigaciones pre-clínicas y clínicas con un rigor científico considerable sobre el uso de la ozonoterapia, se han venido realizando en Alemania, Cuba, España, Italia, Rusia y otros países, arrojando resultados que avalan su uso a través de diferentes protocolos médicos.

Teniendo en cuenta que los estudios preclínicos, genotóxicos, toxicológicos y clínicos avalan la aplicación e inocuidad de esta terapia médica en un rango bastante amplio de dosis. Para más detalle consultar el documento oficial de ISCO3: *"Ozone Therapy and its Scientific Foundations"*[1].

Destacando que la investigación y la experiencia clínica sobre el ozono médico avanzan a pesar de los diferentes obstáculos que enfrentan, significando un permanente reto para los investigadores y las asociaciones de ozonoterapia, principalmente por la falta de las ayudas financieras que se requieren para seguir adelante con la necesaria investigación científica.

Afirmando que es absolutamente necesario trabajar con objetivos específicos, y de una manera unificada para asegurar una práctica con gran precisión y seguridad.

Reconociendo que existen variabilidades que la comunidad médica desea estandarizar, que ya existen avances al respecto y que se deben tener en cuenta; se hace necesario continuar en el establecimiento de definiciones médicas de procedimientos y protocolos donde se precisen las aplicaciones óptimas, y una guía de buenas prácticas para superar en forma más eficiente las posibilidades de mala praxis.

Acogiendo con gran satisfacción que la práctica de la ozonoterapia se haya regularizado en los siguientes países: Ucrania (2001 y 2014); Italia en las regiones de Lombardía (2003), Emilia-Romagna (2007) y La Marche (2009), y además de las decisiones judiciales favorables del Tribunal Administrativo de Lazio (1996 y 2003); China (2005); Rusia (2005 y 2007); España, en 15 Comunidades Autónomas de las 17 que tiene el país (entre 2007 y 2012), y que la ozonoterapia se utilice en 22 unidades de dolor de la salud pública del estado[2]. Cuba (2009); el Sultanato de Omán (2010); Emirato de Dubai de los Emiratos Árabes Unidos (2011); Portugal (2013 y 2014); y Turquía (2014). Importantes esfuerzos se están desplegando en otros países hacia la regularización. Así que es probable que otros países puedan seguir este camino. Más detalles se pueden encontrar en el documento oficial de ISCO3: "*Ozone Therapy and Legislation - Analysis for its Regularization*" [3].

Teniendo en cuenta que el International Scientific Committe of Ozone Therapy (ISCO3) es el depositario de la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia y el organismo responsable de su actua-

lización, invitó a los ozonoterapeutas de todo el mundo a enviar sus propuestas para actualizarla y mejorarla. ISCO3 recibió un elevado número de propuestas y en base a ellas y con los aportes internos proporcionados por los miembros del comité, ISCO3 aprobó el 10 de mayo de 2015 la 2ª. edición de la Declaración. 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 aplicable a los pacientes de cualquier parte del planeta por profesionales de la salud.

Considerando que la versión actualizada de la Declaración refleja los avances en el campo de la terapia del ozono, que proporciona herramientas para su aplicación adecuada y que refleja una gran unanimidad entre la comunidad internacional del ozono unificando criterios de aplicación.

El International Scientific Committee of Ozone Therapy (ISCO3) ha adoptado las siguientes CONCLUSIONES

Primero. Aprobar las **"Ventanas Terapéuticas para la Utilización del Ozono"** detalladas en la sección *"Recomendaciones"* 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.

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

Cuarto. Impulsar la elaboración de los Procedimientos Normalizados de Operación, según las buenas prácticas clínicas para cada procedimiento, sobre la base de los nuevos conocimientos, con vistas a elevar la calidad y homogeneizar los diversos tratamientos.

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 por armonizar y aunar criterios a nivel internacional con las diferentes sociedades científicas.

Sexto. Estimular 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. Fomentar la preparación de libros de texto y la organización de cursos teóricos-prácticos de capacitación en ozonoterapia para que quienes la practiquen, lo hagan basados en conocimientos sólidos que necesariamente deberán repercutir en ofrecer una atención médica más eficiente en beneficio de los pacientes y de la terapia.

Octavo. Fomentar que los cursos de formación sigan las mismas guías y estructura según las directrices emitidas por organizaciones internacionales competentes.

El International Scientific Committee of Ozone Therapy (ISCO3) ha adoptado las siguientes RECOMENDACIONES

Que las **"Ventanas Terapéuticas para la Utilización del Ozono"** detalladas en el anexo de esta "Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia (2a. ed.)" y parte integrante de ésta, sirvan de referencia a los ozonoterapeutas para que las apliquen cuidadosa y sistemáticamente.

Estas **"Ventanas Terapéuticas para la Utilización del Ozono"** constituyen el resumen de las investigaciones científicas de diversos países y son el resultado de muchos años de práctica experimental y clínica.

AGRADECIMIENTOS
EL International Scientific Committee of Ozone Therapy (ISCO3)

Expresa su más profundo reconocimiento al **Dr. Velio Bocci**, Profesor Emérito de Fisiología de la Universidad de Siena, por las significativas e importantes contribuciones que ha realizado a favor de la ozonoterapia, en los campos investigativo, docente, divulgativo y de atención al paciente, hasta el punto que necesariamente la historia de la ozonoterapia debe considerarlo como uno de sus pioneros más importantes.

Expresa su más sincero, profundo reconocimiento y agradecimiento a la **Dra. Adriana Schwartz** y a la **Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia (AEPROMO)** por su gran visión en la detección de la necesidad de elaborar un documento unificador de criterios y por la iniciativa de escribir, bajo el consenso internacional, la primera Declaración de Madrid, que fue lanzada en el "Encuentro Internacional de Escuelas de Ozonoterapia", organizado por AEPROMO y cálidamente acogido en las paredes centenarias de la Real Academia Nacional de Medicina en Madrid el 4 de junio de 2010.

Expresar su más sincero agradecimiento a la **Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia (AEPROMO)** por proporcionar su apoyo administrativo y logístico al "Rencuentro Internacional de la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia (2ª. ed.)" cálidamente acogida por segunda vez en las centenarias paredes de la Real Academia Nacional de Medicina en Madrid.

Declaración de Madrid sobre la OZONOTERAPIA

(2ª. ed., 2015)

ANEXO DE LA DECLARACIÓN DE MADRID SOBRE LA OZONOTERAPIA (*2ª. ed.*) EL CUAL ES PARTE INTEGRANTE DE LA MISMA

Aprobado por
el International Scientific Committee of Ozone Therapy (ISCO3)
el 10 de mayo 2015

Índice
VENTANAS TERAPÉUTICAS PARA LA UTILIZACIÓN DEL OZONO

1. BASES TERAPÉUTICAS 11
2. OZONOTERAPIA (O3X). PRINCIPIOS BÁSICOS 15
2.1 Contraindicaciones 15
2.2 Interacciones con el ozono 15
2.3 Efectos adversos 16
2.3.1 Grado 1 Leve 16
2.3.2 Grado 2 Moderado 16
2.3.3 Grado 3 Severo 16
2.3.4 Grado 4 16
2.3.5 Grade 5 17
2.4 Toxicidad 17
2.5 Dosis pediátricas en insuflación rectal 17
3. PRINCIPALES RUTAS DE APLICACIÓN 18
3.1 Rutas de aplicación recomendadas 18
3.1.1 Autohemoterapia mayor (AHTMayor) 18
3.1.2 Autohemoterapia menor (AHTMenor) 19
3.1.3 Infiltración intramuscular e intra-articular 19
3.1.4 Infiltración paravertebral 19
3.1.5 Hernia discal 20
3.1.6 Infiltración intradiscal 20
3.1.7 Infiltración del Hiato sacral caudal/peridural transluminal 20
3.1.8 Infiltración intraforaminal 21
3.1.9 Tratamiento intra-articular 21
3.1.10 Técnica del guante (Técnica de Enfisema subcutáneo) 21

3.1.11 Gasificación en bolsa 21
3.1.12 Técnica subcutánea 21
3.1.13 Ventosas con ozono 21
3.1.14 Insuflación en fístulas 22
3.1.15 Oftalmología 22
3.1.16 Insuflación vaginal 22
3.1.17 Insuflación vésico-uretral 22
3.1.18 Insuflación ótica 22
3.1.19 Infiltración intratonsilar 23
3.1.20 Micro dosis de ozono en puntos gatillo y de acupuntura 23
3.1.21 Aplicación subcutánea 23
3.1.22 Solución salina ozonizada 26
3.1.23 Ozonización extracorpórea (EBOO) 27
3.1.24 Insuflación rectal 28
3.2 RUTAS DE APLICACIONES NO RECOMENDADAS POR NO SER SEGURAS 28
3.2.1 Inyección endovenosa directa de ozono 28
3.2.2 Inyección intra-arterial directa 29
3.3 RUTAS DE APLICACIONES PROHIBIDAS 29
3.4 RUTAS DE APLICACIONES QUE NO HAN RECIBIDO UN TOTAL CONSENSO 29
3.4.1 Inyección intra-articular de agua ozonizada 29
3.4.2 Insuflación intra-peritoneal 29
3.5 Requisitos esenciales 30
4.PATOLOGÍAS MÁS APROPIADAS PARA SER TRATADAS CON OZONO 30
4.1 Enfermedades de nivel A 30
4.2 Enfermedades de nivel B 30
4.3 Enfermedades de nivel C 31
5.BASES GENERALES DE TRATAMIENTO 33
6. REGLAS BÁSICAS PARA REALIZAR CURSOS DE ENTRENAMIENTO DE OZONOTERAPIA 34
ADDENDUM A. Aplicaciones clínicas del ozono en odontología 35
ADDENDUM B. Mutagénesis, toxicidad y reacciones adversas en ozonoterapia 44
REFERENCIAS 45

1. BASES TERAPÉUTICAS

La ozonoterapia (O_{3X}) es un tratamiento médico que usa la mezcla oxígeno-ozono (95% - 99,95 % de oxígeno y 0,05% - 5% de ozono) como un agente terapéutico para tratar un amplio abanico de enfermedades. Como el ozono carece de receptores y su mecanismo de acción farmacológico es indirecto porque actúa a través de sus mediadores, la respuesta depende de la activación de señales del mecanismo de transducción nuclear (Nrf2: factor nuclear (erythroid-derived 2)- like 2) y la síntesis de proteínas como por ejemplo la SOD (Superóxido Dismutasa), CAT (Catalasa), HO_1 (Hemo - oxigenasa 1), etc. [4,5].

Ozonoterapeuta: El médico que practica esta terapia recibe el nombre de ozonoterapeuta. La palabra terapeua viene del Griego *therapeutes* compuesta del verbo *therapeuein* que significa cuidar a, asistir a, aliviar a, por lo tanto, la palabra terapeuta se refiere a la persona que se dedica a curar enfermedades, y en este caso con la mezcla de oxígeno-ozono.

Generadores de Ozono: El ozono debe ser producido por un generador médicamente fiable y certificado, cumpliendo como cualquier dispositivo médico con las normas establecidas por ejemplo CE[1], CSA, UL. El generador debe permitir calcular concentraciones precisas de ozono (1 µgN/mL – 80 µgN/mL). En la Unión Europea están obligados a cumplir con las directivas RoHS[6]. El generador debe producir ozono exclusivamente de grado medicinal, al menos 99,5% de oxígeno puro, procedente de un contenedor debidamente certificado y de calidad médica[7].

Oxígeno medicinal debe ajustarse a la normativa de calidad de la Farmacopea local. Si la farmacopea local no está disponible, la Farmacopea de referencia debería ser la Farmacopea Europea[8], la de EEUU[9] o la Japonesa[10].

Según estas Farmacopeas, los criterios de calidad están establecidos[11]. El generador debe ser capaz de producir la mezcla de oxígeno-ozono terapéutico, es decir, una mezcla homogénea con un rango de concentración de ozono entre 1 mg / Nm^3 y 80 g / Nm^3.No pueden haber presentes otras sustancias que no sean O2 y O3 en la mezcla del gas producido. Para asegurar la exactitud de la concentración de ozono, la calibración de los generadores de ozono se debe hacer regularmente, una vez al año. Los generadores de ozono médico deben tener un sello de aprobación o certificación de dispositivos médicos, dado por un organismo oficial de dispositivos médicos de la CE o por una institución equivalente.

Concentraciones: la unidad de medida de la concentración es µg/NmL. Las unidades µg/NmL tienen en cuenta la temperatura y presión ambiental. La "N" del µg/NmL significa mililitro normalizado, por lo tanto, en condiciones estándar de temperatura (0ºC) y de presión (1 bar). Esta es la única unidad reconocida por la Asociación Internacional del Ozono - IO3A[12]. La concentración expresada en µg/NmL debe tener un margen de error igual o mejor que ± 10%.

Dosis y volumen de sangre a extraer: Las indicaciones terapéuticas del ozono se basan en el conocimiento de que dosis fisiológicas bajas de ozono pueden desempeñar un papel importante dentro de la célula[13,14]. A nivel molecular, los diferentes mecanismos de acción del ozono han demostrado la evidencia clínica de esta terapia[15]. Los datos resumidos en este documento se basan en más de 2.000 libros y trabajos científicos que figuran en la **Biblioteca Internacional de Ozonoterapia de ISCO3**[16].

1. Marcado CE significa "Conformidad Europea". Marcado CE en un producto es una declaración del fabricante de que el producto cumple con los requisitos esenciales de la legislación de salud, seguridad y protección del medio ambiente. http://www.ce-marking.org/what-is-ce-marking.html

Hay concentraciones terapéuticas, no eficaces y tóxicas de ozono. Se ha demostrado que las concentraciones de 10 µg/NmL o 5 µg/NmL y aún más pequeñas, tienen efectos terapéuticos con un margen de seguridad amplio, por lo que ahora se acepta que la dosis de ozono terapéutico para el tratamiento sistémico (AHTmayor, insuflación rectal, intramuscular, etc.) que oscila entre 500 µg y 4000 µg máximo por tratamiento y concentraciones que van desde 10 µg/NmL a 40 µg/NmL son seguras y efectivas[17].

Es necesario definir el volumen de sangre a extraer. Esto se hace en base al peso del paciente que está siendo tratado. No se consideran trastornos hemodinámicos / hipovolemia con una pérdida de 15% del volumen total de sangre circulante (CBV). En caso de AHTmayor, una extracción del 2% o más de 1,5% es conservador. Una persona de 85 kg tiene CBV de 65 ml / kg x 85 kg = 5525 ml. El 2% corresponde a 110 ml de extracción de sangre. Rangos de extracción seguros son: 1,2 ml / kg a 1,3 ml / kg con el límite de 150 ml en individuos de 150 kg.

Por ejemplo: una persona de 85 kg; 1,2 · 85 = 102 ml de sangre a extraer. Estas dosificaciones han demostrado ser seguras y eficaces. Ellas activan el metabolismo celular y tienen efectos inmunomoduladores y anti-oxidantes. Cabe destacar que cada vía de aplicación tiene una dosis mínima y una máxima, así como la concentración y el volumen de manejar.

La dosis total de ozono es equivalente al volumen de gas (ml) multiplicado por la concentración de ozono (µg/NmL) (dosis = Volumen x Concentración). La dosis no está dada por kg de peso corporal, pero sí por respuesta dependiente de la dosis y la concentración se puede expresar bien en µg/NmL o como mg/NL de ozono[18]. Recomendamos seriamente la aplicación del sistema escalonado de dosificación, como el Dr. Bocci declaró, inicie con concentraciones bajas, y siga con bajas[19].

