

Especialización en Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA
JUAN N. CORPAS

Educación y Salud de Calidad
con Sentido Social

Trabajo de grado

USO DE LA OZONOTERAPIA ENDOVENOSA EN EL MANEJO DE PACIENTES

ADULTOS CON DOLOR OSTEOMUSCULAR.

ELKIN DE JESÚS ATEHORTÚA ALARCÓN

DIEGO RAÚL BEDOYA GONZÁLEZ

JOSÉ ANTONIO DÍAZ MANOTAS

DR VÍCTOR HUGO FORERO SUPELANO

ESCUELA DE MEDICINA

ESPECIALIDAD EN TERAPÉUTICA ALTERNATIVA Y FARMACOLOGÍA
VEGETAL

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS

BOGOTA D.C.

2021

USO DE LA OZONOTERAPIA ENDOVENOSA EN EL MANEJO DE PACIENTES
ADULTOS CON DOLOR OSTEOMUSCULAR.

ELKIN DE JESÚS ATEHORTÚA ALARCÓN

DIEGO RAÚL BEDOYA GONZÁLEZ

JOSÉ ANTONIO DÍAZ MANOTAS

DR VÍCTOR HUGO FORERO SUPELANO

ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN TERAPÉUTICA ALTERNATIVA Y FARMACOLOGÍA
VEGETAL

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS

BOGOTÁ D.C.

2021

Trabajo de grado para optar al título de Especialista En Terapéuticas
Alternativas Y Farmacología Vegetal.

ELKIN DE JESÚS ATEHORTÚA ALARCÓN

DIEGO RAÚL BEDOYA GONZÁLEZ

JOSÉ ANTONIO DÍAZ MANOTAS

DR VÍCTOR HUGO FORERO SUPELANO

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN TERAPÉUTICA ALTERNATIVA Y FARMACOLOGÍA
VEGETAL
BOGOTÁ D.C.
2021

*Dedicatoria a todas nuestras familias pilares fundamentales para que pudiésemos
cumplir este sueño.*

Nota de Aceptación

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

Medellín, 26 de noviembre de 2021

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos profundamente a todos esos docentes que nos acompañaron a lo largo de este proceso, quienes nos guiaron y forjaron como unos profesionales íntegros en nuestra área de saber. Agradecemos a mis compañeros, quienes jamás me trataron como alguien especial debido a mi edad, al contrario, siempre me brindaron el apoyo incondicional frente a cada evaluación de la vida.

Estamos profundamente agradecidos con la vida, con el destino, con Dios o con quién respete por brindarnos la oportunidad de vivir para ser felices ejerciendo lo que un día soñamos. Nunca nos alcanzarán las palabras para expresar esta enorme dicha.

CONTENIDO

RESUMEN.....	10
1. OBJETIVOS	13
1.1.1 OBJETIVO GENERAL.....	13
1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
1.2.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	13
1.2.2 JUSTIFICACIÓN.....	15
1.3 MARCO TEÓRICO	16
Infiltraciones con oxígeno/ozono médico (O2/O3)	17
Ozonoterapia en patología de rodilla	18
Ozonoterapia en patología de hombro	19
Ozonoterapia en patología de columna	19
Otras aplicaciones del oxígeno/ozono infiltrado	23
DOSIFICACIÓN.....	25
OZONOTERAPIA SISTÉMICA EN MEDICINA DEL DOLOR	26
Contraindicaciones de la ozonoterapia	27
Como contraindicación absoluta está el déficit de glucosa-6- fosfatodehidrogenasa (favismo), ya que este enzima es necesario para abastecer de hidrogeniones al sistema glutatión, encargado de tamponar la oxidación que los lipoperóxidos producirán en el hematíe.....	28
1.4 MATERIALES Y MÉTODOS.....	29
1.4.1 MATERIALES.....	29
Para lo cual se establece el siguiente protocolo teniendo en cuenta técnicas y métodos ya utilizados.	29
Protocolo de administración	29

1.4.2 METODOLOGÍA.....	31
MÉTODO	31
Protocolo de administración	31
Diseño: investigación, acción, participación.....	33
RESULTADOS	35
Hallazgos.....	39
1.5 DESARROLLO DEL PROYECTO.....	39
1.5.1 ANÁLISIS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO.....	39
1.6 CRONOGRAMA	41
1.7 CONCLUSIONES	42
1.8 RECOMENDACIONES.....	43
1.9 BIBLIOGRAFÍA.....	44

TABLA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1	37
Gráfico Ilustración 2 :.....	38
Ilustración 3 Manejo del dolor	38
Ilustración 4 Opinión terapias alternativas	39
Ilustración 5	39
Ilustración 6. Numero de terapias recibidas	40
Ilustración 7. Escala del dolor	40
Ilustración 8. Percepción de las terapias.....	40

LISTA DE ANEXOS

	Pág
Anexo A. Tablas de uso de Ozono Juan N Corpas.	50
Anexo B. Formulario el papel de la Ozonoterapia en pacientes con dolor osteomuscular	51
Anexo C. Declaración de Madrid	51
Anexo D. Consentimientos Informados	51

GLOSARIO

La **Escala** Visual Analógica (**EVA**): permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente con la máxima reproducibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma¹.

La Ozonoterapia es la administración de ozono médico en el organismo para el tratamiento de diferentes enfermedades. La acción médica del ozono se deriva de su capacidad de: Modulación del sistema inmunitario. Modulación del estrés oxidativo y la inflamación. Mejora de la oxigenación de los tejidos. Acción directa de tipo desinfectante y trófico (útil en heridas)².

La Fibromialgia es una enfermedad de causa desconocida cuyo síntoma principal es el dolor crónico generalizado musculoesquelético, acompañado de síntomas que alteran las actividades cotidianas de los pacientes.

¹Reips, U.-D.; Funke, F (2008). [«Interval level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator.»](#) (PDF). *Behavior Research Methods* **40**: 699-704. PMID 18697664. doi:10.3758/BRM.40.3.699.

² SCHWARTZ TAPIA, A., MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, G.. La ozonoterapia y su fundamentación científica. **Ozone Therapy Global Journal**, Norteamérica, 2, may. 2012. Disponible en: <<http://xn--revistaespaoladeozonoterapia-7xc.es/index.php/reo/article/view/23>>. Fecha de acceso: 26 nov. 2021.

RESUMEN

Las patologías de origen osteomusculares son enfermedades cuyo síntoma principal es el dolor agudo o crónico generalizado que puede llegar a afectar la calidad de vida de los pacientes. En este estudio se evaluó el impacto de la ozonoterapia endovenosa en la mejoría de la percepción del dolor.