Estudios que implican el cálculo de la dosis de ozono basado en el 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 inmunológico está muy comprometida. Por ejemplo, en el cáncer, en ancianos y pacientes debilitados, etc.

b) Dosis medias: Son inmunomoduladoras y estimulan el Sistema Enzimático Antioxidante de Defensa. Estas son más útiles en enfermedades degenerativas crónicas tales como la diabetes, la aterosclerosis, la EPOC, síndrome de Parkinson, Alzheimer, y demencia senil.

c) Dosis altas: Tienen un efecto inhibidor sobre los mecanismos que se producen en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y el lupus. Se emplean especialmente en úlceras o heridas infectadas y son también utilizadas para preparar aceite ozonizado y agua.

Materiales a utilizar: Todos los materiales utilizados deben ser desechables y ozono resistentes: vidrio, sondas de silicona, catéteres y tubos de silicona, conexiones de Kynar o acero inoxidable 316, y jeringas siliconadas.

Tabla 1. Guía para las concentraciones de ozono / volumen, de acuerdo con las rutas más comunes de administración (Tabla 1A, Rutas Locales; Tabla 1B, Rutas Sistémicas)

Tabla 1 A. Rutas Locales

Rutas más comunes de administración: LOCALES					
Método	**O_3**	**Niveles**			**Observaciones**
		Alta	**Media**	**Baja**	
Auricular	C. (μg/NmL)	20	10	4	En aplicación dinámica: Lavado manual, muy lentamente, usando una jeringa siliconada de 50 ml durante 5 min.
	V. (mL)				
	Dosis (mg)				
Vesico-uretral	C. (μg/NmL)	20-25	15	10	Caudal dinámico, flujo caudal 0.1-0.2 L/min.
	V. (L)	1-2			
	Dosis (mg)	20-25 40-50	15-30	10-20	
	V. (mL)	200	150	100	
	Dosis (mg)	4.0-5.0	2.25	1.0	
Bolsas	C. (μg/NmL)	80-60	50-40	30-20	20-30 min. El área debe ser humedecida antes de ser tratada.
	V. (L)	Depende de la dimensión de la bolsa			
	Dosis (mg)	Depende del volumen de la bolsa			
Paravertebral	C. (μg/NmL)	20	15	10	Para detalles consultar referencias: ISCO3 (2014)[20] *Ozone in non-rheumatic locomotor system pathologies.*
	V. (mL)	5-20			
	Dosis (μg)	100-400	75-300	50-200	
Subcutánea	C. (μg/NmL)	10	8	5	Máximo 100 mL/sesión
	V. (mL)	1-2			
	Dosis (μg)	10-20	8-16	5-10	
Intra-articular	C. (μg/NmL)	15-20	10	5	Para detalles consultar referencia: ISCO3 (2014)[20] *Ozone in non-rheumatic locomotor system pathologies.*
	V. (ml)	1-2 mL (en pequeñas art.) / 5-20 otras			
	Dosis (μg)	15-20 30-40 75-100 300-400	10-20/ 50-200	5-10/ 25-100	

Nota: Ruta no recomenda: la inhalación (alto riesgo de toxicidad, véase el texto para más detalles).
Leyenda: C, concentración; V, volumen.

Tabla 1 B. Rutas Sistémicas

Rutas más comunes de administración: SISTÉMICAS					
Método	**O_3**	**Niveles**			**Observaciones**
		Alta	**Media**	**Baja**	
Autohemoterapia Mayor	C. (µg/NmL)	30-40	20-30	10-20	En algunos casos podría valorarse la aplicación hasta 60 µg/NmL que ha demostrado ser segura y con una mayor capacidad de inducción de citoquinas. Volume 50-100 sangre venosa mL.
	V. (mL)	50 - 100			
	Dosis (mg)	1.5-2.0 3.0-4.0	1.0-1.5 2.0-3.0	0.5-1.0 1.0-2.0	
Autohemoterapia Menor	C. (µg/NmL)	30-40	15-20	5-10	Se extraen 5 mL de sangre por vía intravenosa en una jeringa de 20 ml desechable (que contiene ya la misma cantidad de mezcla de ozono-oxígeno).
	V. (mL)	5			
	Dosis (µg)	150-200	75-100	25-50	
Vaginal	C. (µg/NmL)	30-35	20-25	10-15	Caudal dinámico, flujo caudal 0.1-0.2 L/min durante 10 minutos.
	V. (L)	1-2 Lt			
	Dosis (mg)	30-35 60-70	20-25 40-50	10-15 20-30	
Sauna*	C. (µg/NmL)	10	8	5	20-30 min, 10-15 con ozono, seguido de 10-15 min con vapor de agua/Temp. 40-45ºC
	V. (mL)	Depende del diseño y tipo de sauna			
Acupuntura / reflexologia	C. (µg/NmL)	30	20	10	
	V. (mL)	0.1-0.3			
	Dosis (µg)	3-9	2-6	1-3	
Insuflación rectal	C. (µg/NmL)	30-35	20-25	10-15	Concentraciones mayores de 40 µg/mL pueden dañar el enterocito. La única excepción es en caso de hemorragia aguda en colitis ulcerativa, comenzando con concentraciones altas de 60-70 µg/mL / y 50 mL Vol.) En cuanto el sangramiento pare, se disminuyen las concentraciones.
	V. (mL)	200	150	100	
	Dosis (mg)	6.0-7.0	3.0-3.75	1.0-1.5	

Nota: *Puede ser también utilizada para el efecto sistémico (por ejemplo, para facilitar la eliminación de metales pesados).
Rutas no recomendadas: endo-venosa directa (sin evidencia clínica disponible, alto riesgo de embolia).
Leyenda: C, concentración; V, volumen.

2. PRINCIPIOS BÁSICOS EN OZONOTERAPIA (O_{3X})

Los tres principios básicos que deben tenerse en cuenta antes de iniciar cualquier procedimiento ozono terapéutico son los siguientes:

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

b) **Escalonar la dosis:** En general, empezar siempre con dosis bajas e irlas incrementando lentamente,[14,19] excepto en úlceras o heridas infectadas, donde se procederá de forma inversa (empezar con concentraciones altas, e ir disminuyendo en función de la mejoría). Para detalles ver tabla 1. Concentraciones de ozono mayores no necesariamente son mejores, al igual que ocurre en medicina con todos los fármacos.

2.1 Contraindicaciones

La administración de ozono está contraindicada en:

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

*La prevalencia de la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) varía entre los grupos étnicos, con frecuencia es más baja en las Américas (3,4%), Europa (3,9%) y el Pacífico (2,9%) en comparación con el África subsahariana (7,5%), Oriente Medio (6,0%), y Asia (4,7%). [21] Se recomienda la prueba de G6PD antes de la terapia O3 para evitar complicaciones.

2.2 Interacciones con ozono

Durante el tratamiento con ozono, los suplementos antioxidantes se podrían usar (por ejemplo, la vitamina C y la vitamina E). Sin embargo, la presencia de estos compuestos en altas concentraciones en la sangre interfiere con la acción del ozono como agente oxidante y el buen curso de la terapia. En consecuencia, las vitaminas o antioxidantes orales, nunca deben ser administrados durante el tratamiento, pero sí antes o después de la terapia de ozono. El tiempo de supresión depende de la biodisponibilidad de cada antioxidante específico. Se recomienda que la terapia antioxidante intravenosa, tales como la vitamina C o glutatión administrarlo antes o después, pero no durante la terapia de ozono.

El ozono aumenta los efectos de los inhibidores de los ECA. El tratamiento con ozono en pacientes bajo terapia anticoagulante como Coumadin / heparina / debe hacerse bajo el control del INR. Los pacientes que reciben tratamiento con cobre o hierro no pueden recibir tratamiento con ozono. Efecto sinérgico con otras terapias oxidativas (UV, H2O2, etc.) se debe esperar. Efectos sinérgicos se pueden esperar en asociación con: la terapia con láser, magnetoterapia, acupuntura, diatermia y fisioterapia.

2.3 Efectos adversos

La mayoría de los efectos secundarios reportados podrían estar relacionados con Mala Praxis, técnica de administración, vía de administración, la concentración de ozono administrado, etc.

Grado de los efectos adversos reportados (AE) de acuerdo con el NIH (2010) criterion.[22]

2.3.1 Grado 1 Leve

(Asintomáticos o síntomas leves; sólo observaciones clínicas o de diagnóstico; intervención no indicada.)

- Algunos pacientes informaron de una breve y transitoria sensación de calor local y dolor leve durante la inyección de ozono[23].
- Hematoma en el sitio de la infiltración de ozono en una paciente[24].
- Cuatro pacientes reportaron la sensación de picazón en los labios y la lengua, al final de la sesión, 3 pacientes describieron náuseas y un mal sabor en la boca durante la re-infusión de sangre ozonizada y un paciente disnea, sufrido durante la administración de la terapia[25,26].
- Inicio de euforia después de la aplicación de ozono utilizando la oxigenación y la ozonización extracorpórea de la sangre en 15 pacientes tratados por lesiones cutáneas secundarias a ischaemia arterial[27].

2.3.2 Grado 2 Moderado

(Intervención local mínimamente invasiva o no; que limita las actividades autónomas de la vida diaria (AVD) de los pacientes afectados.)

- Síntomas incipientes de reducción de sensibilidad en los miembros inferiores de dos pacientes en el grupo tratado con ozono y corticoides que remitió en dos horas[28].
- Cinco pacientes informaron lumbalgia y dolor en las piernas después de la inyección de ozono que se resolvió espontáneamente; ocho pacientes mostraron irritación corneal leve y disnea reversible tras la administración de ozono[29].
- Cuando el ozono se administró por insuflación rectal, casos de hinchazón y estreñimiento fueron reportados[27].

2.3.3 Grado 3 Severo

(Médicamente significativa, grave, pero que no atenta de forma inmediata la vida; hospitalización prolongada; incapacitante; limitando las actividades autónomas de la vida diaria.)

- Ictus vertebrobasilar[30].
- Una hemorragia vitreorretiniana bilateral aguda[31].
- Un caso de irritación meníngea[32].
- Tres casos de hepatitis viral[34].

2.3.4 Grado 4

(Consecuencias peligrosas para la vida; indicación de una intervención urgente.)

Se informó un caso de embolia gaseosa en el plexo venoso peri-ganglionar que involucró la arteria vertebrobasilar que se manifiesta clínicamente como dolor local durante varios minutos y que desaparecen en unos cuantos días[34].

2.3.5 Grado 5 (Muerte relacionada con AE)

- Cuatro casos de muerte por embolia gaseosa después de la administración de ozono por inyección intravenosa directa[35,37].
- Un caso de muerte después de la aplicación de ozono por autohemoterapia mayor para tratar psoriasis[38].
- Un caso de muerte por septicemia fulminante después de la terapia de ozono en una hernia discal lumbar[39].

2.4 Toxicidad

El ozono no debe ser inhalado. El ozono no es tóxico cuando se usa en el rango de dosis adecuado (Tabla 1) y por profesionales capacitados con protocolos clínicos adecuados. Los casos fatales son el resultado de mala praxis. (Véase el Addendum B para las referencias sobre la toxicidad del ozono).

2.5 Dosis Pediátricas por insuflación rectal

Administración sistémica solo por vía rectal.

- Las concentraciones que se utilizan dependen del grado de estrés oxidativo del paciente y de la patología a tratar (Tabla 2A).
- El volumen a administrar depende de la edad del paciente.
- La sonda rectal se introducirá de 1-2 cm. del esfínter anal.

Tabla 2. Dosificaciones pediátricas por insuflación rectal

Tabla 2 A. De acuerdo con el estrés oxidativo

Semanas de tratamiento	**Concentración O_3 (μg/NmL)**		
	Estrés Oxidativo		
	Bajo	Moderado	Severo
Primera	20	15	10
Segunda	25	20	15
Tercera	30	25	20
Cuarta	35	30	25

Tabla 2 B. Volúmenes a administrar de acuerdo a 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

Cambiar las dosis cada cinco sesiones. Los ciclos de 15 a 20 sesiones se indican cada cuatro o cinco meses durante el primer año. Más tarde, el paciente será evaluado para determinar la frecuencia de los ciclos un segundo año.

3. RUTAS PRINCIPALES DE APLICACIÓN

El ozono médico puede aplicarse en forma local o parenteral. Las diversas vías de aplicación del ozono pueden usarse solas o en combinación, con objeto de ejercer un efecto sinérgico.

3.1 Rutas recomendadas de aplicación

Las vías de aplicación que se describen a continuación son seguras, probadas y son el resultado de muchos años de experiencia e investigación y más de 2.000 trabajos documentados. Consulte la **Biblioteca Internacional de ISCO3**[16].

Acogemos favorablemente el rango terapéutico indicado en las guías de la Asociación Rusa de Ozonoterapia, publicadas en su *"Manual de Ozonoterapia"* (2008)[40]; las *"Guías para el Uso del Ozono Médico"*, publicadas por la Asociación Médica Alemana para el Uso del Ozono en Prevención y Terapia (2009) [41]; las guías del Centro de Investigaciones del Ozono, dependencia científica del Centro Nacional de Investigaciones Científicas de Cuba, publicadas en su libro *"Ozono, Aspectos Básicos y Aplicaciones Clínicas"* (2008)[17]; el significativo aporte del Dr. Velio Bocci en su libro *"A new medical drug"* (2010)[42] y por último la *"Guía para el uso médico del ozono: Bases terapéuticas e indicaciones"* (2011) publicado por AEPROMO[43].

3.1.1 Autohemoterapia Mayor (AHTmayor)

El volumen de sangre que se usa varía entre 50 mL y 100 mL. Volúmenes mayores de 200 mL se deben evitar para prevenir cualquier riesgo en la estabilidad hemodinámica del paciente, especialmente en personas mayores o en pacientes debilitados o inestables.

Rangos de colección de sangre: 1.2 mL / kg a 1.3 mL / kg. Ejemplo: una persona de 85 kg;
1.2 · 85 = 102 mL de sangre a extraer.

Equipo de transfusión: envases de plástico, destinados a contener sangre, deben cumplir con la norma UNI EN ISO 15747: 2005 (Este es el reglamento de la Unión Europea). Todos los recipientes y dispositivos utilizados en O3x deben ser resistente al ozono y no deben desprender ftalatos debido a que estas partículas son tóxicas para el organismo. Por esa razón, es preferible usar vidrio para la AHTMayor. Las bolsas de plástico para AHTMayor deben ser resistente al ozono y certificadas para recogida de sangre por la UE o la FDA. Ninguna otra modificación para llevar a cabo la transfusión de sangre ozonizada puede ser admitida.

Las concentraciones de ozono para usos sistémicos van desde 10 μg/NmL a 40 μg/NmL, concentraciones de 70 μg/NmL - 80 μg/NmL y superiores se debe evitar debido al aumento del riesgo de hemólisis, la reducción de 2, 3 DPG y anti-oxidantes con la consiguiente incapacidad en la activación de células inmunocompetentes.

Anticoagulante: es más aconsejable utilizar ACD-A Anticoagulante Solución de Citrato Dextrosa A, USP (2,13% libre del ion de citrato), o citrato de sodio 3,8% 10 ml por 100 ml de sangre. La heparina no es aconsejable, ya que puede inducir trombocitopenia[44] y agregación plaquetaria[45]. El Citrato de Sodio quela el calcio. La cantidad de ACD-A a usar oscila entre 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 dan en ciclos que varían entre 15 y 20 sesiones. Desde el punto de vista clínico, la mejora de un paciente se produce entre la quinta

y la décima sesión y se considera que después de la duodécima sesión el mecanismo de defensa antioxidante ya se ha activado. El tratamiento se da todos los días, de lunes a viernes. También podría ser administrado dos a tres veces a la semana. Los ciclos pueden repetirse cada 5-6 meses.

3.1.2 Autohemoterapia Menor (AHTmenor)

AHTmenor es una terapia estimulante del sistema inmunológico, comparable a una *"auto-vacuna"*.

Indicaciones: en la psoriasis, dermatitis, eczema, acné vulgaris, alergias y furunculosis, como un adyuvante en el cáncer o en las patologías crónicas debilitantes.

Método: Se extraen 5 mL de sangre en una jeringa desechable de 20 ml previamente cargada de la misma cantidad de la mezcla de ozono-oxígeno (5 mL). Agitar intensamente durante 30 segundos e inyectar lentamente inyecte por vía intramuscular.

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

3.1.3 Intramuscular, paravertebral e inyección intraarticular

Para más detalles consultar: ISCO3 (2014). *Ozone in non-rheumatic locomotor system pathologies*[20].

3.1.4 Inyección intramuscular paravertebral

La infiltración paravertebral clásica se lleva a cabo mediante la localización de la parte superior de la apófisis espinosa, a 1,5 cm de la misma. La distribución de las agujas será siempre bilateral y la inyección de la columna cervical y dorsal será con 5 ml de ozono a (10-20) μg/NmL con una aguja de (0,8 x 40) mm.

Para la infiltración de la columna lumbar esta se hace a 2,0 cm desde la apófisis espinosa, y 10 ml a la misma concentración. La distribución de las agujas es siempre bilateral, lateral o 2 cm por encima y 2 cm por debajo de la hernia.

Profundidad de 2 a 4 cm en función de la constitución del paciente y/o la localización a tratar (menor en pacientes delgados y en región dorsal, mayor en pacientes obesos y región lumbar).

Anestesia local: (1 mL procaine o 1 mL lidocaine) intra-muscular, es opcional. Reduce el dolor causado por la infiltración de ozono.

El tratamiento se realiza dos veces por semana las dos primeras semanas y, una vez obtenida la mejoría clínica, se espacian los tratamientos a una vez por semana por cuatro a seis semanas y posteriormente una sesión cada 15 días hasta completar un ciclo de 20 sesiones, que pueden ser acortados en caso de desaparición de la sintomatología.

Los calibres de aguja recomendados para este procedimiento son (0.4 x 40) mm 30 G (0.3 mm) x 1½ (40 mm). En algunos casos y en manos expertas se podrán utilizar agujas más largas.

Es importante que el médico explore adecuadamente la musculatura de la región lumbosacra y las articulaciones sacro iliacas para detectar una posible inflamación o "puntos gatillo" en esa zona, sobre todo en pacientes con discartrosis que no responden adecuadamente a las infiltraciones paravertebrales. Si estos puntos son detectados deben ser infiltrados.

Concentración: (10-20) μg/NmL.

Volumen: (5-10) mL.

Dosis: (50-400) mg.

3.1.5 Hernias

Inyección paravertebral profunda

Para esta inyección es necesario utilizar una aguja más larga, 0,4 mm o 0,5 mm x 90 mm aguja espinal para inyectar sobre la lámina, cerca del foramen, o alrededor de la articulación facetaria.
Hernias cervical/dorsal: concentración (10-20) µg/NmL, volumen (3-5) ml.
Hernia lumbar: concentración: (10-20) µg/NmL, volumen (7-10) ml.

3.1.6 Tratamiento Intradiscal

En general se hace sólo una infiltración intradiscal. Esta se debe realizar bajo arco radiológico móvil o control fluoroscópico o CT. 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 se usa un volumen de (5 -10) mL de la mezcla oxígeno - ozono a una concentración de (25-35) µg/NmL[46,47].
Todos los modelos animales han demostrado rotura del anillo secundario a concentraciones de 50 µg/NmL o más, por lo que es recomendable no utilizar concentraciones mayores de 40µg/mL[48].
La aguja que se utiliza es Chiba 22 G (0,7 x 203) mm.

Para discólisis cervical se usan (2- 3) mL de ozono a una concentración de (25-35) µg/NmL[46,47].
La aguja que se utiliza es Chiba 25 G x 3 1/2 (0,5 x 90) mm.
La discolisis con ozono, aunque es eficaz después de un solo tratamiento, requiere infraestructura específica (bajo control radiológico), un anestesista y personal con experiencia en la ejecución de la técnica.
A pesar del hecho de que la técnica paravertebral requiere más sesiones, es igualmente eficaz y tiene un nivel mínimo de riesgo.

3.1.7 Infiltración del hiato sacral / infiltración peridural transluminal

La infiltración se lleva a cabo en el espacio peridural dos veces por semana, con previa identificación del espacio peridural por guía ecografía. Se utiliza una mezcla de oxígeno-ozono en un volumen de (10 -20) mL a una concentración de (10-20) µg/NmL.

El método peridural translaminal o por vía del hiato sacro constituye una alternativa a considerar en el tratamiento de la hernia discal con ozonoterapia, a pesar de constituir un método indirecto en relación al método intradiscal ya que:

- En el mismo el operador no se expone al riesgo de someterse a radiaciones así como tampoco el paciente.
- Al ser depositado el gas en el espacio peridural a nivel de la zona de conflicto disco-radicular, el mismo actúa sobre el disco y sobre la raíz dañada.
- Es de fácil realización, no provocando daño neurológico e incorporando al paciente a su vida habitual en poco tiempo.
- Requiere de pocos recursos materiales, así como equipamiento lo que lo convierte en un método menos costoso y efectivo.
- Requiere de un menor número de sesiones con respecto al método paravertebral como método indirecto.
- Es de gran utilidad en presencia de hernias discales múltiples.
- Frecuencia de éxito por encima de un 70%.
- Tiempo en recuperación mínimo.

- Puede ser realizado en pacientes con enfermedades asociadas importantes.

En cualquier caso, las tres técnicas comentadas requieren de estrictas medidas de asepsia y esterilidad, y de un consentimiento informado por escrito.

3.1.8 Infiltración intraforaminal

Rangos de concentración: 10-20 µgN/mL.
El enfoque intraforaminal para la **inyección cervical** requiere de 5 mL de volumen de ozono y una aguja de 25G x 3½ (0,5 x 90 mm).
La inyección **intraforaminal lumbar** requiere de 7-10 mL y una aguja Chiba 22G x 11 (0,7 x 203 mm) de la aguja lumbar se puede utilizar.

3.1.9 Tratamiento intraarticular

Concentración: (02/10/20) µg/NmL.
Volumen en función del tamaño de la articulación: Dedos: (1-2) mL, resto: (5- 20) mL.

3.1.10 Técnica del guante (técnica enfisema subcutánea)

Infiltración subcutánea de manos: volumen de (10-40) mL de mezcla de oxígeno-ozono a (5-20) µg/NmL de concentración, con una aguja de 30 G (0,3 mm). Esta infiltración es eficiente en el tratamiento del dolor neuropático y en la osteoartritis.

3.1.11 Bolsa de Ozono

Concentraciones de 60 - 40 - 30 - 20 µg/NmL, según el estadio y evolución de la lesión, durante 20 a 30 minutos. 60-70 µg/NmL puede ser usada solamente en infecciones purulentas. Una vez controlada la infección y que aparezca el tejido de granulación sano, se procede a reducir la concentración y espaciar las sesiones para favorecer la cicatrización.

Nota: es absolutamente necesario humedecer el área y extraer todo el aire de la bolsa con sistema de vacuum antes de insuflar el gas dentro de la bolsa. Una vez terminado el procedimiento, succionar todo el ozono de la bolsa antes de retirarla.

3.1.12 Aplicación subcutánea

Esta aplicación se utiliza para fines cosméticos en celulitis. En este caso particular, nunca utilice un volumen mayor de 200 mL por sesión. Las inyecciones se hacen a una distancia de (5-10) cm en el pliegue de la piel con un volumen de (2-3) mL por punto.

Concentración de 15 µg/NmL a 20 µg/NmL con una aguja de 27 G (0,3 mm).
Ciclos de 15 a 20 sesiones, dos veces a la semana.

Estos resultados son mejores si se asocian con la insuflación rectal ozono o con la AHTMayor aplicándola dos veces por semana.

3.1.13 Ventosa con ozono

Se usan concentraciones que van de 15 µg/NmL a 60 µg/NmL con una variación en la duración del tratamiento entre 5 a 20 min.

El uso de ventosa requiere de la aspiración necesaria para eliminar el aire y el ozono desde la campana. El vacío aumenta el flujo sanguíneo y el ozono puede reaccionar mejor.

3.1.14 La insuflación de fístulas

Siempre habrá que asegurarse primero de que no existe comunicación con la vía respiratoria. Habrá que tener en cuenta el posible acúmulo de gas en una cavidad cerrada, tabicada o quística para evitar aumentos de presión peligrosos o dolorosos, por ejemplo en fístulas cutáneas, perianales, y quirúrgicas.

Lavar la fístula con agua ozonizada previo a la insuflación del gas.

Tiempo de insuflación: 5 min a 20 min.
Concentración: (10-80) µg/NmL.

3.1.15 Oftalmológica

En los casos oftalmológicos (queratitis, úlceras corneales, conjuntivitis y quemaduras oculares), se utiliza un accesorio especial de vidrio adaptado al contorno del ojo. Debido a la sensación de ardor por la aplicación tópica de ozono en forma de gas o en forma de aceite ozonizado, se recomienda el uso de colirio anestésico antes de la aplicación del gas.

La concentración de ozono está entre (20 - 30) µg/NmL.

Tiempo de aplicación del ozono, 5 min, dos a tres sesiones por semana, combinado con la aplicación sub-conjuntival a una concentración de 35 µg/NmL.

Aceite ozonizado: (1- 2) mL a (200-400) IP.

El aceite ozonizado, debido a sus propiedades bactericidas y virucidas, es recomendable su aplicación en forma de gotas para los ojos de cuatro o cinco veces al día después de la anestesia tópica por el ardor ocular que se produce al aplicar el gas ozono.

3.1.16 Insuflación Vaginal

Se utilizan concentraciones de ozono a 20-30 µg/Nml con un volumen entre 1000-2000 mL a una velocidad de flujo continuo de 0,1 a 0,2 L/min durante 10 min, previo lavado vaginal con agua ozonizada bidestilada. Para esta aplicación es necesario el uso de un dispositivo especial para la administración de ozono a flujo continuo, para así garantizar la distribución homogénea del gas en los pliegues de la vagina, además es necesario que este dispositivo esté dotado de un destructor de ozono. De esta forma se trabaja bajo seguridad tanto para la paciente como para el médico.

3.1.17 Insuflación Vesico Uretral

Se insuflan entre 50 y 100 ml de ozono hasta la vejiga o uretra, según sea el caso a tratar. Las concentraciones recomendadas son entre 10-15-20 y 25 µg/ml (ir subiendo paulatinamente). Se puede combinar el tratamiento con irrigación previa de agua ozonificada.

Se insuflan entre 50 y 100 ml de ozono hasta la vejiga o uretra, según sea el caso a tratar. Las concentraciones recomendadas son entre 10-15-20 y 25 µg/ml (ir subiendo paulatinamente). Se puede combinar el tratamiento con irrigación previa de agua ozonificada.

3.1.18 Vía ótica

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

Para insuflación, usar una jeringa o un dispositivo auricular especial dotado de un destructor de ozono o realizar la insuflación ótica con un estetoscopio modificado con tubos de silicona, conec-

tado entre ellos con una "Y" y conector de cierre luer lock de Kynar para montar la jeringa llena de ozono, así se administra de forma manual y lentamente, por lo que el ozono puede ser absorbido por el canal auditivo y la membrana timpánica. Si se produjera una fuga mínima de ozono, la administración se debe hacer mucho más lentamente. No es necesario conectar este dispositivo directamente al generador de ozono.

Concentración: (10-25) µg/NmL.

Tiempo de aplicación: 5 min.

Indicaciones: otitis, dermatitis del conducto auditivo externo, sinusitis y problemas circulatorios de la cabeza y el cuello.

3.1.19 Vía intratonsilar

Es una vía segura para pacientes mayores de 12 años, bajo condición que puedan colaborar activamente cuando se les indique que contengan la respiración (apnea) mientras se realiza la inyección del ozono médico. Las concentraciones son de (10-20) µg/ml con un volumen de 2.5 mL por punto a infiltrar en el pilar anterior y posterior de ambas amígdalas. Se requieren de cuatro a cinco sesiones.

En caso de pólipos nasales, infiltrar directamente en el pólipo un volumen de 2.0 mL a una concentración de 50 µgN /mL. [49] Inhalación[50] sólo se realiza en un estado de hidrosol de aceite ozonizado utilizando un generador de ultrasonidos de hidrosol de ozónidos, que forman partículas de alrededor de 5µm (terpenos). Nunca inhale el ozono.

3.1.20 Microdosis de ozono en puntos gatillo y de acupuntura

Por regla general, los puntos gatillo se encuentran en los músculos y son a menudo profundos, por lo que la aplicación tiene que ser intramuscular y el volumen puede estar entre (5-10) mL dependiendo del lugar anatómico, y si la concentración es de entre (10-20)µg/NmL. Para los puntos de acupuntura o zonas de reflexología, la aplicación es intradérmica y fluctúa entre 0.1 a 0.3 mL y hasta 1 mL (máximo) de la mezcla de gas de O2 / O3 a concentraciones por debajo de 20 µg/NmL.

3.1.21 Aplicación tópica de agua, aceite y cremas ozonizadas

El agua y el aceite ozonizado se aplican sobre úlceras, lesiones traumáticas, úlceras sucias tórpidas crónicas, úlceras por presión, quemaduras, lesiones herpéticas, infecciones por hongos, picaduras de insectos, en las infecciones dentales, como limpiador de cavidad quirúrgica y en varias lesiones infectadas a diferentes concentraciones: alta, media y baja, dependiendo de lo que se pretende lograr (desinfectar, regenerar) y del tipo de tejido (Tabla 3).

La preparación de agua ozonizada se lleva a cabo mediante el uso de un cilindro de vidrio, lleno con alrededor de ¾ de agua bi-destilada a través del cual la mezcla de gas tiene que estar burbujeado continuamente por lo menos de 5-10 min para alcanzar la saturación. El ozono no utilizado fluye a través de un tubo de silicona a un destructor y se convierte en oxígeno. (Tabla 3A).

El estudio de las propiedades físico-químicas de los aceites vegetales ozonizados tiene gran importancia para su caracterización e identificación. Para determinar la calidad de los productos ozonizados se llevan a cabo normalmente métodos analíticos de peróxido, de valores de acidez y yodo, de la densidad relativa y viscosidad. El índice de peróxidos representa la cantidad de peróxido expresada en miliequivalentes de oxígeno activo contenidos en una muestra de 1.000 g (mEq/kg). Este índice se utilizará para el criterio de dosis (Tabla 3 B).