La dinámica aplicada consistió en la administración de ozonoterapia endovenosa en 31 personas mayores de 18 años que presentan dolores osteomusculares y que fueron calificados con la Escala Visual Análoga (EVA). Los pacientes fueron tratados con ozonoterapia endovenosa en solución salina de 250cc al 0,9%, con 10 sesiones, una vez a la semana, con dosis inicial de 10 µg/mL, incrementando la dosis en cada sesión de 5 µg/mL en 5 µg/mL hasta llegar a 40 µg/mL como dosis máxima y con volumen inicial de 5 ml incrementándose de 5 ml en 5 ml hasta llegar a 50 ml como dosis máxima.

La evolución de los pacientes se realiza a través del seguimiento de los síntomas clínicos y de la Escala Visual Análoga (EVA).

Los resultados al final del estudio evidenciaron una mejoría del dolor así: El 49.2% de los pacientes si presentan mejoría total del dolor. El 48.8% de los pacientes si presentan mejoría parcial del dolor. El 2.0% de los pacientes no presenta mejoría del dolor.

Como conclusión podemos conceptuar que la ozonoterapia endovenosa puede ser considerada como un tratamiento coadyuvante en el manejo del dolor en patologías osteomusculares.

Palabras Claves: fibromialgia, Escala EVA, Ozonoterapia, dolor crónico, osteoarticular.

ABSTRAC

Pathologies of musculoskeletal origin are diseases whose main symptom is acute or chronic generalized pain that can affect the quality of life of patients. In this study, the impact of intravenous ozone therapy on the improvement of pain perception was evaluated.

The applied dynamics consisted of the administration of intravenous ozone therapy in 31 people over 18 years of age who present musculoskeletal pain and who were scored with the Visual Analogue Scale (VAS). The patients were treated with intravenous ozone therapy in 0.9% 250cc saline solution, with 10 sessions, once a week, with an initial dose of 10 $\mu\text{g} / \text{mL}$, increasing the dose in each session of 5 $\mu\text{g} / \text{mL}$ by 5 $\mu\text{g} / \text{mL}$ until reaching 40 $\mu\text{g} / \text{mL}$ as the maximum dose and with an initial volume of 5 ml, increasing from 5 ml by 5 ml until reaching 50 ml as the maximum dose.

The evolution of the patients is carried out through the follow-up of the clinical symptoms and the Visual Analog Scale (VAS).

The results at the end of the study showed an improvement in pain as follows: 49.2% of the patients did present a total improvement in pain. The 48.8% of the patients if they present partial improvement of the pain. 2.0% of the patients did not present pain relief.

As a conclusion we can conceptualize that intravenous ozone therapy can be considered as an adjunctive treatment in pain management in musculoskeletal pathologies.

Key Words: fibromyalgia, scale EVA, Ozonotherapy, chronic pain, osteoarticular.

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo busca tras evaluar diferentes fuentes de análisis del uso del ozono en múltiples patologías, las diferentes escrituras indican características confirmadas del ozono como inmunomodulador, bactericida, un gran aporte al estrés oxidativo. A esto podemos adicionarle el efecto significativo en modulación de la inflamación y Dolor.

Se estima que hoy por hoy 26000 médicos aproximadamente usan metodologías y practicas medicas asociadas al ozono.

A los pacientes con múltiples técnicas de manejo utilizados para el dolor como terapia neural, acupunturas, moxas, hidroterapia, bloqueo nervioso, y medicamentos orales como (pregabalina, duloxetina, acetaminofén, acetaminofén + codeína, amitriptilina, novalgina, diclofenaco) que son el 75% de nuestras consultas. Tomamos la decisión de utilizar el ozono endovenoso como técnica sistémica que apoye la respuesta de las antes nombradas en la mejoría del dolor osteoarticular.

Recientemente, el Ministerio de Sanidad español ha incluido la ozonoterapia en la cartera de servicios de las unidades de dolor, por lo que se hace necesario que el médico experto en el tratamiento del dolor conozca el fundamento científico de la ozonoterapia médica y cómo actúa, tanto a nivel local como sistémico.

Dentro de la discusión del documento se encuentra su diseño metodológico y desarrollo de la hipótesis y los hallazgos y conclusiones

Países como Rusia y Ucrania confirman su uso habitual de manera endovenosa y testimonian los beneficiosos a nivel sistémico que este genera los cuales han sido expuestos en as 8 conferencias CIENTIFICO-PRACTICAS que se realizaron en Rusia desde 1992 hasta 2009.

El siguiente trabajo corresponde a la aplicación endovenosa de cíclica para los problemas articulares.

1. OBJETIVOS

1.1.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar los efectos de la ozonoterapia endovenosa en la percepción del dolor en los pacientes que presentan alteración de tipo osteomuscular

1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Seleccionar pacientes aptos para realizar ozonoterapia endovenosa para manejo de dolor osteomuscular.
- Intervenir a los pacientes con ozonoterapia endovenosa que presenten dolores osteomusculares.
- Medir la respuesta con la escala de dolor análoga EVA pacientes con alteración osteomuscular pre y post intervención.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.2.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Se estima que el dolor crónico afecta a uno de cada diez adultos en el mundo y en el caso de Latinoamérica, se estima que tres de cada diez personas lo padecen. En ese sentido, instituciones como la Organización Mundial de la Salud han señalado que se debe reconocer el alivio de esta condición como parte integral del derecho a la salud física y mental. Así mismo, la OMS ha advertido que la independencia de los individuos puede limitarse tanto, que este padecimiento es considerado como uno de los problemas de salud más subestimados globalmente y que, alrededor de la mitad de quienes padecen dolor crónico no pueden hacer ejercicio, dormir adecuadamente, caminar, conducir un auto; así como desempeñar actividades domésticas sencillas. Para el doctor Felipe Mejía, Anestesiólogo, especialista en

dolor y presidente de la Asociación Colombiana de Estudio para el Dolor (ACED), es primordial el diagnóstico oportuno del dolor crónico.

El dolor crónico constituye un problema de salud que afecta seriamente al individuo, repercutiendo sobre la funcionalidad, el bienestar emocional y la calidad de vida, con consecuencias negativas sobre la familia y el entorno social. Además, tiene impacto en la seguridad social comprometiendo recursos y generando mayores costos. La IASP ha definido dolor crónico como aquel que dura tres meses o más y dolor agudo aquel que tiene duración menor a tres meses.

Según el mecanismo fisiopatológico se ha clasificado en dolor nociceptivo, que como su nombre lo dice se genera a partir de estímulos de nociceptores; éste a su vez se puede subdividir en óseo, muscular, visceral y superficial o dérmico y en dolor neuropático, que a su vez puede ser de origen central y periférico. El dolor es la causa más frecuente de consulta.

Algunas estadísticas señalan que cerca del 35 al 50% de la población general padece de dolor crónico. Uno estudio reciente de Torrance et detectó que la prevalencia de dolor crónico de cualquier origen en la población general es del 48%, mientras que el de origen neuropático es del 8%. Este último tipo de dolor puede aumentar a un 27% en pacientes atendidos en clínicas de dolor y a 36% en aquéllos con cáncer. Uno estudio europeo multicéntrico que incluyó 16 países mostró que un quinto parte de adultos europeos, padecen dolor crónico moderado un Muy fuerte y en muchos de éstos los síntomas sonido manejados de manera inadecuada. El 19% de los encuestados padecía dolor crónico de moderado a muy fuerte que afectaba seriamente sus actividades laborales, sociales y de vida diaria. Un 59% había tenido dolor entre 2 y 15 años, al 21% se le había dado un diagnóstico de depresión debido un su dolor, 61% eran incapaces de trabajar fuera de casa, 19% habían perdido sus empleos, y 13% lo habían cambiado a causa del dolor. En cuanto a los medicamentos prescritos, los más consumido fueron los AINES en 44%, opioides débiles 23%, acetaminofén 18%, cox-2 6% y opioides fuertes 5%. Uno estudio Similar realizado en España mostró como localizaciones más frecuentes, espalda (50.9%), cabeza (42%) y piernas (36.8%). El dolor fue muy fuerte o intolerable en el 33% de la muestra, siendo mujeres y ancianos quienes presentaron las mayores intensidades. Las actividades sociales y personales se vieron afectadas en 25.4% de los casos y un 10.4% se incapacitaron completamente. En Colombia la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor (ACED) publicó en abril de 2014 la VIII Encuesta Nacional de Dolor, la cual arrojó las siguientes cifras: el 47.7% de la población aceptó haber tenido algún tipo de dolor en el último mes, siendo más

frecuente la jaqueca, Seguido del dolor lumbar. De éstos, el 50% refirieron una duración mayor a un mes y el 52.4% de los encuestados aceptó que su actividad habitual se había visado interrumpida debido a la mismo. El 64.5% había consultado a un médico, mientras que el 48% se había automedicado.

En la VIII Encuesta Nacional de Dolor de la ACED del año 2014 con 1204 individuos entrevistados de manera telefónica, la prevalencia del dolor en el último mes fue del 53%, predominante en las mujeres, sin hacer alusión a la prevalencia del dolor crónico (6). A trabajo reciente llevado un cabo por nuestro grupo de dolor de la Universidad de Caldas acerca del dolor crónico en el Departamento Caldas (DOLCA), arrojó una prevalencia de dolor en el último mes del 50% y de dolor crónico del 31% (7). La IASP introdujo en el año 1994 la siguiente definición para dolor neuropático. Estos mismos autores proponen Uno sistema de graduación de la precisión diagnóstica del dolor neuropático, tanto para propósitos clínicos como de investigación, en posible, probable y definitivo.

Debido a que en su mayoría los pacientes atendidos presentan dolores musculares de poca o nula respuesta a tratamientos convencionales e hace necesario recurrir a otros métodos que coadyuden al manejo de sus dolencias.

Por lo cual surge la pregunta de investigación: ¿Es la ozonoterapia endovenosa una técnica útil para el manejo de dolor en patologías osteomusculares?

1.2.2 JUSTIFICACIÓN

Se realiza este estudio con el fin de ver los resultados que produce la Ozonoterapia Endovenosa en los pacientes que presentan dolores osteomusculares de cualquier tipo. Como mejora el dolor tanto muscular como articular, cuanto puede mejorar el dolor evaluado con la escala análoga del dolor, como mejora la calidad de vida de los pacientes. Se realiza este estudio debido a que se encuentran publicaciones que demuestran la respuesta efectiva de la Ozonoterapia Endovenosa en dolores osteomusculares de distintos orígenes, por lo cual buscamos mirar esas respuestas en nuestros pacientes.

Viendo en nuestra constante atención medica la poca respuesta y resolución benéfica que tiene un paciente ante los diferentes manejos alopáticos para los trastornos osteomusculares decidí implementar en su secuencia el ozono

endovenoso en dosis gradual y aplicación frecuencial para evaluar la respuesta de mis pacientes ante dicha terapéutica.

Este proceso se realiza con la finalidad de si la respuesta de nuestra tesis es positiva en la respuesta del dolor, podríamos utilizar el ozono endovenoso fielmente en los manejos de cuadros álgidos de mis pacientes con alteraciones OM.

Ya que estos paciente viene con diferentes terapéuticas alterativas y alopáticas en sus manejos como lo son terapia neural biopuntura, medicamentos via oral.

Realizamos inicialmente evaluación y clasificación para escoger los pacientes que presentan dolores osteomusculares de cualquier tipo sin importar la patología que presente. Se escoge paciente con dolores osteomusculares que no presente contraindicaciones para realizar Ozonoterapia Endovenosa. Se realiza la Ozonoterapia Endovenosa en base y siguiendo el protocolo de Madrid. El cual se realiza Ozonoterapia Endovenosa y teniendo en cuenta el protocolo establecido por la Universidad Juan N corpas para la aplicación del Ozono

1.3 MARCO TEÓRICO

La ozonoterapia en medicina es una realidad, y cada vez hay más profesionales haciendo uso del ozono médico como complemento terapéutico para diferentes enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, incluido el dolor crónico.

Ya existe una organización médica en torno a la ozonoterapia, y hay asociaciones profesionales que garantizan la buena praxis, y se enseña la ozonoterapia en másteres y cursos de experto de diversas universidades (Curso de experto universitario en ozonoterapia, Universidad de Sevilla, www.aepromo.org, www.seot.es, www.aceoot.org).

Se calcula que en el mundo hay más de 26.000 médicos expertos en ozonoterapia, y en Europa son tratados anualmente en torno a los 10 millones de pacientes.

Numerosos autores han trabajado a nivel preclínico sobre los efectos de la ozonoterapia sobre los organismos vivos, pudiéndose demostrar efectos beneficiosos sobre la capacidad antioxidante celular y la adaptación ante los procesos de isquemia/reperfusión.

Desde un punto de vista clínico, la ozonoterapia presenta múltiples aplicaciones médico-quirúrgicas, todas ellas relacionadas con la capacidad germicida del ozono, con los procesos isquémicos y con las descompensaciones del balance redox celular. Son varios los manuales médicos que recogen la experiencia y los trabajos científicos llevados a cabo hasta la fecha por diferentes grupos de investigación, principalmente italianos, alemanes, rusos y cubanos.

Las formas de aplicación del ozono médico son básicamente tres: tópica, infiltrativa y sistémica.

Las aplicaciones tópicas sacan partido del poder germicida del ozono y de su efecto positivo sobre los procesos de cicatrización; se suele aplicar directamente, con el uso de bolsas de cierre hermético, o mediante agua o aceites ozonizados.

El ozono infiltrado a concentraciones de entre 4 y 30 $\mu\text{g/ml}$ es útil para tratar afecciones del aparato locomotor, tales como artritis, tendinitis, miositis, fascitis o dolores miofasciales.