Desde que la difusión de vapor de aceite en las tuberías de alta tensión es inevitable, la ozonización de aceites nunca debe ser ejecutada en un generador médico. De lo contrario, el resultado sería la producción de varias sustancias tóxicas con el peligro de explosión. El método recomendado para ensayar valores de peróxido es como se describe en la Farmacopea Europea[8] modificado por Zanardi et al. (2008)[5].[1]

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

Tabla 3 A. Especificaciones generales para preparar agua ozonizada

<table>
<tr><th colspan="6">O_3 en agua bidestilada</th></tr>
<tr><th rowspan="2">Método</th><th rowspan="2">Especificaciones</th><th colspan="3">Niveles</th><th rowspan="2">Observaciones</th></tr>
<tr><th>Alta</th><th>Media</th><th>Baja</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Ozono/agua
1. Para tratamiento local es esencial el uso de concentraciones altas.
2. Para ingestión, se usan dosis bajas.</td><td>O_3 C. (µg/NmL)</td><td>100-80</td><td>60-40</td><td>20-10</td><td rowspan="14">La concentración final de ozono en el agua (agua bidestilada) por lo general corresponde a un cuarto (25%) de la concentración de burbujas O3 a 20 ° C. Tiempo estimado de burbujeo (5-10) min a flujo 3L/h. Estos parámetros son variables, dependiendo del caudal de O3 y del tipo de dispositivo para burbujear.</td></tr>
<tr><td>V. H_2O (mL)</td><td colspan="3">V. del agua depende del área a tratar (vea los ejemplos prácticos de abajo)</td></tr>
<tr><td>Final O_3 C. (µg/NmL)</td><td>25-20</td><td>15-10</td><td>5-2,5</td></tr>
<tr><td rowspan="13">Ozono / agua (Ejemplos prácticos)

1) Para uso externo

2) Ingestión</td><td colspan="2">O_3 Concentración (µg/NmL)</td><td>100</td></tr>
<tr><td colspan="2">Volumen de agua bidestilada (H_2O (mL)</td><td>500</td></tr>
<tr><td colspan="2">Tiempo de burbujeo (min)</td><td>10</td></tr>
<tr><td colspan="2">Final O_3 C. (µg/NmL)</td><td>25</td></tr>
<tr><td>Ejem. de aplicaciones:</td><td colspan="2">Úlceras, heridas</td></tr>
<tr><td colspan="2">O_3 Concentración (µg/NmL)</td><td>10</td></tr>
<tr><td colspan="2">Volumen de agua bidestilada H_2O (mL)</td><td>250</td></tr>
<tr><td colspan="2">Tiempo de burbujeo (min)</td><td>5</td></tr>
<tr><td colspan="2">Final O_3 C. (µg/NmL)</td><td>2,5</td></tr>
<tr><td>Ejem. de aplicaciones</td><td colspan="2">Úlcera gástrica</td></tr>
</table>

Nota: El agua ozonizada debe mantenerse en una botella de vidrio herméticamente cerrada con un tapón de silicona o teflón, en el refrigerador. Si se mantiene a 5°C, la concentración de ozono se reduce a la mitad en 110 h, pero a 20°C, la vida media del ozono es solamente de 9 h.[42]

Leyenda: Cg, concentración de ozono; Cw, concentración de ozono en agua; V, volumen.

Tabla 3 B. Ejemplo de ajustar la concentración a 60 μg/NmL y la tasa flujo 3 L/h.

Tiempo de ozonización (min)	Concentración de ozono en aguar (mg/L). A 20 °C, 500 mL de agua bidestilada
2	13
5	32
8	61
10	54
15	97
20	129
30	194

Tabla 3 C. Especificaciones del aceite ozonizado

Aceite Ozonizado					
Método	**Especificaciones**	**Niveles**			**Observaciones**
		Alto	**Medio**	**Bajo**	
Aceite Ozonizado (tratamiento local)	PV (mEq/kg)	800-1200	600-400	400-200	Método recomendado para ensayar los valores de peróxido en el método que se describe en la Farmacopea Europea,[8] modificado por Zanardi *et al.* (2008).[51]

Indicaciones

1. 400 IP: para la administración oral en post-cirugía 52 y enfermedades del tracto intestinal como el Helicobacter Pylori. En revitalización facial, rosácea, acné y estimulación de la granulación.
2. 600 IP: para la mucosa vaginal (vulvovaginitis), rectal (hemorroides), nasal, úlceras tróficas en fase de epitelización, cuidado del cuero cabelludo y la piel.
3. 400-600 IP: en heridas, úlceras y quemaduras menores en clara y franca granulación.
4. 800-1200 IP: en heridas gravemente infectadas, úlceras, gingivitis, alveolitis, herpes simple, herpes zoster.

Nota: Algunas formulaciones comerciales incluyen agentes que aumentan y mejoran la penetración en la piel y son apropiados para la piel intacta, ilesa: en psoriasis, enfermedades virales, infecciones por hongos, onnicomicosis, furunculosis, abcesos.

Los aceites deben mantenerse en vidrio oscuro, embotellado y bajo refrigeración a 4°C. Los rangos de dosis basados en el índice de peróxido, son indicativos y se basan en un resumen de los actuales estudios disponibles[53]. La falta de control de calidad de los valores de peróxido induce a sesgos en los actuales estudios disponibles, por ejemplo:

1) Aceite de girasol ozonizado (valor de peróxido de 75 mEq / kg - 100 mEq/kg) reduce los síntomas relacionados con quemaduras en la piel, y es eficaz en la prevención post-lesional de la hiper-pigmentación[54].
2) La aplicación tópica de aceite de sésamo ozonizado para la curación de heridas cutáneas aguda en ratones, indican que tanto dosis bajas (<1 000 mEq / kg) como dosis altas (> 3.000 mEq / kg), se expresan en términos de índice de peróxidos, retrasan la cicatrización de heridas cutáneas.

Concentraciones "Medias" (alrededor de 1.500 mEq / kg) tienen un efecto más beneficioso en el ratio de aceleración de cierre de la herida[55].

Leyenda: PV, valores de peróxidos.

3.1.22 Solución Salina Ozonizada

Las escuelas rusas y ucranianas utilizan la solución salina ozonizada (OSS) como otra forma de aplicación sistémica del ozono, su práctica está bien extendida principalmente en estos dos países[40,56]. Su eficacia está respaldada por los resultados de un gran número de investigaciones científicas y estudios presentados en los ocho encuentros científicos que tuvieron lugar en Rusia entre los años 1992-2014[57].

Un equipo de investigadores dirigido por el Prof. S. Razumovsky, uno de los más importantes expertos del mundo sobre la química del ozono, descubrió, a través de una investigación dirigida los procesos de descomposición del ozono en medios acuosos. Descubrió que la descomposición del ozono en la solución acuosa de NaCl no se acompaña de formación de productos diferentes del oxígeno, y que no se observaron cantidades apreciables de hipocloritos y cloratos en particular. Esto es significativo para las aplicaciones médicas de la solución isotónica ozonizada[58].

En el Centro de Investigación Científica de la Academia de Medicina de Nizhny Novgorod, los científicos rusos, bajo la dirección del académico, A. Korolev, desarrollaron con gran éxito el método de solución salina ozonizada en octubre de 1977. En abril de 1979, por primera vez en el mundo, una solución cardiopléjica ozonizada se le administró en el sistema coronario a un paciente con lesión cardiaca congénita. En noviembre de 1986, se llevó a cabo la primera ozonización sanguínea extracorpórea durante la colocación de una válvula mitral protésica.

La Solución Salina Ozonizada se puede preparar por tres métodos:

- **Primer método:** El de las tres agujas: Requiere burbujeo constante de ozono para garantizar que la solución se mantenga saturada y mantenga la concentración del gas ozono en la solución.
- **Segundo método:** El de dos agujas: La solución se satura durante 10 min y requiere transfusión rápida debido a la disminución de la concentración a medida que el tiempo corre.
- **Tercer método:** Es una combinación de los dos métodos de dos y tres agujas. En este caso, el método usa dos agujas seguido de burbujeo constante de ozono en un tanque especial. La concentración de ozono en solución salina es estable. Para esto es necesario un equipo especial.

Dosis recomendada de ozono:

La ozonización se lleva a cabo a concentraciones muy bajas de ozono, que se calculan en función del peso del paciente.
Dosis bajas: 1 µg/Kg.
Dosis media: 2 µg/Kg.
Dosis altas: 5 µg/Kg.

Cálculo de la concentración del gas para preparar la solución salina:
(Tener en cuenta que la concentración de ozono disuelto es el 25% de la concentración de gas ozono)

Fórmula de cálculo de dosis:
Dosis (mg) = Concentración de ozono (µg/mL) * Volumen (mL) de solución salina

Ejemplo: Peso del paciente = 80 Kg; Volumen de solución salina= 200 mL.

Dosis bajas: 1 µg/Kg * 80 Kg = 80 µg

80 = concentración de ozono * 25% * 200
Concentración del gas disuelto en la solución = 0.4 µg/mL
Concentración de ozono a marcar desde el generador = 1.6 µg/NmL

Dosis media: 2 µg/Kg * 80 Kg = 160 µg
160 = concentración del gas ozono * 25% * 200
Concentración disuelta de ozono en la solución= 0.8 µg/mL
Concentración de ozono= 3.2 µg/NmL

Dosis altas: 5 µg/Kg * 80 Kg = 400 µg
400 = concentración del gas ozono * 25% * 200
Concentración de ozono disuelto en la solución= 2 µg/mL
Concentración de ozono= 8 µg/NmL

El límite superior de la concentración de ozono en la solución salina ozonizada es 2 µg/L; superior a este límite es peligroso y puede causar flebitis. Los casos excepcionales son la sepsis severa y las infecciones virales severas. En tales casos, las concentraciones pueden incrementarse hasta 8 µg/L.

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

Dosis bajas (0,4 µg/mL) se utilizan para estimular el sistema inmunológico en enfermedades del sistema cardiovascular, en obstetricia, para evitar la toxicicosis del primer trimestre del embarazo y la hipoxia fetal en el tercer trimestre.

Dosis media (0,8 µg/mL) se utilizan para la desintoxicación en endo-toxemia y enfermedades inflamatorias crónicas de diferente etiología.

Dosis altas (2 µg/mL) son usadas para el tratamiento de enfermedades infecciosas, como también en enfermedades de la piel y quemados.

3.1.23 Ozonización extracorpórea de la sangre (EBOO)

Este método se utiliza en Rusia, Ucrania, Italia, y en algunos países de América Latina, sobre todo para el tratamiento de la enfermedad vascular periférica severa, enfermedad coronaria, embolismo de colesterol, dislipidemia severa, enfermedad de Madelung, sordera de origen vascular, fascitis necrotizante, infección resistente a los antibióticos, septicemia, apoplejía isquémica, insuficiencia cardíaca crónica y hepatitis viral C.

El método EBOO es una variante avanzada de la Autohemoterapia (AHTmayor) que amplifica los beneficios terapéuticos reportados de la AHTmayor tratando un mayor volumen de sangre (4L/h) a una concentración de ozono más baja (<1µg/NmL).

El procedimiento EBOO representa una oxigenación y ozonización de la sangre simultánea, que transfiere de un sistema venoso del paciente a un dispositivo de intercambio de gases (GED), y luego desde GED al otro sistema venoso del paciente. Existen dos procedimientos básicos para la EBOO.

El primer método se basa en un GED de microporos resistente al ozono, de fibras huecas microporosas de polipropileno con un diámetro exterior de 200 µm, un espesor de 50 µm y un área de superficie de la membrana de 0,22 m. La concentración de la mezcla de ozono-oxígeno 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 ozono oxígeno rodea los canales desde el exterior.

El segundo método se basa en el uso de un rotor y un film GED (que consiste en una botella de vidrio que gira horizontalmente y un corcho inmóvil con tres tomas de polipropileno resistentes al ozono). Si el procedimiento dura más de una hora, es necesario introducir al paciente una dosis extra de heparina (1 mL, 5000 UI) en una hora. El procedimiento se completa con el desplazamiento de la sangre de las líneas y del GED con solución salina y la retirada de las cánulas intravenosas.

Nota: Dializadores modernos utilizados para hemodiálisis están hechos de polisulfona, Cuprophan y otros materiales no resistentes al ozono. El uso de tales dispositivos para la EBOO provocan un riesgo elevado de producción de productos indeseables (tóxicos) que van a la sangre del paciente. Estos no son aptos para la EBOO[59,62].

3.1.24 Insuflación rectal

La insuflación rectal de ozono es una ruta sistémica. El gas se disuelve rápidamente en el contenido luminal del intestino, en donde mucoproteínas y otros productos de secreción con actividad antioxidante reaccionan fácilmente con el ozono para producir especies reactivas de oxígeno (ROS) y productos de peroxidación de lípidos.

Estos compuestos penetran en la mucosa muscular y entran en la circulación de venosa y capilares linfáticos[63].

Esta técnica no invasiva puede utilizarse sin riesgo en pacientes pediátricos y ancianos y en pacientes con acceso de venas difíciles para hacer la Autohemoterapia Mayor. Generalmente, esto se tolera bien y permite usar dosis escalonadas similares a las utilizadas en la Autohemoterapia Mayor.

En las enfermedades crónicas, las dosis adecuadas de ozono médico producen una tolerancia temporal al estrés oxidativo, por lo que los pacientes requieren ciclos repetidos de ozonoterapia (ciclo de 20 sesiones, diarias). Se recomienda aumentar la dosis en cada ciclo consecutivo que se realice. Estos se repiten en un intervalo de 3 a 4 meses en el primer año. Si hay más de seis meses entre cada ciclo, las dosis deben ser las mismos que en el primer ciclo. Resultados beneficiosos se reportan después de la dosificación rectal (baja, media y media alta). Las dosis altas sólo se utilizan después de dos ciclos de terapia de ozono con un intervalo de tres meses cada uno.

El rango de dosis es de 10 a 30 μg/NmL.
El rango de volumen es de 100 - 200 mL.
Concentraciones superiores a 40 μg/NmL pueden dañar el enterocito.

3.2 Rutas de aplicación no recomendadas por no ser seguras

3.2.1 inyección intravenosa directa de ozono

Enfáticamente se desaconseja su aplicación debido al riesgo de embolia gaseosa que puede producir, aún en el caso de utilización de bomba de infusión lenta con volúmenes de 20 ml. Las complicaciones de embolia van desde una simple sensación de burbujeo axilar, a la tos, a la sensación de peso retroesternal, a los vértigos, a las alteraciones de visión (ambioplía), a crisis hipotensiva, a signos de isquemia cerebral (paresis de los miembros) y muerte.

Es importante tener en cuenta que cinco pacientes murieron como consecuencia de una embolia gaseosa después de la administración de ozono por inyección intravenosa directa[35,57].

Se debe tener en cuenta que la solubilidad del oxígeno a 37°C es de sólo 0,23 mL por 100 mL de agua plasmática, y por lo tanto, el plasma venoso no puede disolver el oxígeno con suficiente rapidez, dando lugar a la formación de una embolia gaseosa. Por otra parte, no hay justificación para poner al paciente y la terapia en riesgo cuando hay otros métodos que son seguros, que han sido probados y son eficaces, tales como: la autohemoterapia mayor, autohemoterapia menor y la insuflación rectal.

Algunos ozonoterapeutas afirman la efectividad del ozono por vía intravenosa directa, pero no existen ensayos preclínicos o clínicos, ni publicaciones revisadas por pares que apoyen dichas aseveraciones.

3.2.2 Inyección intra-arterial

Su aplicación está totalmente desaconsejada, debido al riesgo de embolia gaseosa.