La ozonoterapia sistémica consiste en la administración de la mezcla de gases fundamentalmente mediante dos vías: la autohemoterapia y la insuflación rectal. La autohemoterapia puede ser "mayor" o "menor". La autohemoterapia mayor consiste en la extracción de una cantidad determinada de sangre, que sin salir de un circuito cerrado es puesta en contacto con el gas, con el que reaccionará hasta la dilución del mismo; tras unos minutos la sangre se reinfunde. En la "autohemoterapia menor" la mezcla tiene lugar en una jeringa, y la sangre ozonizada se inyecta por vía intramuscular.

Infiltraciones con oxígeno/ozono médico (O₂/O₃)

El uso de las infiltraciones de O₂/O₃ para tratar patología músculo-articular cada vez está más extendido.

C. Verga, fue el primero en describir las aplicaciones de ozono intramuscular, a nivel paravertebral y en los puntos gatillo, en pacientes con lumbalgia crónica. Posteriormente, en la década de los 90, se extiende su uso para tratar poliartritis aguda y crónica (cadera, rodilla, articulación sacroiliaca, interfalángicas), tendinitis, epicondilitis, síndrome del túnel carpiano y dolores miofasciales.

A pesar de su uso cada vez más frecuente, los niveles de evidencia (a excepción del tratamiento de la hernia discal) son escasos, posiblemente por limitación casi exclusiva de su uso en el ámbito de la medicina privada. Carmona, realizó una revisión sistemática en el año 2006 sobre la efectividad de la ozonoterapia en las enfermedades reumáticas en general, concluyendo que no existen ensayos clínicos de calidad, que la mayoría de los trabajos están publicados en revistas de bajo impacto y que la metodología entre los distintos estudios es muy variable

Pero, aunque los ensayos clínicos sean escasos, sí hay trabajos científicos menores ilustrando el empleo del ozono infiltrado como analgésico-antiinflamatorio en diversas patologías del aparato locomotor.

Ozonoterapia en patología de rodilla

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

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

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

También se ha usado con éxito la ozonoterapia infiltrada a nivel peritendinoso en tendinopatías refractarias de rodilla. Gjonovich y su equipo mejoraron a 36 atletas

con "rodilla de saltador" que no habían respondido a los tratamientos convencionales.

Moretti y colaboradores, en la osteoartritis temprana de rodilla, compararon la efectividad de la infiltración de O₂/O₃ con la de ácido hialurónico, concluyendo que si bien no había diferencias estadísticamente significativas, estaría más indicado el ozono en estadios tempranos, donde predomina la inflamación.

Ozonoterapia en patología de hombro

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

Ozonoterapia en patología de columna

Sin duda, la mayor cantidad de trabajos publicados se centra en el uso de la ozonoterapia para el tratamiento de la hernia discal, tanto a nivel cervical como lumbar.

Generalmente, el tratamiento de las hernias cervicales es más conservador que el de las lumbares, y su mayor complejidad hace que muchos menos pacientes sean derivados a cirugía. En este contexto el interés de las infiltraciones intradiscales o paravertebrales de oxígeno/ozonoterapia tiene una relevancia especial, y los efectos analgésicos, antiinflamatorios y relajantes musculares de la ozonoterapia en la patología cervical han sido descritos.

En 2004, Moretti y su grupo realizaron un ensayo clínico comparando la efectividad de la ozonoterapia con la de la mesoterapia en pacientes con dolor cervical, parestesias de miembros superiores (uni o bilaterales), vértigo periférico y cefalea. Se reclutaron 152 pacientes con hernias, protrusiones o cervicoartrosis, 76 de los cuales fueron tratados con infiltraciones de O₂/O₃ a nivel muscular paravertebral, en los trapecios y en los elevadores de la escápula; a los otros 76 pacientes se les aplicó tratamiento con mesoterapia antiinflamatoria. Las diferencias fueron

estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con oxígeno-ozono, con un 78 % de resultados calificados como buenos u óptimos, frente a un 56,25 % en el grupo de la mesoterapia.

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

En patología lumbar la cantidad de trabajos es extensa. Los resultados positivos, junto con la seguridad de la técnica y las altas tasas de fracaso posquirúrgico, hacen que cada vez más autores consideren de primera elección los tratamientos conservadores con ozonoterapia, sea paravertebral o intradiscal.

Muto y su equipo realizaron infiltraciones guiadas con TAC a 2.900 pacientes con hernia discal. El gas se inyectó a nivel intradiscal, periganglionar y perirradicular. Al mes se revisaron los pacientes, repitiendo la sesión en aquellos casos en que la mejoría fue parcial. A los 6 y 12 meses hubo mejorías del 75-80 % de los pacientes con hernia discal simple, del 70 % con hernias múltiples y del 55 % con dolor por cirugía fallida de espalda.

Cosma y sus colaboradores añadieron O₂/O₃ intradiscal y periganglionar a la infiltración con anestésicos locales y corticoides; no solo no hubo interferencia del gas sobre la efectividad de los medicamentos, sino que en la evaluación a los seis meses por evaluadores ciegos se pudo constatar una mejoría estadísticamente significativa con la combinación de ambos tratamientos.

Bonetti y su equipo, en un ensayo clínico, compararon la efectividad de la infiltración intraforaminal de O₂/O₃ con la infiltración perirradicular de esteroides. Se reclutaron

306 pacientes, con y sin enfermedad discal, que fueron divididos en dos grupos (166 y 140, respectivamente). El principal instrumento de medida fue el índice de McNab modificado, y se registró la evolución a corto (1 semana), medio (3 meses) y largo plazo (6 meses). A corto plazo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos modalidades de tratamiento ($p = 0,4077$). A largo plazo, las diferencias a favor de los tratamientos con ozono sí fueron estadísticamente significativas, pero solamente en el grupo de pacientes con enfermedad discal ($p = 0,0021$); también a largo plazo se pudo ver que los tratamientos con ozonoterapia tenían estadísticamente menos índice de fracaso (8,6 %) que los tratamientos con esteroides (21,4 %).

Autores como Torres y su equipo obtienen resultados positivos y duraderos en el tratamiento de la ciática por hernia discal aplicando tres sesiones consecutivas de infiltraciones de O₂/O₃ intradiscal, epidural y paravertebral que añaden a bupivacaína (5 ml al 0,25 %) y triamcinolona (4 mg). Aunque el estudio es retrospectivo, se registró la evolución de 91 pacientes durante 24 meses, con una mejoría muy significativa que persistió al final del seguimiento en el 81,1 % de la muestra.

Buric y su grupo hicieron un seguimiento prospectivo durante 18 meses de 104 pacientes con protrusiones discales, encontrando mejorías en el dolor y la capacidad funcional en la mayoría de la muestra; se hicieron mediciones del volumen discal y se observó que a los 5 meses un 22 % de las protrusiones no habían cambiado de volumen, un 41 % se habían reducido y un 37 % habían desaparecido (31). Los resultados indicaban que la técnica era efectiva en el tratamiento de las protrusiones, aunque según otro estudio posterior del mismo equipo, la efectividad no fue superior a la de la microdiscectomía.