3.3 Vía de administración prohibida

Vía de inhalación

Al ser el ozono altamente tóxico, la vía de inhalación está absolutamente prohibida. Las características anatómicas y bioquímicas del pulmón hacen que sean extremadamente sensibles al daño oxidativo por el ozono.

3.4 Rutas de administración que no han recibido total consenso

3.4.1 inyección intra-articular de agua ozonizada

Este método (practicado esencialmente en China) implica inyecciones en las articulaciones con agua ozonizada a 22 μg/mL. La validez del procedimiento tiene que ser demostrado por estudios clínicos.

3.4.2 Intra peritoneal

Esta ruta se encuentra todavía en fase experimental en animales - a los que diversas líneas de células tumorales les han sido implantadas - los resultados muestran que el ozono es más citotóxico para las células tumorales que muchos de los citostáticos utilizados y sin los efectos adversos de la quimioterapia. La investigación en este asunto ha sido llevado a cabo esencialmente en el laboratorio de Medicina Animal de la Philipps-Universität de Marburg (Alemania) por el que era su Médico Veterinario profesor Siegfried Schulz[64,65].

Se exhorta a que las investigaciones en animales se continuen llevando a cabo. Los estudios experimentales para el tratamiento de cáncer usando esta forma de administración en seres humanos no han dado datos convincentes hasta ahora.

Sin embargo, el lavado de la cavidad abdominal intra-operatoria en la peritonitis con solución salina ozonizada (5-10) L a una concentración de (4-6) μg/mL durante 20 min con la colocación de un tubo de silicona como drenaje para lavados posteriores, se ha utilizado en humanos con éxito[43].

3.5 Requisitos esenciales

Las vías de aplicación descritas requieren de personal capacitado técnicamente para realizar cualquier procedimiento, también de un consentimiento informado por escrito, seguido de estrictas medidas de asepsia y esterilidad.

Como en cualquier otra práctica médica, en ozonoterapia todo el material que entre en contacto con tejido o fluidos del paciente debe ser desechable de un solo uso, o en su caso esterilizado (ej. material quirúrgico), y antes de la administración del ozono este deberá pasar un filtro estéril antimicrobiano < de 20 μm.

Los generadores utilizados deben estar en línea con las recomendaciones del ISCO3[7].

Los profesionales deben asistir a cursos de formación de postgrado, que incluyen contenidos básicos definidos por ISCO3[66].

4. PATOLOGÍAS MÁS APROPIADAS PARA SER TRATADAS CON LA OZONOTERAPIA

Las enfermedades sensibles al tratamiento con ozono se pueden clasificar en tres categorías, dependiendo del grado de éxito terapéutico demostrado que se alcanza y según la medicina basada en la evidencia (MBE). La calidad de la evidencia se evaluó en base al tipo de la fuente (de meta-análisis y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados), así como otros factores como la validez estadística, relevancia clínica, vigencia y la revisión por pares.

Los niveles de evidencia fueron adaptados de: 1) los que utiliza la Preventive Services Task Force de Estados Unidos y el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford. Niveles de evidencia de la ozonoterapia seleccionados se clasificaron en:[67,68]

Nivel A: La buena evidencia científica sugiere que los beneficios clínicos del ozono superan sustancialmente los potenciales riesgos del mismo. Todo esto basado en las revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios de cohortes o revisiones sistemáticas con la homogeneidad de los estudios de casos y controles.

Nivel B: Al menos, la justa evidencia científica sugiere, que los beneficios clínicos del ozono superan los riesgos potenciales. Sobre la base de los ensayos individuales controlados aleatorizados (con un intervalo de confianza estrecho), estudios de cohortes o de casos y controles.

Nivel C. Al menos la justa evidencia científica sugiere que hay beneficios clínicos proporcionados por el ozono, pero el balance entre los beneficios y los riesgos son demasiado estrechos. Sobre la base de las opiniones de expertos sin valoraciones críticas explícitas, informes de casos, o con base en la fisiología, investigación de laboratorio o "principios iniciales", o la epidemiología descriptiva.

4.1 Enfermedades de categoría A

Enfermedades de la columna vertebral (hernia de disco, espondilolisis, etc.)[69-72]. Para más detalles ver: ISCO3 (2014). *Ozone in non-rheumatic locomotor system pathologies*[20].

4.2 Enfermedades de categoría B

Entre ellas se encuentran:

a) Enfermedades ortopédicas y osteoartrosis localizada.
b) Trastornos dolorosos del tejido blando musculo-esquelético.
c) Condromalacia rotuliana, gonartrosis.
d) Tendinosis y Tendinopatías (codo de tenista, la rodilla de saltador, hombro doloroso y tendinopatía del manguito rotador).
e) Tenosinovitis de Quervain.
f) Síndrome del túnel carpiano.
g) Diabetes Mellitus y pie diabético.
h) Síndrome de fatiga crónica y fibromialgia.
i) Pérdida súbita neurosensorial y audición[73]. Enfermedad de Menière.
j) Enfermedades isquémicas avanzadas. Enfremedad Vascular Periférica.
k) Degeneración macular relacionada con la edad (forma atrófica).
l) Odontología relacionada con lesiones cariogénicas primarias, particularmente en niños.
g) Estomatología por infecciones crónicas y recurrentes en la cavidad oral. Caries dentales (véase Addendum A para más detalles).
m) Osteomielitis, enfisema pleural, abscesos con fístulas, heridas infectadas, úlceras por presión, úlceras crónicas, pie diabético y quemaduras.
n) Enfermedades infecciosas agudas y crónicas, especialmente las causadas por bacterias resistentes a los antibióticos o a los tratamientos químicos, o por virus, hongos (hepatitis, el VIH-SIDA, herpes y la infección del herpes zoster, infecciones por Papiloma virus, onicomicosis y candidiasis, giardiasis y criptosporidiosis). Bartolinitis y candidiasis vaginal. Pie de atleta.

Aunque la ozonoterapia representa un apoyo útil a estas enfermedades, hay que remarcar que ni el ozono, ni sus metabolitos, entre ellos el H_2O_2, alcanzan una concentración tisular germicida, ya que los patógenos libres están protegidos por antioxidantes plasmáticos y los virus intracelulares son inalcanzables.

Para estas patologías la ozonoterapia, de forma exclusiva o como adyuvante al tratamiento específico, según los casos, constituye un medicamento/tratamiento con elevado éxito terapéutico.

Estudios que apoyan estas aplicaciones están disponibles en la **Biblioteca Internacional de Ozonoterapia de ISCO3**[16].

4.3 Enfermedades de categoría C

Para estas patologías la terapia de ozono, que se utiliza ya sea sólo como forma exclusiva o como apoyo 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 cáncer. La ozonoterapia asociada a tratamientos ortodoxos, puede acelerar y mejorar los resultados. Sin embargo, la ozonoterapia hasta ahora no ha demostrado un efecto terapéutico en el cáncer. Para estas patologías el tratamiento con ozono es coadyuvante al tratamiento convencional. Existen evidencias clínicas de su utilidad pero se requieren estudios más profundos.
b) Asma.

En estos casos la combinación de tratamientos ortodoxos y la ozonoterapia, por lo menos en el campo teórico, indican que puede ser útil pero se carece de evidencia clínica real. Datos empíricos sugieren

la existencia de efectividad terapéutica, pero en muchos casos esta eficacia se ha logrado combinando varios tipos de terapia, por lo cual los resultados no son fiables. En algunos estudios se ha evaluado la combinación de la ozonoterapia con otro tratamiento, concluyendo que la ozonoterapia funciona como coadyuvante.

a) Enfermedades autoinmunes: esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria crónica.
b) Enfermedades pulmonares: enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática y síndrome de distrés respiratorio agudo.
c) Enfermedades de la piel: psoriasis, eczema y la dermatitis atópica.
d) Sepsis: sepsis grave y disfunción orgánica múltiple, fascitis necrotizante, peritonitis, quemaduras, infección maxilar, otitis media supurativa, amigdalitis, sinusitis frontal, cistitis.
e) Enfermedades respiratorias: tuberculosis, bronquitis, insuficiencia respiratoria, rino-sinusitis, enfisema pleural.
f) Enfermedades gastrointestinales: Colelitiasis y úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal.
g) Oftalmología: Síndrome del ojo seco, retinopatía diabética, endoftalmitis, enfermedades del coroides, degeneración macular relacionada con la edad, retinitis pigmentosa, glaucoma crónico.
h) Trastornos del sistema nervioso: abstinencia etanol.
i) Dolor: Fibromialgia, metatarsalgia, migraña.
j) El embarazo: insuficiencia placentaria, pre-eclampsia, infertilidad causada pro-inflamación y adhesión de las trompa de Falopio.
k) Enfermedades vasculares: Cardiopatía isquémica.
l) Metástasis del cáncer (como adyuvante o para reducir los efectos secundarios de la quimioterapia o radioterapia): proctitis hemorrágica refractaria por radiación. Hiperplasia prostática.
m) Síndrome de Raynaud.
n) Insuficiencia renal crónica.
o) Enfermedades hepáticas: hepatitis A, B, C.
p) Paniculopatía fibroesclerótica edematosa.
q) Enfermedades del tiroides: nódulo, Hipotiroidismo.
r) Demencia senil, Alzheimer.

Estudios que apoyan estas aplicaciones están disponibles en la **Biblioteca Internacional de Ozonoterapia de ISCO3**[16].

RANGO BAJO

- Regeneración biológica.
- Gota.
- Fibromialgia.

RANGO BAJO-MEDIO

- Insuficiencia Renal Crónica.
- Cáncer.
- Nefropatías.

RANGO MEDIO

- Enfermedades Neurodegenerativas: Alzheimer, Parkinson, síndromes demenciales.
- Enfermedades pulmonares: Enfisema, EPOC, síndrome del distrés respiratorio agudo.
- Enfermedades oftalmológicas: Retinosis pigmentarias, catarata, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad.

- Enfermedades hematológicas: B-talasemia, sicklemia.
- Enfermedades vasculares: HTA, insuficiencia venosa, enfermedad arterial periférica, AVE, isquemias cardiacas, estasis venosas.

RANGO MEDIO–ALTO

- Enfermedades virales: Herpes simples, Herpes zoster, SIDA, hepatitis A, B, C, papiloma virus humano.
- Diabetes.
- Parálisis cerebral.
- Enfermedades dermatológicas.
- Enfermedades ortopédicas.
- Giardiasis.
- Candidiasis y criptosporidiosis.
- Enfermedades alérgicas.
- Síndrome de fatiga crónica.
- Lupus Eritematoso Sistémico.
- Artritis reumatoide.
- Enfermedad de Crohn.
- Enfermedades inflamatorias del intestino.
- HIV / SIDA.
- Esclerosis Múltiple.

5. BASES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO

No todos los pacientes responden de igual forma al pequeño y controlado estrés oxidativo que produce la ozono terapia. Por ello el tratamiento con ozono siempre deberá realizarse de manera escalonada y progresiva. Comenzar con dosis bajas e incrementar poco a poco para evitar riesgos innecesarios hasta que no esté disponible un método de diagnóstico clínico del estrés oxidativo que permita ajustar las dosis.

Es aconsejable medir y clasificar el estado de estrés oxidativo del paciente, utilizando marcadores como el malonil-dialdehído, catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa e indicadores de la actividad antioxidante total en consulta.

Medir sólo una variable del sistema antioxidante / pro-oxidante (como índices de actividads antioxidante total), no es aconsejable. Se recomienda más bien medir los marcadores de daño bio-molécular (como malondialdehído, productos avanzados de oxidación de proteínas, etc.), actividad enzimática (por ejemplo, la catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa), antioxidantes (por ejemplo, glutatión) y los indicadores de la actividad antioxidante total. Desafortunadamente, métodos fiables o equipos para medir el estrés oxidativo no están aún disponibles. La investigación en esta dirección está en marcha.

Si es que no existe la posibilidad de medir el grado de estrés oxidativo del paciente por alguno de los métodos establecidos al respecto, es muy importante que el galeno valore de acuerdo al estado clínico del mismo, si está apto o no para recibir el tratamiento con ozono en ese momento, o si es necesario mejorar previamente su estado nutricional.

Si el balance redox no es bien conocido (balance antioxidantes / pro-oxidantes) y el paciente se encuentra en un estrés oxidativo, dar al inicio dosis medias o altas, 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. Esta es una regla de práctica general.

Como en todo tratamiento médico, podemos dividir a los pacientes en tres tipos:

Normo-respondedores, hiper-respondedores e hipo-respondedores.

Los factores no controlables dependen de la idiosincrasia del paciente y las características con que se manifiesta la enfermedad.

La ozonoterapia es un "acto médico" que debe ser practicado por personal médico y ejecutado con rigor científico, el cual puede originar con muy baja frecuencia mínimos efectos adversos. Por ello consideramos que la regularización de la ozonoterapia que hagan las autoridades debería incluir los siguientes requisitos; y en caso de que no lo hayan hecho aún, los ozonoterapeutas los deben aplicar:

Los centros médicos donde se practique la ozonoterapia deben estar en posesión de la preceptiva autorización sanitaria de funcionamiento y cumplir los siguientes requisitos:

1. Disponer de un médico con formación y experiencia acreditada en ozonoterapia que será quien se responsabilice de la administración del tratamiento.
2. Utilizar equipamiento apropiado para generar y aplicar la ozonoterapia que deberá contar con las respectivas autorizaciones de las autoridades sanitarias correspondientes. En el caso específico de la Unión Europea con el marcado CE. El equipo generador de ozono debe ser calibrado o revisado periódicamente, de acuerdo con la recomendación del fabricante, para evitar aplicaciones o concentraciones incorrectas.
3. Usar oxígeno medicinal suministrado por una empresa autorizada.
4. Implementar los diferentes protocolos necesarios, según la vía de administración de la ozonoterapia, para garantizar la calidad del tratamiento, que deberán estar debidamente validados y acreditados por asociaciones científicas de ozonoterapia.
5. Establecer un consentimiento informado por escrito que deberá ser firmado por el paciente y el médico responsable de la práctica de la ozonoterapia, del que quedará constancia en la historia clínica del paciente.
6. Disponer de un sistema de ventilación y aireación apropiado.
7. Tener fármacos salvavidas, equipos de soporte ventilatorio o balón de Ambu.
8. Tener en cuenta que la aplicación intradiscal de ozono debe practicarse bajo guía fluoroscópica en un quirófano de un centro hospitalario o de una Unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria.
9. Trabajar con máscara de carbón como protección personal cuando se trabaja con sistemas abiertos de ozonización.
10. La clave del éxito terapéutico depende de diversos factores controlables que incluyen la preparación científica y técnica del ozonoterapeuta, el método que se emplea, la calidad del ozono, la aplicación de las buenas prácticas clínicas en general. Los factores no controlables dependen de la idiosincrasia del paciente y en qué estado se encuentre la enfermedad.

6. REGLAS BÁSICAS PARA REALIZAR FORMACIÓN EN TERAPIA DE OZONO

1. Todos los instructores/profesores de ozonoterapia deben estar en posesión de diplomas o certificados en la terapia de ozono, emitido por organismos reconocidos, preferentemente por universidades.
2. El programa de formación debe estar acreditado y aprobado por un organismo reconocido, como una universidad o de una organización internacional de prestigio con experiencia en la terapia de ozono[66].

3. La formación práctica necesariamente debe hacerse en un entorno clínico controlado que cumpla con la legislación de salud actual de cada país.
4. Todo el material desechable utilizado para el entrenamiento debe cumplir con las normas que figuran en la presente Declaración.

ADDENDUM A. Aplicación clínica de ozono en odontología

Observaciones generales

Este es el primer intento de escribir las líneas generales de uso de ozono en odontología, teniendo en cuenta la investigación académica disponible, los estudios clínicos publicados, y la vasta experiencia clínica de los usuarios de ozono dentales de todo el mundo, la llamada experiencia clínica anecdótica que se basa en personal opinión y resultados. Esta tarea es, en efecto delicada y podría ser objetable, pero ISCO3 tomó el reto de iniciar este proceso y llevarlo al nivel de uso de ozono en la medicina, donde están mejor definidas las directrices generales.

Este addendum dental se actualizará según nuevas investigaciones y artículos publicados que estén disponibles, así como con el intercambio con diversas asociaciones de ozono dental, grupos o individuos. Se recomienda adquirir un conocimiento básico de la ciencia del ozono en general, específicamente el uso de ozono en medicina y sus efectos biológicos, indicaciones, contraindicaciones, precauciones y seguridad de uso. Estas orientaciones generales no están destinadas a ser un sustituto de una sólida formación en el uso del ozono en odontología. Modifique / añada de acuerdo a su nivel de atención y el caso clínico.

1. Seguridad y Precauciones

El uso de gas ozono intra-oral es probablemente el más importante entre todas las demás aplicaciones del ozono en la industria y la atención de salud a la hora de la inhalación involuntaria y accidental del gas ozono. Por lo tanto, es de suma importancia para el odontólogo y su personal que tome todas las precauciones necesarias durante la aplicación del gas de ozono intra-oral para evitar cualquier inhalación accidental.

- Detener inmediatamente el procedimiento si se detecta el olor particular de ozono. Compruebe si hay fugas y modalidad de aplicación.
- Vit.C (1 g) siempre tenerla disponible en el consultorio dental.
- Siempre que sea posible, utilice una taza de silicona (es decir, una pieza de 10, 8, 6 mm ø de tubo de silicona adaptado a la pieza de mano) al aplicar el gas de ozono. Si la pieza de mano es un de solo tipo de línea, perfore la copa de silicona con una aguja de 18 G y aspire el exceso de gas. Si la pieza de mano es de un tipo de línea dual, encienda la succión y luego aplicar el gas de ozono.
- En todo momento, utilice la unidad de alto vacío dental para succionar cualquier fuga de gas fuera de la copa de silicona o el área de tratamiento, incluso si la pieza de mano tiene una bomba de succión exclusiva.
- Las cubetas dentales termo-formadas deben ser personalizadas, y estar bien selladas con material de impresión de silicona alrededor de los bordes. Es aconsejable realizar una prueba de hermeticidad de las cubetas selladas (dentro de la boca) mediante conexión del puerto de salida a la fuente de succión y una jeringa de 20 mL llena de aire al orificio de entrada de la cubeta. Si la cubeta está correctamente sellada y hermética, la succión podría aspirar fácilmente el aire de la jeringa. En caso de que el émbolo de la jeringa no sea eficiente y automáticamente empujados por la fuente de succión, esto significa que la cubeta no fue

correctamente sellada y el potencial de fuga es elevada. Vuelva a revisar y volver a cerrar, según sea necesario.
- En caso de reacciones adversas incontrolables y severas debido a la inhalación accidental de gas ozono, aplicar de inmediato los protocolos estándar para la emergencia y la atención médica/ remitir.

2. Fuente de oxígeno de y calidad del agua para la generación del gas de ozono y preparación de agua ozonizada

A pesar de que se recomienda utilizar un oxígeno de calidad médica para generar gas ozono, otras fuentes de oxígeno, es decir, desecado y pre-tratado del aire ambiente, concentrador de oxígeno, podría ser utilizado en algunos procedimientos dentales. Para las inyecciones en tejidos blandos y en las aplicaciones de cirugía, se indica, necesariamente, una fuente de oxígeno de grado médico. Se recomienda usar agua destilada para preparar agua ozonizada. El agua filtrada por osmosis inversa de la ciudad, se puede utilizar para procedimientos no quirúrgicos y desinfección de superficies y encimeras del consultorio dental.

3. Materiales compatibles con el ozono

Siempre usar materiales resistentes al ozono, es decir, de silicona, plástico fluoropolímero, PTFE politetrafluoretileno (Teflon®), polivinilideno PVDF difluoruro (Kynar®), fluorado (Viton), vidrio de laboratorio, de acero inoxidable 316 y titanio.

4. Concepto del factor CT

El factor de CT, Concentración x Tiempo de aplicación, se utiliza comúnmente en los procedimientos de desinfección/esterilización y es un indicador de la reacción total y de la concentración residual del desinfectante utilizado (es decir, ozono, cloro, dióxido de cloro, etc.) necesarios para satisfacer la demanda de diversas sustancias orgánicas / inorgánicas y microorganismos presentes en el medio tratado.

Cómo este factor CT se correlaciona en aplicaciones dentales. El terapeuta dental debe evaluar el caso clínico y tomar en cuenta que las sustancias orgánicas/inorgánicas puedan consumir grandes cantidades de la aplicación del gas ozono y/o agua ozonizada, y tener suficientes residuos o moléculas restantes de ozono que oxiden y maten a los microorganismos. El factor de CT también se relaciona con la configuración de hardware del ozono y la producción de ozono.

Ejemplo: en el tratamiento de un área de sangrado, la dosis de ozono aplicada debe ser más alta que en situaciones de no sangrado debido a la fuerte capacidad antioxidante de los componentes de la sangre y el consumo de ozono por los mismos, dejando poco o ningún residuo de ozono para matar eficazmente las bacterias. El mismo principio se aplica a las caries y a la cantidad de tejidos dentales infectados afectados parcialmente y a cuanto ozono queda después de la excavación.

Un generador de concentraciones bajas de ozono puede ser que necesite más tiempo de contacto para lograr resultados similares a un generador de ozono de salida superior. Esto no significa que las concentraciones de ozono altas son siempre mejores, algunos usuarios prefieren tiempos de contacto más largos con menores concentraciones, o el uso de velocidades de flujo más altas.

Dosis total de ozono aplicada (mg) = Tasa de flujo de oxígeno (mL/min) • concentración de ozono (μg/NmL) • Tiempo (min) / 1 000

La cantidad total de aplicación de ozono a través de cubetas o placas de impresión, en forma de agua ozonizada, gas o aceite ozonizado, debe adaptarse a la gravedad del caso clínico y luego reducirse de

acuerdo con el avance del proceso de curación. La regla general es comenzar con dosis altas de ozono y reducir de acuerdo con el progreso de curación.

5. Rango de concentraciones del gas ozono y agua ozonizada

Concentraciones, tiempo de contacto, volumen y caudal de ozono y agua ozonizada, están todos relacionados y deben ser adaptados al caso clínico en concreto. La unidad medición correcta de la concentración de ozono es µg/NmL.

Todavía es difícil recomendar lo mejor para estrechar el rango de concentraciones de ozono que se utilizan actualmente en odontología por varios grupos o individuos. La mayor parte de la investigación inicial de ozono dental y estudios clínicos publicados que fueron realizados usando la unidad Healozone® que genera alrededor de 4 µg/NmL a una velocidad de flujo de ~ 600 mL/min, y los tiempos de contacto de 30 s hasta 2 min. Una nueva versión de este generador ahora ofrece hasta 20 µg/NmL. Algunos usuarios prefieren concentraciones aún más altas, hasta (80-100) µg/NmL con caudales inferiores.

Las concentraciones de agua ozonizada y volúmenes aplicados también varían según el caso clínico. Es digno de mención que el agua ozonizada se considera que es más bio-compatible y menos irritante a las células epiteliales que la forma de gas (aunque no han sido reportadas reacciones adversas durante el tiempo de aplicación del gas que normalmente se utiliza en odontología). El intervalo de concentración entre 4 µg/NmL hasta más de 20 + µg/NmL se utiliza de forma segura sin efectos secundarios negativos reportados. El agua ozonizada se utiliza en todas las aplicaciones dentales, con o sin aplicación del gas de ozono, para el enjuague bucal de rutina del paciente antes, durante y después de un procedimiento dental.

Dicho esto, y por extrapolación de las directrices generales recomendadas para aplicaciones tópicas en la medicina, las siguientes pautas y parámetros de ozono se presentan de acuerdo a la aplicación y la gravedad del caso clínico. Tenga en cuenta que el ozono es considerado como un agente coadyuvante, no un sustituto de otros desinfectantes y / o agentes terapéuticos utilizados en odontología.

Algunos complementos y materiales de ayuda: Air Prophy (Bicarbonato de sodio - Sylc); Fluid Air Abrasion (óxido de aluminio); Caphosol; Pasta GC MI; GIC (GC Fuji Triage - Fuji IX); silicato tricálcico (Biodentine, Theracal); Productos NovaMin; Los probióticos; El xilitol; Caries detector colorantes y equipos.

Procedimientos Generales en Odontología

1. Caries dentales

Caso clínico de baja gravedad
Velocidad de flujo: ± 250 mL/min (O_2); Concentración (O_3): 5-20 µg/NmL; Tiempo: 30 s.
± 500 mL/min (aire); Concentración (O_3): 2-4 µg/NmL; Tiempo: 1 min.

Caso clínico de moderada gravedad
Velocidad de flujo: ± 250 mL/min (O_2); Concentración (O_3): 15-30 µg/NmL; Tiempo: 1 min.
± 500 mL/min (aire); Concentración (O_3): 2-4 µg/NmL; Tiempo 2-3 min.

Caso clínico de gravedad severa
Velocidad de flujo: ± 250 mL/min (O_2); Concentración (O_3): 30-60 µg/NmL; Tiempo: 1-2 min.
± 500 mL/min (air); Concentración (O_3): 2-4 µg/NmL; Tiempo: 4+ min.

Repetir el ciclo si es necesario; Mantener el área húmeda.

1.1 Caso de baja gravedad clínica: defecto de desarrollo fisuras hipo-calcificantes; solamente caries de esmalte; erupciones parciales de los dientes posteriores.

Tratamiento preventivo: [74,75]

- Agua ozonizada (8 μg/mL- 10 μg/mL) enjuague bucal.
- Profilaxis Fisuras (Na bicarbonato / Sylc).
- Lavar con agua ozonizada. Mantenga la superficie húmeda.
- Aplicar gas ozono.
- Rehumedecer el área de tratamiento cada 30 segundos si se utiliza un tiempo de aplicación más largo.
- Aplicar agente mineralizante.
- Aplicar Fuji Triage.

Tratamiento invasivo:

- Fluido (ozonizar agua a 8 μg/mL- 10 μg/mL) de aire abrasivo (29 μm L óxido de aluminio).
- Enjuagar con agua ozonizada (8 μg/mL- 10 μg/mL). Mantener cavidad húmeda.
- Aplicar gas ozono.
- Rehumedecer el área cada 30 s. si el tiempo de tratamiento se alargase.
- Aplicar agentes mineralizantes.
- Rellenar con Fuji IX o con su material preferido.

1.2 Caso clínico de severidad media: caries en tercio coronal de la dentina.

- Anestesia muy probablemente no se indica.
- Enjuague bucal con agua ozonizada.
- Fluido de aire abrasivo (29 micras de óxido de aluminio) / pieza de mano eléctrica de baja velocidad (100 r · m-1) Instrumentos/mano.
- Cortar asistido con colorantes detectores de caries / DiagnoDent.
- Lavar con agua ozonizada. Mantenga cavidad húmeda.
- Aplicar gas ozono.
- rehumedecer el área de tratamiento cada 30 s si se utiliza el tiempo de aplicación más largo.
- Aplicar agente mineralizante.
- Rellenar con Fuji IX, EQUIA, o su material preferido.

1.3 Caso clínico de severidad medio-alto: caries en tercio medio de la dentina.

- Valorar si se necesita anestesia.
- Enjuague bucal de agua ozonizada.
- Flujo de aire abrasivo (óxido de aluminio) /pieza de mano eléctrica de baja velocidad (100 r · m-1) Instrumentos/mano.
- Cortar asistido de detectores colorantes de caries/ DiagnoDent.
- Lavar con agua ozonizada durante la remoción de caries. Mantenga cavidad húmeda.
- Aplicar gas ozono.
- Rehumedecer el área de tratamiento cada 30 s si se utiliza un tiempo de aplicación más largo.
- Aplicar agente mineralizante.
- Rellenar con Fuji IX, EQUIA, o su material preferido.

1.4 Caso clínico de alta severidad: caries en el tercio cervical de la dentina.

- Evaluar si se necesita anestesia.
- Enjuague bucal con agua ozonizada.
- Fluido de aire abrasivo (óxido de aluminio)/pieza de mano eléctrica de baja velocidad (100 r · m-1) Instrumentos/mano.
- Corte asistido con detectores colorantes de caries/DiagnoDent.
- Retire totalmente la dentina necrotizada (no sensibles) y dejar ± 1 mm de capa de la dentina afectada ligeramente reblandecida.
- Lavar con agua ozonizada a demanda durante la remoción de caries. Mantenga la cavidad húmeda.
- Aplicar gas ozono durante 2 minutos o más. Rehumedecer con agua ozonizada (30-60) s de intervalo.
- Aplicar agente mineralizante.
- En caso de que se deje una gruesa capa de dentina reblandecida afectada, se recomienda rellenar la cavidad con GIC o silicatos tricálcico, y reevaluar a intervalos de 2-3 meses.
- En caso de una capa de dentina reblandecida delgada (0,5 mm -1 mm), se podría proporcionar un relleno permanente.
- Reevaluar el caso 3 meses después con radiografía y examen clínico. Tenga en cuenta que el total de cubetas de ozono se recomiendan antes y durante el tratamiento, especialmente en las lesiones de caries profundas.

2. Hipersensibilidad: sin caries involucradas

Diagnóstico - Evaluación de factores de riesgo - Planificación del tratamiento según el caso clínico -

- Enjuague con agua ozonizada[76].
- Air prophy (Na bicarbonato - Sylc).
- Lavar con agua ozonizada[77,78].
- Aplicar gas ozono. Rehumedecer con agua ozonizada si se siente sensibilidad durante la aplicación del gas de ozono.
- Aplicar agente mineralizante.

3. Tratamiento de Endodoncia[79-82]

- Enjuague bucal con agua ozonizada.
- Acceso Cavidad - Canal (s) ID[83].
- Enjuagar la cavidad con agua ozonizada y aplicar gas ozono (20-60 μg/NmL, 60 s)[84].
- Proceda con su técnica química/mecánica de limpieza preferida.
- Enjuague final con grandes cantidades (100-200 mL) de agua ozonizada (8-12 μg/mL) usando agujas ap ropiadas (puntas capilares Ultradent).
- Riegue con gas ozono (40-60 μg /NmL) de (1-2) minutos cada canal. Mantenga la punta de entrega moviéndose libremente dentro del canal, mientras se aspira el exceso de gas.
- En caso se deseen dos sesiones de RCT, llene el canal (s) con el producto preferido.
- Inyectar (1.2) mL a 10.5 μgN/mL en la región peri apical. Repita si es necesario.

4. Higiene Regular / Escalonado y Prophy[85,86]

- Enjuague bucal con agua ozonizada.
- Llene la botella de líquido escalado con agua ozonizada (si corresponde) y continúe con el procedimiento de escalamiento.

- Riegue a demanda con agua ozonizada.
- Aplicación de aceite ozonizado si es necesario[87].