También respecto a las protrusiones discales, He Qing y colaboradores, con una muestra de 602 pacientes y 1.078 discos intervenidos, concluyeron la idoneidad del tratamiento con ozonoterapia como de primera elección después de fallar técnicas más conservadoras. Al comparar la ozonoterapia con otras técnicas microinvasivas, estos autores consideraron que se trataba de una técnica efectiva, segura, mínimamente estresante para el paciente y fácil de realizar (33). Resultados igualmente positivos obtienen Castro y su equipo, en un estudio observacional prospectivo en el que trataron a 41 pacientes con infiltraciones simultáneas intradiscales, epidurales y perirradiculares. Se excluyeron enfermos con hernia discal con fragmento libre y déficit neurológico mayor asociado. La evolución fue muy positiva (según la EVA y el test de Lattinen) desde el primero al último de los

registros posbasales (a los 30 días y a los 6 meses, respectivamente), y el grado de satisfacción fue calificado como bueno por el 85,4 % de la muestra.

En el año 2006 se publicó otro ensayo clínico aleatorizado comparando la efectividad de la infiltración paravertebral muscular de O₂/O₃ con la de esteroides epidurales en pacientes refractarios a los tratamientos convencionales (esteroides y miorrelajantes). Fueron tratados con esteroides epidurales 171 pacientes y a 180 se le realizaron infiltraciones paravertebrales de oxígeno/ozono. A las tres semanas de seguimiento, la mejoría fue estadísticamente significativa a favor de los pacientes tratados con ozonoterapia (remisión total o casi total del dolor en el 88,2 %, frente al 59 % en el grupo de los esteroides), y a los seis meses la evolución fue excelente o buena en el 77,1 % de los pacientes tratados con ozonoterapia, frente al 47,3 % de pacientes tratados con esteroides.

Recientemente se realizó un ensayo clínico para evaluar la efectividad de las infiltraciones paravertebrales de oxígeno/ozono en el tratamiento del dolor lumbar agudo con hernia discal. Aunque la mayoría de los trabajos publicados se refieran a las técnicas intradiscales, la realidad es que esta técnica, por su seguridad y simplicidad suele ser la más empleada en la práctica clínica. Se reclutaron 60 pacientes que fueron aleatorizados en dos grupos; a uno se trató con infiltraciones reales y en el otro estas fueron simuladas. Se hizo un seguimiento a los 15, 30, 90 y 180 días tras el registro basal. Se observó que en los pacientes tratados mejoraron significativamente el dolor y la limitación funcional ($p < 0,05$), necesitando menos medicación analgésica.

Finalmente, en el año 2010 se publicó un metaanálisis sobre la efectividad y seguridad de la ozonoterapia para el tratamiento de las hernias discales de cualquier tipo. Se incluyeron 12 estudios con una muestra total de 8.000 pacientes; las mejorías medias registradas fueron similares a las descritas para discectomía: 3,9 puntos sobre 10 en la escala visual analógica de dolor, 25,7 puntos en la capacidad funcional según el Índice de Discapacidad de Oswestry (ODI) y un 79,7 % de mejoría en los registros de la escala McNab modificada. El porcentaje de complicaciones fue del 0,064 %, por lo que el tratamiento se consideró seguro y eficaz.

Alrededor de un 80 % de la población en países occidentales experimentará al menos un episodio de lumbalgia a lo largo de su vida, y en el 55 % de estos habrá un dolor radicular asociado. El síndrome de cirugía fallida de espalda oscila entre un 15 y un 20 %, lo que lleva a proponer tratamientos más conservadores y menos invasivos, como la ozonoterapia, cuya efectividad parece oscilar entre un 65 y un

80 % sugiriendo que un mínimo cambio en el volumen discal se puede traducir en un gran cambio clínico. También se deberán tener en cuenta las fibrosis epidurales, los desgarros perineurales, las adherencias nerviosas, las limitaciones de la biomecánica por fibrosis y espasmos de los músculos paravertebrales y los síndromes miofasciales asociados.

Por último, hay que mencionar que queda por demostrar la efectividad de la ozonoterapia en el tratamiento del síndrome de cirugía fallida de espalda, altamente prevalente entre los pacientes operados de columna, y que suele empeorar con las reentradas quirúrgicas. En estos enfermos se organizan fibrosis por cicatrices epidurales y perineurales, contracturas y espasmos paraespinales y diversas adherencias, cuyo estímulo inflamatorio crónico daría lugar a fenómenos neuroplásticos con sensibilización central y periférica. Teóricamente, las propiedades fibrinolíticas, antiinflamatorias y antioxidantes del O₂/O₃ infiltrado lo harían idóneo para el tratamiento de estos procesos. El equipo del Centro Médico Nacional 20 de noviembre, de México DF, ha publicado recientemente dos trabajos tratando en cada caso a 30 pacientes. En ambos estudios se aplicó una primera sesión de epidural más paravertebrales seguida de tres sesiones semanales de paravertebrales; se emplearon dosis de 20 ml, a 30 µg/ml en la primera serie y a 50 µg/ml en la segunda, pero los tratamientos no pudieron mejorar el dolor de los pacientes. De todas maneras, dada la envergadura del problema, más estudios, quizás con unos protocolos más extensos, se hacen necesarios a este respecto. Ozonoterapia infiltrativa en artritis reumatoide.

Un estudio preclínico llevado a cabo en el hospital de Nanfang comparó los efectos de las infiltraciones de oxígeno médico y de diferentes concentraciones de ozono; los autores demostraron que el ozono intraarticular infiltrado a una concentración de 40 µg/ml es capaz de inhibir la sinovitis en ratas con artritis reumatoide (44). Los médicos expertos en ozonoterapia emplean empíricamente las infiltraciones articulares desde hace años, supuestamente con resultados muy positivos, pero aún no existen trabajos de envergadura al respecto.

Otras aplicaciones del oxígeno/ozono infiltrado

Otras aplicaciones descritas son las diversas tendinopatías y síndromes de atrapamiento (45,46), el tratamiento de epicondilitis (47), las espondilolistesis y espondilólisis (48), la espondilodiscitis con infección del espacio discal (49), la

espondiloartrosis (50), la patología dolorosa del pie de atleta (51), la tenosinovitis de De Quervain (52), la metatarsalgia por fibrosis posquirúrgica tras resección de un neuroma de Morton (53) o la patología de la articulación temporomandibular (54).
Propiedades terapéuticas y mecanismos de acción del ozono médico infiltrado.

Cuando infiltramos la mezcla de oxígeno/ozono, estamos infiltrando un gas altamente oxidante, con una buena capacidad de difusión tisular, que va a reaccionar con los fluidos intersticiales produciendo peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y radical hidroxilo (OH·), además de otras especies reactivas del oxígeno (ERO), sean o no de naturaleza radical. Como respuesta, en el medio habrá un aumento de los sistemas antioxidantes, tales como la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidada (GSH-Px) y la catalasa (CAT).