5. Gingivitis leve[88,89]

- Enjuague bucal agua ozonizada.
- Llene la botella de líquido escalador con agua ozonizada (si corresponde) y continúe con el procedimiento de escalamiento.
- Riegue a demanda con agua ozonizada.
- Aplicación de cubeta de ozono puede ser necesario antes de iniciar la limpieza/ procedimiento de escalamiento.
- Aplicar aceite ozonizado y si es necesario un poco dentro del surco a 400-600 IP.
- Proporcionar al paciente aceite ozonizado para uso doméstico. Aplicar una o dos veces al día durante unos días.

6. Periodontitis[90,91]

Guías de tratamiento multi-sesión

Sesión 1:

- Riego a fondo con agua ozonizada.
- Aplicación de ozono con cubeta de ozono (250/500 mL/min; 20-45 μg/NmL; 5 min).
- Escala supra-gingival. Aplicación de aceite ozonizado. Utilización en casa de aceite ozonizado una vez a dos veces al día a 600 IP.

Sesión 2:

- Riego a fondo con agua ozonizada.
- Aplicación de ozono en cubeta dental (250/500 mL/min; 20-45 μg/NmL; 5 min).
- Raspado sub gingival/ radicular. Agua ozonizada a demanda dentro de los bolsillos.
- Irrigación de los bolsillos con gas ozono utilizando un aplicador adecuado (Puntas capilares Ultradent; 27G - aguja roma 25G).
- Uso en casa de aceite ozonizado una vez cada dos días durante una semana.
- Reevaluación - Decidir si se indica un tratamiento adicional.

Tener en cuenta que la cantidad total de aplicaciones de ozono a través de cubetas dentales, agua ozonizada, gas ozono y aceite ozonizado debe adaptarse a la evolución del proceso de curación. La regla general es comenzar con una dosis alta de ozono y luego reducir de acuerdo con el progreso de curación.

7. Ortodoncia

Regar abundantemente con agua ozonizada y aplicar gas ozono (20-30μg/NmL; 30 a 60 s) alrededor de cada frenillo. Repita el ciclo de cada 3 meses o según se requiera. En presencia de gingivitis, tratar en consecuencia. Uso en casa de aceite ozonizado (400-600 IP). Es más fácil quitar los alambres de ortodoncia y elásticos para aplicar gas ozono a través de una cubeta o guarda de silicona y también para evitar cualquier deterioro de materiales no resistentes al ozono.

<u>Condiciones Pre-quirúrgicas</u>

En situaciones en que el estado de salud del paciente (diabetes, baja inmunidad, efectos secundarios a medicamentos; ancianos) pudieran afectar el proceso de cicatrización o contribuir a complicaciones pos-quirúrgicas, la aplicación de ozono en condiciones pre-quirúrgicas

podrían aliviar. El diente o dientes para ser extraídos y los tejidos blandos circundantes, o incluso toda la boca, se tratan con agua ozonizada y gas ozono, utilizando cualquier modalidad de aplicación adecuada para cada caso. La frecuencia de aplicación de ozono está adaptada a la situación clínica del paciente. La administración parenteral de ozono por parte de los médicos de medicina general, también podría contribuir en el acondicionamiento pre-quirúrgico.

8. Extracción Dental

- Enjuague bucal con agua ozonizada.
- Retirar cualquier placa existente e infiltrar en el surco con gas ozono.
- Continuar con la extracción dental.
- Enjuague la toma con agua ozonizada.
- Cubra el área con una gasa, use la punta del aplicador para regar con gas ozono (45-70 µg/NmL, 60 s), mientras se aspira el exceso de gas. Llene el bolsillo con unas gotas de aceite ozonizado. Uso en casa con aceite ozonizado una vez o dos veces al día y disminuir aplicación de acuerdo con la fase de curación.

9. Implantes

9.1 Ubicación implantes

- Enjuague bucal con agua ozonizada.
- Proceda con la preparación del sitio del implante y el riego con agua ozonizada a demanda.
- Infiltrar en el área con el gas de ozono utilizando un aplicador adecuado mientras se succiona el exceso de gas.
- Coloque unas gotas de aceite ozonizado en las suturas. Uso en casa de aceite ozonizado y espaciar de acuerdo a como la curación progresa.

9.2 Peri-Implantitis [88]

Diagnóstico – Evaluación de factores de riesgos - Planificación del tratamiento

- Procedimiento no invasivo si es que está indicado.
- Enjuague bucal de agua ozonizada.
- Regar con agua ozonizada y gas de ozono utilizando un aplicador adecuado.
- Utilice su técnica de desbridamiento preferida y tecnología.
- Coloque unas gotas de aceite ozonizado dentro de la zona afectada. Uso en casa de aceite ozonizado de 400-600IP.
- Inyectar (1-2) mL de gas ozono (10-15 µg/Nml) en todo el sitio diana.
- Reevaluar en cada revisión y aplicar ozono según sea necesario.

Procedimiento invasivo

Igual que el anterior, además de aplicar su técnica preferida para la eliminación de tejido de granulación, descontaminación de la superficie del implante (óxido de Sylc, aluminio,...), el injerto,....

10. Coronas y puentes, carillas

- Enjuague bucal con agua ozonizada.
- Preparación previa: 30 s de gas ozono utilizando una pieza de mano/copa de silicona o cubeta (FMR).
- Post-preparación: agua ozonizada/ gas 1 min; aplicar agente mineralizante.

- Pre-cementación: profilaxis de aire (Na bicarbonato - Sylc) / fluido de aire abrasivo, agua ozonizada/ gas 1 min, agente mineralizante.
- Post-cementación: agua ozonizada y aceite en caso de sangrado de las encías para terminar el procedimiento de pulido.
- Prótesis: aclarar con agua ozonizada, ozono gas de 1 min, baño ultrasónico con agua ozonizada.

11. Lesiones de tejidos blandos

11.1 Herpes

Aplicación tópica de gas ozono (500 mL/min; 30 μg/NmL; 1-2 min). Inyectar 1 ml (10 μg/N mL) alrededor de la lesión. Ponga unas gotas de aceite ozonizado en 800 IP y uso doméstico 1-2 veces al día de aceite ozonizado a 600 IP. Utilice anestesia tópica si el paciente siente alguna molestia durante la inyección de gas de ozono.

11.2 Aftas

Enjuague con grandes cantidades de agua ozonizada. La aplicación tópica de gas ozono como en el tratamiento del herpes. Cubra las lesiones con unas gotas de aceite ozonizado a 800IP y uso doméstico de aceite ozonizado en 600 IP.

11-3: Cortes - Ulceras - Heridas

Úlceras y heridas leves responden favorablemente al uso doméstico de aceite ozonizado. Si es necesario, aplicar en clínica agua ozonizada y gas según sea necesario.

11.04: Estomatitis dental

Limpie la dentadura con una unidad ultrasónica usando agua ozonizada. Lave las áreas afectadas con agua ozonizada y coloque aceite ozonizado de 600 IP en el lado del asiento de la prótesis. Uso doméstico de aceite ozonizado 400 IP.

12. Blanqueamiento dental con ozono

- Enjuague bucal con agua ozonizada.
- Profilaxis Aire (Na bicarbonato - Sylc.
- Aislamiento con presa fotopolimerizable.
- Aplicar el gel de peróxido de hidrógeno preferido.
- Use una punta de aplicador adecuada, infiltrar el gel con gas ozono (250 mL/min; 30-45 μg /NmL; 60 s), mientras se aspira el exceso de gas. Repita el ciclo para cada diente.

13. Osteonecrosis de los maxilares ONJ / BONJ

Eventualmente es un procedimiento quirúrgico necesario en pacientes que toman medicamentos bifosfonatos, específicamente por IV o en pacientes de riesgo, es condicionamiento pre-quirúrgico, como se describió anteriormente, está garantizado para ayudar a minimizar el riesgo de ONJ.

La investigación reciente mostró que una combinación de la terapia con antibióticos y la aplicación de aceite ozonizado de 600 IP tuvieron éxito en el tratamiento de las lesiones sin ninguna intervención quirúrgica. La aplicación de agua ozonizada y limpieza localizada también son adecuadas a lo largo de la fase de tratamiento. La administración de ozono sistémico proporcionado por un médico podría ser recomendada.

14. DUWL - Esterilización Fría de Instrumentos - Desinfección de encimeras de clínicas dentales [92,93]

Otros Usos

- Enjuague diario de las líneas de agua de la unidad dental con agua ozonizada.
- Use agua ozonizada en un limpiador ultrasónico para la desinfección en frío de los instrumentos.
- Desinfección de armarios, encimeras, etc., con agua ozonizada.
- Impresiones, prótesis dentales, prótesis nocturnas, cubetas de blanqueamiento, coronas y puentes temporales, etc., son todos adecuados para la desinfección con gas y agua ozonizada.

ADDENDUM B. Mutagenicidad, toxicidad y reacciones adversas en ozonoterapia

REFERENCIAS

Libros

1. Bocci V. Oxygen-Ozone Therapy. A critical evaluation" Ed. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2002[19].
2. Bocci V. Ozone: a new medical drug. Ed. Springer, Dordrecht, 2010[42].
3. Viebahn-Hänsler R. The use of ozone in medicine. Ed. Odrei Publishers, Iffezheim, 2007[94].
4. Schwartz A. (ed.) Guía para el uso médico del ozono. Fundamentos terapéuticos e indicaciones (2011) publicado por AEPROMO[43].

Publicaciones en Revistas Científicas

Toxicidad mutagénesis

1. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end on a dogma. Toxicol. App. Pharmacol. 2006, 216: 493-504[15].
2. Menzel DB. Ozone: an overview of its toxicity in man and animals. 1984. Royal. Chem. Soc. 183-204[95].
3. Ozone Mutagenesis. [Estudios de mutagenicidad con ozono]. Revista CENIC. 1989. 20(1-3).
4. Bocci V. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonetherapy. J. Biol. Regul. Homeost. Agents, 1996. 10: 31-53[96].

Efectos Secundarios

5. Riquet J., Riquet C., Campinchi R. [Sudden onset of isolated orbital emphysema during dental ozone insuflation] Bull. Soc. Ophtalmol. Fr. 1975. 75: 533-537[97].
6. Jacob MT. Untersuchung uber Zwischenfallen und typische komplicationen in der Ozon-sauerstoff-therapie.Ozonachrichten. 1982. 5-11[98].
7. Mayer C., Sayka M., Naber D. [Paranoid hallucinatory psychoses in an HIV infected patient on ozone therapy] Nervenarzt, 1991. 62(3): 197-197[99].
8. Biondi G., Zini MF, Bramanti E. Reactivity of nucleic acids with ozone: an FT-IR micrsospectroscopy study. App. Sprectroscopy. 1997. 51(10)[100].
9. Marchetti O., La Monaca G. An unexpected death during oxygen-ozone therapy. Am. J. Forensic Med. Pathol. 2000. 21(2): 144-147[38].
10. Corea F., Amici, S., Murgia N. A case of vertebrobasilar stroke during oxygen-ozone therapy. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2004, 13(6): 259-261[30].
11. Lo Giudice G., Valdi F., Gismondi M. Acute bilateral vitreo-retinal hemorrhages following oxygen-ozone therapy for lumbar disc herniation. Am. J. Ophtalmol. 2004, 138: 175-177[101].
12. Scarchilli A., Malpieri R. Meningeal irritatation after paravertebral oxygen-ozone injections. A case report. Riv. It. Ossigeno-Ozonot. 2004, 3: 35-36[102].
13. Zambello A., Bianchi M., Bruno F. Safety in ozone therapy. Riv. It. Ossigeno-Ozonot. 2004, 3: 25-35[103].
14. Gianneschi F., Cervelli C., Milani P. Ventral and dorsal root injury after oxygen-ozone therapy for lumbar disc herniation. Surg. Neurol. 2006, 66: 619-621[104].
15. Gazzeri R., Galarza M., Neroni M. Fulminating septicemia secondary to oxygen-ozone therapy for lumbar disc herniation: case report. Spine, 2007, 32:E 121-123[39].
16. Pellicano G., Martinelli F., Tavanti V. The Italian Oxygen-Ozone Therapy Federation (FIO) study on Oxygen-Ozone Treatment of herniated disc. Int. J. Ozone Therapy, 2007, 6: 7-15[105].

REFERENCIAS

1. ISCO3. Ozone Therapy and its Scientific Foundations. http://www.isco3.org/. (ISCO3, Madrid, 2012).
   En castellano "La ozonoterapia y su fundamentación científica"
   http://www.xn--revistaespaoladeozonoterapia-7xc.es/index.php/reo/article/view/23
2. I Sánchez P. et.al. Unidad de tratamiento de dolor: estándares y recomendaciones[69]. (Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EERR/Unidad_de_tratamiento_del_dolor.pdf, 2011).
3. ISCO3. Ozone Therapy and Legislation - Analysis for its Regularization. http://www.isco3.org/offdocs.html 2edn (Madrid, 2015).
   En castellano "Ozonoterapia y Legislación - Análisis para su Regularización"
   http://www.xn--revistaespaoladeozonoterapia-7xc.es/index.php/reo
4. Pecorelli, A. *et al.* NRF2 activation is involved in ozonated human serum upregulation of HO-1 in endothelial cells. Toxicol Appl Pharmacol 267, 30-40 (2013).
5. Re, L. *et al.* Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway in vivo? A preliminary result. Eur J Pharmacol 742, 158-62 (2014).
6. European Union Directive 2002/95/EC on the restriction of the use of certain hazardous substances in electrical and electronic equipment (EEE) is referred to as RoHS 1 (27 January 2003); and the recast Directive 2011/65/EU is referred to as RoHS 2. It came into force on the 21st July 2011. http://www.conformance.co.uk/adirectives/doku.php?id=rohs. in Official Journal of the European Union (ed. Communities, T.C.o.t.E.) (2003).
7. ISCO3. Guidelines and Recommendations for Medical Professionals Planning to Acquire a Medical Ozone Generator. http://www.isco3.org/offdocs.html. 1 edn (Madrid, 2014).
8. Pharmacopoeia, E. (ed.) http://www.edqm.eu/site/european-pharmacopoeia-7th-edition-1401.html (2010).
9. USP. United States Pharmacopoeia: USP33, NF28 http://www.usp.org/. (2010).
10. Pharmacopoeia, J. (ed.) Japanese Pharmacopoeia http://jpdb.nihs.go.jp/jp15e/ (2006).
11. EIGA. European industrial gases association AISBL. Comparison of European, US & Japanese pharmacopoeia monographs for medicinal gases. MGC Doc 152/11/E Revision of Doc 152/08. Avenue des Arts 3-5 B 1210 Brussels. www.eiga.eu [Revised 07/06/2013]. (2011).
12. Wallner, F. International Ozone Association (IO3A) Ozone News. www.io3a.com 33, 14-15 (2005).
13. Viviana, C. & Gabriele, T. Exposure to low ozone concentrations induces cytoskeletal reorganization, mitochondrial activity and nuclear transcription in epithelial human cells. European Cooperation of Medical Ozone Societies Congress (Zurich, 2014).
14. Viebahn-Hänsler, R., Fernández, O.S.L. & Fahmy, Z. Ozone in Medicine: The Low- Dose Ozone Concept. Guidelines and Treatment Strategies. Ozone Science & Engineering 34, 408-424 (2012**).**
15. Bocci, V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. Toxicol Appl Pharmacol 216, 493-504 (2006).
16. ISCO3. Ozone Therapy International Library. http://www.isco3.org/library.html
17. Menéndez, s., González, R. & Ledea, O. Ozono, aspectos básicos y aplicaciones clínicas, (CENIC, La Habana, 2008).
18. Bocci, V. Ozone A New Medical Drug, 295 (Springer, Dordrecht, The Nederlands, 2005).

19. Bocci, V. Oxygen-Ozone therapy. A critical evaluation, 440 (The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2002).
20. ISCO3. Ozone in non-rheumatic locomotor system pathologies. http://www.isco3.org/files/Final%20non%20reumathic%20July%202014.pdf. (2014).
21. Nkhoma, E.T., Poole, C., Vannappagari, V., Hall, S.A. & Beutler, E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. Blood Cells Mol Dis 42, 267-78 (2009).
22. 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_2010-014_QuickReference_5x7.pdf. (2010).
23. He, X. *et al.* Percutaneous injection of intradiscal and paraspinal space with O2-O3 mixture to treat lumbar disc herniation. Rev Ital Ossigeno Ozono Ter 2, 135-8 (2003).
24. D'Aprile, P., Tarantino, A., Brindicci, D. & Bonetti, M. Infiltrazione intraforaminal di O2-O3 Tc guidata. La nostra experienza nei conflitti disco-radicolari. Rev Ital Ossigeno Ozono Ter 3, 37-44 (2004).
25. 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 27, 29-34 (2004).
26. 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 24, 79-82 (2001).
27. Clavo, B. *et al.* Adjuvant Ozonotherapy in Advanced Head and Neck Tumors: A Comparative Study. Evid Based Complement Alternat Med 1, 321-25 (2004).
28. Andreula, C.F. *et al.* Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. AJNR Am J Neuroradiol 24, 996-1000 (2003).
29. Ying, W., Mei, J. & Min, W. Percutaneous treatment of lumbar disc herniation by oxygen-ozone injection. A clinical study of 322 cases. 4, 6-8 (2005).
30. Corea, F., Amici, S., Murgia, N. & Tambasco, N. A case of vertebrobasilar stroke during oxygen-ozone therapy. J Stroke Cerebrovasc Dis 13, 259-61 (2004).
31. Giudice, G.L., Valdi, F., Gismondi, M., Prosdocimo, G. & Belvis, V.d. Acute bilateral vitreo-retinal hemorrhages following oxygenozone therapy for lumbar disk herniation. Am J Ophthalmol 138, 175-7 (2004).
32. Scarchilli, A. & Malpieri, R. Irritazione meníngea post-trattamento con ossigeno-ozonoterapia paravertebral. Presentazione di un caso. Rev Ital Ossigeno Ozono Ter 3, 35-6 (2004).
33. Faustini, A. *et al.* A cluster of hepatitis C virus infections associated with ozone-enriched transfusion of autologous blood in Rome, Italy. Infect Control Hosp Epidemiol 26, 762-7 (2005).
34. 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 5, 21-6 (2006).
35. Zambello, A., Bianchi, M. & Bruno, F. Sicurezza in ozonoterapia. Rev Ital Ossigeno Ozono Ter 1, 25-30 (2004).
36. Bocci, V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? Br J Biomed Sci 56, 270-9 (1999).
37. Di Paolo, N., Bocci, V. & Gaggiotti, E. Ozone therapy. Int J Artif Organs 27, 168-75 (2004).

38. Marchetti, D. & La Monaca, G. An unexpected death during oxygen-ozone therapy. Am J Forensic Med Pathol 21, 144-7 (2000).
39. Gazzeri, R., Galarza, M., Neroni, M., Esposito, S. & Alfieri, A. Fulminating septicemia secondary to oxygen-ozone therapy for lumbar disc herniation: case report. Spine 32, E121-3 (2007).
40. Maslennikov, O.V., Kontorshikova, C.N. & Gribkova, I.A. 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, (2008).
41. Viebahn-Hänsler, R. (ed.) Ozon-Sauerstoff-Therapie Ein praktisches Handbuch, 106 (Haug/Thieme, Stuttgart, 2009).
42. Bocci, V. (ed.) Ozone: A new medical drug. ISBN-10: 9048168058. ISBN-13: 978-9048168057., 295 (Springer, Netherlands, 2010).
43. Schwartz, A. (ed.) Guía para el uso médico del ozono. Fundamentos terapéuticos e indicaciones. ISBN: 978-84-615-2244-6, 315 (AEPROMO, 2011).
44. Warkentin, T.E. & Greinacher, A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. Ann Thorac Surg 76, 2121-31 (2003).
45. Bocci, V. *et al.* Studies on the biological effects of ozone: 9. Effects of ozone on human platelets. Platelets 10, 110-6 (1999).
46. Andreula, C., Muto, M. & Leonardi, M. Interventional spinal procedures. Eur J Radiol 50, 112-9 (2004).
47. Leonardi, M. [Disc Puncture under Fluoroscopic Guidance]. Rev Ital Ossigeno Ozono Ter 1, 73-8 (2002).
48. Muto, M. [Intradiscal and Intramuscolar Injection of Oxygen-Ozone: Pathological Evaluation. Work in Progress]. Rev Ital Ossigeno Ozono Ter 3, 7-13 (2004).
49. Litvinenko, S.V., Kipenskey, A.V. & Kud, A.A. The efficiency comparative analysis of various ozone therapy techniques for purulent maxillary sinusitis treatment. in Proceedings of IV Ukrainian-Russian theoretical and practical conference, the 3 th Asian- European theoretical and practical conference "Ozone in biology and medicine" Vol. 5 95-97 (Bulletin of physiotherapy and balneology, 2008).
50. A.A., K. & E.I., N. Local and systems effects of inhalational ozone therapy during treatment of chronic disease of ORL organs. Kazan Med J LXXXVIII 247-249 (2007).
51. Zanardi, I., Travagli, V., Gabbrielli, A., Chiasserini, L. & Bocci, V. Physico-chemical characterization of sesame oil derivatives. Lipids 43, 877-86 (2008).
52. 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 36, 289-302 (2013).
53. Sánchez, G.M.-. Re, L., Perez-Davison, G. & Delaporte, R.H. Las aplicaciones médicas de los aceites ozonizados, actualización. Rev Esp Ozonoterapia 2, 121-139 (2012).
54. Campanati, 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 39, 1178-83 (2013).
55. Valacchi, G. *et al.* Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. Wound Repair Regen 19, 107-15 (2011).
56. Shmakova, I.P. & Nazarov, E.I. 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).

57. Kontorschikova, C. *et al.* Ozone correction of metabolism misbalance induced by endogen intoxication in patients with burning injury. in IOA 17th World Ozone Congress (ed. IOA, M.T.C.) (Strasbourg, 2005).
58. Razumovskii, S.D., Konstantinova, M.L., Grinevich, T.V., Korovina, G.V. & Zaitsev, V.Y. Mechanism and kinetics of the reaction of ozone with sodium chloride in aqueous solutions. Kinetics and Catalysis 51, 492-496 (2010).
59. Travagli, V., Zanardi, I., Gabbrielli, A., Paccagnini, E. & Bocci, V. Are dialysis devices usable as ozone gas exchangers? Artif Organs 34, 170-5 (2009).
60. Di Paolo, N., Gaggiotti, E. & Galli, F. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation: clinical and biological implications of ozone therapy. Redox Rep 10, 121-30 (2005).
61. Bocci, V. *et al.* Ozonation of blood during extracorporeal circulation. I. Rationale, methodology and preliminary studies. Int J Artif Organs 22, 645-51 (1999).
62. Di Paolo, N. *et al.* Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO) in man. preliminary report. Int J Artif Organs 23, 131-41 (2000).
63. Martínez-Sánchez, G. & Re, L. Rectal administration and its application in ozonetherapy. Int. J. Ozone Therap. 11, 41-49 (2012).
64. Schulz, S. *et al.* Treatment with ozone/oxygen-pneumoperitoneum results in complete remission of rabbit squamous cell carcinomas. Int J Cancer 122, 2360-7 (2008).
65. Bocci, V. Does ozone really "cure" cancer? Int J Cancer 123, 1222; author reply 1223 (2008).
66. ISCO3. Learning Methodology Instructions and Perfection in Ozone Therapy for Medical Doctors. www.isco3.org. (2015).
67. Sherman, M. e*t al.* Multidisciplinary Canadian consensus recommendations for the management and treatment of hepatocellular carcinoma. Curr Oncol 18, 228-40 (2012).
68. OCEBM. Levels of Evidence Working Group. http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/. (2009).
69. De Oliveira Magalhaes, F.N., Dotta, L., Sasse, A., Teixera, M.J. & Fonoff, E.T. 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 15, E115-29 (2012).
70. Steppan, J., Meaders, T., Muto, M. & Murphy, K.J. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. J Vasc Interv Radiol 21, 534-48 (2010).
71. Paoloni, M. *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 34, 1337-44 (2009).
72. Staal, J.B., de Bie, R.A., de Vet, H.C., Hildebrandt, J. & Nelemans, P. Injection therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review. Spine 34, 49-59 (2009).
73. 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 123, 54-60 (2009).
74. Holmes, J. Clinical reversal of root caries using ozone, double-blind, randomised, controlled 18-month trial. Gerodontology 20, 106-14 (2003).
75. Baysan, A. & Lynch, E. Clinical reversal of root caries using ozone: 6-month results. Am J Dent 20, 203-8 (2007).

76. Yamada, K. *et al.* Antimicrobial activity of super-oxidised water against oral microorganisms. Arch Oral Biol 55, 397-400 (2010).
77. Cardoso, M.G., de Oliveira, L.D., Koga-Ito, C.Y. & Jorge, A.O. Effectiveness of ozonated water on Candida albicans, Enterococcus faecalis, and endotoxins in root canals. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 105, e85-91 (2008).
78. Nagayoshi, M. *et al.* Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. Oral Microbiol Immunol 19, 240-6 (2004).
79. Kustarci, A., Sumer, Z., Altunbas, D. & Kosum, S. Bactericidal effect of KTP laser irradiation against Enterococcus faecalis compared with gaseous ozone: an ex vivo study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 107, e73-9 (2009).
80. Noetzel, J. *et al.* Efficacy of calcium hydroxide, Er:YAG laser or gaseous ozone against Enterococcus faecalis in root canals. Am J Dent 22, 14-8 (2009).
81. Huth, K.C. *et al.* Effectiveness of ozone against endodontopathogenic microorganisms in a root canal biofilm model. Int Endod J 42, 3-13 (2009).
82. Lynch, E. Evidence-based efficacy of ozone for root canal irrigation. J Esthet Restor Dent 20, 287-93 (2008).
83. Dahnhardt, J.E., Jaeggi, T. & Lussi, A. Treating open carious lesions in anxious children with ozone. A prospective controlled clinical study. Am J Dent 19, 267-70 (2006).
84. Silva, R.A., Garotti, J.E., Silva, R.S., Navarini, A. & Pacheco, A.M., Jr. Analysis of the bactericidal effect of ozone pneumoperitoneum. Acta Cir Bras 24, 124-7 (2009).
85. Kronenberg, O., Lussi, A. & Ruf, S. Preventive effect of ozone on the development of white spot lesions during multibracket appliance therapy. Angle Orthod 79, 64-9 (2009).
86. Bezirtzoglou, E. *et al.* A quantitative approach to the effectiveness of ozone against microbiota organisms colonizing toothbrushes. J Dent 36, 600-5 (2008).
87. El Hadary, A.A., Yassin, H.H., Mekhemer, S.T., Holmes, J.C. & Grootveld, M. Evaluation of the effect of ozonated plant oils on the quality of osseointegration of dental implants under the influence of cyclosporin a: an in vivo study. J Oral Implantol 37, 247-57 (2011).
88. McKenna, D.F., Borzabadi-Farahani, A. & Lynch, E. The effect of subgingival ozone and/or hydrogen peroxide on the development of peri-implant mucositis: a double-blind randomized controlled trial. Int J Oral Maxillofac Implants 28, 1483-9 (2013).
89. Brauner, A. [Clinical studies of therapeutic results from ozonized water for gingivitis and periodontitis]. Zahnarztl Prax 42, 48-50 (1991).
90. Al Habashneh, R., Alsalman, W. & Khader, Y. Ozone as an adjunct to conventional nonsurgical therapy in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. J Periodontal Res 50, 37-43 (2015).
91. Chuprunova, I.N. [Osteoplasty and ozone therapy in the treatment of a severe degree of generalized periodontitis]. Stomatologiia (Mosk) Spec No, 90-1 (1996).
92. T seng, C. & Li, C. Inactivation of surface viruses by gaseous ozone. J Environ Health 70, 56-62 (2008).
93. Wang, R.R. *et al.* [The disinfecting effect of ozone on four kinds of bacteria]. Shanghai Kou Qiang Yi Xue 17, 92-5 (2008).
94. Viebahn-Hänsler, R. The use of ozone in medicine, 1-176 (ODREI, Germany, 2007).

95. Menzel, D.B. Ozone: an overview of its toxicity in man and animals. J Toxicol Environ Health 13, 183-204 (1984).
96. Bocci, V. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonetherapy today. J Biol Regul Homeost Agents 10, 31-53 (1996).
97. Riquet, J., Riquet, C. & Campinchi, R. Sudden onset of isolated orbital emphysema during dental ozone insuflation. Bull. Soc. Ophtalmol. Fr. 75, 533-537 (1975).
98. Jacob, M. Untersuchung uber Zwischenfallen und typische komplicationen in der Ozon-sauerstoff-therapie. Ozonachrichten, 5-11 (1982).
99. Mayer, C., Soyka, M. & Naber, D. [Paranoid hallucinatory psychoses in an HIV infected patient on ozone therapy]. Nervenarzt 62, 194-7 (1991).
100. Biondi, G., Zini, M. & Bramanti, E. Reactivity of nucleic acids with ozone: an FT-IR micrsospectroscopy study. App. Sprectroscopy 51(1997).
101. Lo Giudice, G., Valdi, F., Gismondi, M., Prosdocimo, G. & de Belvis, V. Acute bilateral vitreo-retinal hemorrhages following oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. Am J Ophthalmol 138, 175-7 (2004).
102. Scarchilli, A. & Malpieri, R. Meningeal irritatation after paravertebral oxygen-ozone injections. A case report. Riv. It. Ossigeno-Ozonot 3, 35-36 (2004).
103. Zambello, A., Bianchi, M. & Bruno, F. Safety in ozone therapy. Riv. It. Ossigeno-Ozonot 3(2004).
104. Ginanneschi, F., Cervelli, C., Milani, P. & Rossi, A. Ventral and dorsal root injury after oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. Surg Neurol 66, 619-20; discussion 620-1 (2006).
105. Pellicano, G., Martinelli, F. & Tavanti, V. The Italian Oxygen-Ozone Therapy Federation (FIO) study on Oxygen-Ozone Treatment of herniated disc. Int. J. Ozone Therapy 6, 7-15 (2007).

Declaración de Madrid sobre la OZONOTERAPIA

2ª Edición: Aprobada por ISCO3 el 10 de mayo de 2015 y oficialmente presentada en el "Encuentro Internacional de la Declaración de Madrid de Ozonoterapia (2ª Edición)", celebrado en la Real Academia Nacional de Medicina, en Madrid, el 12 de junio de 2015, bajo los auspicios de ISCO3 (International Scientific Committee of Ozone Therapy) y el apoyo administrativo y logístico de AEPROMO (Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia).

ISBN: 978-84-608-1833-5

9 788460 818335

ISCO3 International Scientific Committee of Ozone Therapy