Diversos autores han descrito el efecto antiinflamatorio, analgésico, antiedema y descongestionante de las infiltraciones de O₂/O₃, y se estipula que la oxidación de los receptores algogénicos (14) inhibiría la señal dolorosa y activaría el sistema antinociceptivo. Estas propiedades favorecerían un efecto relajante muscular, así como la mejoría de la movilidad de la zona tratada que se puede observar en clínica (55). Todo esto es muy importante en la recuperación muscular con infiltraciones de O₂/O₃; Balkanyi (56) ha descrito la utilidad de la ozonoterapia en el tratamiento de la hipertonía muscular dolorosa, destacando el tremendo efecto relajante muscular que se produce.

Periféricamente el ozono sería capaz de inactivar los enzimas proteolíticos. Al mismo tiempo, mediada por el H₂O₂, se estimularía la proliferación de fibroblastos y condrocitos, favoreciendo la regeneración cartilaginosa.

Se sugiere que los efectos del ozono sobre la sopa bioquímica inhibirían la acción de las prostaglandinas proinflamatorias, la serotonina, la bradiquinina o la sustancia P, justificando así su efecto analgésico, antiinflamatorio y remielinizante.

La acción antiinflamatoria del O₂/O₃ también se potenciaría por la inhibición de las citoquinas proinflamatorias (IL1, IL6, IL8, IL12, IL15 y TNF α) y de la fosfolipasa A2, y por la acción estimulante de las citoquinas inmunosupresoras, tales como la IL10 y el TNF β 1 (de efecto antiinflamatorio y reparador tisular).

El ozono infiltrado a nivel subcutáneo interaccionaría con los mediadores y/o los receptores periféricos del dolor, que serían oxidados. La infiltración subcutánea de O₂/O₃ produciría cambios periféricos que inducirían neuroplasticidad central, según se ha podido observar en estudios preclínicos en los que se ha medido la regulación

de la expresión de genes que juegan un papel esencial en el desarrollo y el mantenimiento de la alodinia. A este respecto, Fuccio y su equipo, al inducir un daño ciático en ratones comprobaron la activación corticofrontal de genes caspasa 1, 8 y 12 (proinflamatorios, proapoptóticos y responsables de la alodinia); esta expresión se normalizó con una única inyección periférica de O₂/O₃, con lo que también se redujo la alodinia mecánica.

En cuanto al núcleo pulposo del disco intervertebral, se ha descrito que el H₂O₂, el HO· y las ERO reaccionarán con los aminoácidos e hidratos de carbono de los proteoglicanos y colágeno I y II que conforman la matriz, dando lugar a un proceso de "momificación", que encogería el disco disminuyendo la compresión. Iliakis y su grupo estudiaron los cambios histológicos de la matriz tras un tratamiento con discólisis mediante ozono a una concentración de 27 µg/ml. A nivel preclínico ensayaron los efectos de la discólisis con conejos, y a nivel clínico examinaron especímenes discales resecados mediante microdiscectomía. A las cinco semanas no se observaban signos de hiperplasia condrocítica perilesional ni infiltrados inflamatorios propios de las biopsias en los discos herniados; sí había un tejido fibroso de menos volumen ("disco momificado"), lo que supone una disminución de la compresión sobre la raíz nerviosa, una disminución del éxtasis venoso, una mejoría de la circulación, una mayor oxigenación y menos dolor, dada la gran sensibilidad a la hipoxia de las raíces nerviosas.

También hay que considerar la importancia del TNF β₁ en la síntesis del colágeno y los glicosaminoglicanos, efecto que ha sido comprobado en la reparación tras la discectomía, con la reorganización del núcleo pulposo residual a expensas de una fibrosis incipiente.

DOSIFICACIÓN

En cuanto a la dosificación, se echan en falta protocolos estandarizados. La mayoría de los autores acoplan la cantidad de la mezcla gaseosa a la extensión del terreno a infiltrar o a la cavidad articular de la que se trate. Generalmente, las cantidades de gas oscilan entre los 5 y los 15 ml, a unas concentraciones de ozono que varían entre los 4 y los 30 µg/ml.

El número de sesiones de infiltración suele ser de unas 10 o 12 (por lo general, dos por semana) cuando se trata de procesos inflamatorios crónicos del aparato

locomotor, aunque en general las sesiones se suelen ajustar a la evolución concreta de cada caso.

Con respecto a las discólisis, se suele asumir que un caso no responde al tratamiento cuando se han realizado un máximo de dos o tres intervenciones. Torres y colaboradores, tras haber empleado diferentes concentraciones con el mismo protocolo clínico, observan mejorías más evidentes cuando infiltran el O₂/O₃ intradiscal a 50 µg/ml en comparación a cuando usan concentraciones inferiores, a 30 y 40 µg/ml.

OZONOTERAPIA SISTÉMICA EN MEDICINA DEL DOLOR

Como se ha comentado, la ozonoterapia estaría indicada, como coadyuvante, en el tratamiento de las enfermedades que cursan con alteraciones del balance redox celular o de la oxigenación tisular. Desde este punto de vista, la ozonoterapia sistémica ayudaría al paciente con dolor crónico, ya que estudios preclínicos recientes han demostrado el papel de las especies reactivas del oxígeno (ERO) en la hiperalgesia, vía activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Gao y su equipo (67), en un modelo preclínico de dolor, tanto neuropático como inflamatorio, pudieron demostrar que las ERO a nivel del asta dorsal acompañaban al dolor, y que la administración sistémica de un agente neutralizador de las mismas reducía la hiperalgesia mediante el bloqueo de la fosforilación desde los NMDA. Posteriormente, el mismo grupo de investigación (induciendo hiperalgesia por capsaicina en ratas) pudo demostrar el papel del anión superóxido como responsable del procesamiento anormal de la señal dolorosa en el asta dorsal, sugiriendo el papel terapéutico de la superóxido dismutasa mitocondrial (SOD-2) en estos tipos de dolor.

Pero, ciertamente, los niveles de evidencia científica en el tratamiento con ozonoterapia sistémica del dolor crónico son prácticamente inexistentes. A este respecto, solo se pueden recopilar algunas referencias de trabajos presentados a congresos.

Teóricamente, el efecto beneficioso sobre pacientes inmunodeprimidos y la capacidad germicida del ozono lo harían útil, tanto en el tratamiento de la infección por herpes zóster como de la neuralgia posherpética. En este campo son varios los expertos que han ensayado tratamientos con ozono durante años, al parecer con resultados positivos. Generalmente se usa la ozonoterapia como coadyuvante a los tratamientos convencionales, bien vía sistémica o local (infiltraciones o aplicaciones

de aceites y agua ozonizada), pero podemos pensar que los defectos de protocolización y comunicación relegan estos trabajos al nivel de una anécdota médica, de utilidad para incentivar el desarrollo de trabajos mejor diseñados.

El ozono sistémico también se ha ensayado, de manera complementaria a las infiltraciones, en pacientes con artritis reumatoide. Menéndez y colaboradores añadieron satisfactoriamente, a lo largo de 8 semanas, una serie de inyecciones intramusculares de oxígeno/ozono en 17 pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroideos. El mismo grupo de investigación en 2010 comparó las infiltraciones aisladas de O₂/O₃ (3 ml a 10 µg/ml) con las infiltraciones más ozonoterapia sistémica rectal en dos grupos de pacientes con artritis reumatoide de la articulación temporomandibular; las mejorías, tanto en el dolor, como en la función y en el estado de la cápsula articular, fueron estadísticamente significativas a favor de la terapia combinada. A este respecto, la ozonoterapia sistémica parece disminuir los niveles de interleukina 1 beta, directamente relacionados con la actividad de la enfermedad, mientras que la ozonoterapia intraarticular disminuiría los niveles de interleukina 8 dentro de la articulación, justificando el menor recuento de granulocitos y la mejoría clínica.

Con respecto a la fibromialgia, esta es una "enfermedad del estrés" en la que subyace una alteración del balance de óxido-reducción celular, consecuencia de un aumento de la producción de radicales libres, una deficiencia de la capacidad antioxidante orgánica o de ambas circunstancias simultáneamente. Los hallazgos bioquímicos soportan esta realidad y la ozonoterapia sistémica ha sido propuesta como tratamiento. Hidalgo y colaboradores, en 1996, trataron con 10 sesiones de autohemoterapia a 21 pacientes con fibromialgia refractaria a un plan de tratamiento multidisciplinario, encontrando muy buena tolerabilidad y mejoría en el dolor y la fatiga, así como una disminución significativa en el uso de medicamentos para el dolor. Este mismo grupo ha administrado una dosis por vía rectal (200 ml de gas a 40 µg/ml) durante 24 sesiones a 36 pacientes con fibromialgia, recogiendo mejorías significativas en el FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire), en el estado anímico y en el componente físico del test de calidad de vida SF-12. El tratamiento fue muy bien tolerado, con meteorismo transitorio como efecto adverso más relevante.

CONTRAINDICACIONES DE LA OZONOTERAPIA

Todos los autores coinciden en la seguridad de los tratamientos con ozonoterapia, especialmente ahora que se dispone de máquinas modernas de gran precisión.

Jacobs, en Alemania, publicó que la incidencia de efectos adversos de la ozonoterapia sistémica era de solo el 0,0007%, llamando la atención las náuseas, el dolor de cabeza y la fatiga. En Cuba, con una experiencia de 25 años, teniendo como mínimo una unidad de ozonoterapia por cada provincia del país, solo se han registrado efectos adversos ligeros

La experiencia de los expertos italianos es similar, aunque el Dr. Bocci describe al menos seis muertes por aplicaciones del gas de manera intravenosa directa, práctica absolutamente prohibida en la Unión Europea.

Eventualmente, el efecto adverso más serio sería una reacción vagal, generalmente asociada al dolor durante la infiltración, y hay que tener en cuenta que esta ha de ser lenta, especialmente si se va a infiltrar un gran volumen de gas a una concentración elevada.

Como contraindicación absoluta está el déficit de glucosa-6-fosfatodehidrogenasa (favismo), ya que este enzima es necesario para abastecer de hidrogeniones al sistema glutatión, encargado de tamponar la oxidación que los lipoperóxidos producirán en el hematíe.

Como contraindicaciones relativas para la ozonoterapia sistémica estarían el hipertiroidismo no controlado, la trombocitopenia, la inestabilidad cardiovascular severa y los estados convulsivos. Tampoco es conveniente, por prudencia médica, aplicar la ozonoterapia sistémica a pacientes embarazadas.

Las infiltraciones se deberán evitar en cuadros hemorrágicos en pacientes anticoagulados.

Indudablemente, la ozonoterapia ha de ser practicada por un médico experto, y sería deseable un diagnóstico del estado prooxidante-antioxidante del paciente. En cuanto a la genotoxicidad del oxígeno/ozono médico, se han realizado muchos estudios que prueban su absoluta seguridad a dosis terapéuticas, salvo por vía inhalatoria, totalmente prohibida por su potencial tóxico. Como ejemplo, sirva un estudio llevado a cabo en Cuba, en el que Fernández y su equipo estudiaron la citotoxicidad del ozono, sin ninguna respuesta agresiva, a dosis hasta 10 veces superiores a la máxima dosis terapéutica empleada en autohemoterapia en humanos.

1.4 MATERIALES Y MÉTODOS

1.4.1 MATERIALES

Se seleccionan 25 pacientes con enfermedades osteoarticulares y con manejo del dolor posterior a 1 mes de evolución y con baja respuesta terapéutica a manejos convencionales como lo son opiáceos , neuromoduladores , psiquiátricos, depresores nervioso, aines entre otros, por lo cual se decide bajo consentimiento informado realizar aplicación de ozono endovenoso durante 10 sesiones con frecuencia aproximada de 7 días.

Para lo cual se establece el siguiente protocolo teniendo en cuenta técnicas y métodos ya utilizados.

Se realiza una sesión de Ozonoterapia, cada semana, utilizando solución salina de 250 cc + ozono; así (5 a 50 ml) las respectivas cantidades de volumen de ozono y (10 a 40 mcg/ml) concentración de ozono según el número correspondiente de cada sesión y se pasa a 60 gotas x minuto, se agita cada 5 a 10 minutos la solución preparada que se le está aplicando al paciente.

PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN

Cateterismo venoso periférico

- Salude al paciente y explique el procedimiento.
- Prepare el material a utilizar.
- Realice lavado de manos.
- Póngase guantes limpios.
- Purgue el equipo de venopunción: Desempaque la solución a infundir, el equipo de venoclisis, retire los protectores y conecte las partes, cuelgue la solución en un atril, comprima la cámara del equipo hasta que se llene de la solución a la mitad, abra la llave para que la solución baje y evite burbujas de aire.
- Seleccione el área a puncionar teniendo en cuenta: Estado de las venas, características de la solución a infundir, velocidad de la infusión, calibre del catéter, edad del paciente, duración del tratamiento.

- Ubique el torniquete + o – 15cm por encima del sitio a puncionar y pida al paciente que empuñe la mano.
- Haga desinfección de la zona del centro a la periferia con una torunda impregnada de alcohol.
- Realice la punción con el bisel del catéter hacia arriba en un ángulo de 20° a 30°, luego baje la cánula hasta que esta paralela a la piel, una vez visualice el retorno de sangre en la cámara de reflujo avance a través del vaso sanguíneo.
- Retire el mandril aplicando presión digital en la punta del catéter para prevenir el flujo de sangre.
- Acople el equipo de venoclisis y retire el torniquete.
- Establezca el goteo deseado.
- Asegure el equipo con micropore.
- Marque una de las cintas de fijación con: Fecha, hora, número del catéter, nombre de la persona que realiza el procedimiento.
- Rotule el equipo de venoclisis en la cámara de aire con la fecha y hora.
- Posterior a estas acciones se enciende máquina de ozono, se abre válvula de paso de oxígeno previa verificación de la presión que contenga la bala de oxígeno, se selecciona la opción jeringa y se indica la concentración de ozono a utilizar, se realiza la extracción del ozono según el volumen a utilizar y se adiciona a la solución salina para la posterior administración al paciente.

El detalle en la descripción de la metodología es muy apreciado (por los lectores críticos). Esta sección deberá quedar redactada con tal claridad y manera que “provoque” hacer una investigación similar. Debe permitir identificar los pasos y secuencialidad con la que se condujo la investigación. No olvidar las consideraciones éticas, declarando además que hubo aprobación por los comités IRB.

1.4.2 METODOLOGÍA

MÉTODO

Se seleccionan 31 pacientes con enfermedades osteomusculares y con baja respuesta terapéutica a manejos convencionales como lo son opiáceos, neuromoduladores, psiquiátricos, depresores nerviosos, aines entre otros, por lo cual se decide bajo consentimiento informado realizar aplicación de ozono endovenoso durante 10 sesiones con frecuencia aproximada de 7 días entre cada sesión.

De igual manera, en nuestro estudio quisimos incluir un grupo de personas diagnosticadas con Artritis reumatoidea, buscando reafirmar no solo el papel analgésico del ozono sino, además, su actividad antiinflamatoria e inmuno moduladora, encontrando respuestas satisfactorias similares a las obtenidas en el estudio realizado por Menéndez y colaboradores con pacientes con esta patología.

Para lo cual se establece el siguiente protocolo que es una adaptación por consenso de la fundación Clínica Juan N Corpas con base en el protocolo de Autohemoterapia mayor en segunda y tercera declaración de Madrid, asociación Argentina de ozonoterapia, centro de investigación de ozono en Cuba.

Se realiza una sesión de Ozonoterapia, cada semana, utilizando 250 cc solución salina al 0.9% o 250 cc de Dextrosa al 5% + ozono, iniciando con volumen de 5 ml e ir aumentando en cada sesión 5 ml hasta llegar a 50 ml, con concentraciones crecientes de ozono iniciando en 10 mcg hasta llegar a 40 mcg según el número correspondiente de cada sesión y se pasa a 60 gotas x minuto, se agita cada 5 a 10 minutos la solución preparada para evitar la precipitación del ozono.

PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN

Para la administración de Ozono se realizó el siguiente protocolo para cumplir con las normas de bioseguridad

- Consentimiento informado
- Salude al paciente y explique el procedimiento.
- Toma de signos vitales.
- Prepare el material a utilizar.
- Realice lavado de manos.
- Póngase guantes limpios.

Cateterismo venoso periférico

Purgue el equipo de venopunción: Desempaque la solución a infundir, el equipo de venoclisis retire los protectores y conecte las partes, cuelgue la solución en un atril, comprima la cámara del equipo hasta que se llene de la solución a la mitad, abra la llave para que la solución baje y evite burbujas de aire.

Seleccione el área a puncionar teniendo en cuenta: Estado de las venas, características de la solución a infundir, velocidad de la infusión, calibre del catéter, edad del paciente, duración del tratamiento.

Ubique el torniquete a 10 cm por encima del sitio a puncionar y pida al paciente que empuñe la mano.

Haga desinfección de la zona del centro a la periferia con una torunda impregnada de alcohol.

Realice la punción con el bisel del catéter hacia arriba en un ángulo de 20° a 30°, luego baje la cánula hasta que esta paralela a la piel, una vez visualice el retorno de sangre en la cámara de reflujo avance a través del vaso sanguíneo.

Retire el mandril aplicando presión digital en la punta del catéter para prevenir el flujo de sangre.

Acople el equipo de venoclisis y retire el torniquete.

Establezca el goteo a 60 gotas x minuto.

Asegure el equipo con micropore.

Marque una de las cintas de fijación con: Fecha, hora, número del catéter, nombre de la persona que realiza el procedimiento.

Rotule el equipo de venoclisis en la cámara de aire con la fecha y hora.

Posterior a estas acciones se enciende máquina de ozono, se abre válvula de paso de oxígeno previa verificación de la presión que contenga la bala de oxígeno, se selecciona la opción jeringa y se indica la concentración de ozono a utilizar, se realiza la extracción del ozono según el volumen a utilizar y se adiciona a la solución salina para la posterior administración al paciente.

Posterior a la administración del ozono endovenoso se realiza retiro de catéter y se desecha en su respectiva bolsa de desecho biológico.

DISEÑO: INVESTIGACIÓN, ACCIÓN, PARTICIPACIÓN.

Como metodología de investigación se uso la investigación acción participación IAP, La IAP es una forma de investigación y una metodología de intervención social. Si la investigación aplicada indaga para actuar o para mejorar la acción, la IAP propone el análisis de la realidad como una forma de conocimiento y de sensibilización, *concientización*, de la propia población. La IAP pretende obtener resultados fiables y útiles para mejorar situaciones colectivas, basando la investigación en la participación de los propios colectivos a investigar, que así pasan de ser "objeto" de estudio a sujeto protagonista de la investigación, controlando e interactuando a lo largo del proceso investigador y necesitando una implicación y convivencia del investigador externo en la comunidad a estudiar.

La Investigación Acción Participativa (IAP) es una metodología de investigación cualitativa que garantiza la participación de los sujetos afectados por una situación específica en la solución de ésta, desde su diagnóstico del fenómeno hasta la reducción del mismo, pasando por la implementación y evaluación de diversas acciones apropiadas según los recursos existentes.

Muestra: Población Lugar y tiempo

Población: personas mayores de 18 años con patologías osteomusculares diagnosticadas con previa revisión médica.

Lugar: centro médico ciclo vital en el municipio de Bello Antioquia.

Tiempo: agosto-septiembre-octubre del 2021.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de edad con diagnóstico de patologías osteomusculares confirmadas. Con poca respuesta a tratamientos convencionales.

Criterios de exclusión: menores de 18 años, otros diagnósticos de dolor que no son de tipo osteomuscular, que presenten contraindicaciones ante la aplicación del ozono.

¿Qué periodo de tiempo abarca la investigación? 1 año

¿Cómo realizó la inclusión de los pacientes o las unidades de observación? Se selecciono de una base de datos medica

Tamaño de la muestra: 31 personas

Medidas de desenlace

Los desenlaces que se evaluarán son el dolor.

Los desenlaces principales evaluados: disminución, mejoría del dolor osteomuscular.

Herramientas de medición

Utilizamos las herramientas de Google: se realizaron 2 formularios de Google Doc., se utiliza un primer formulario de ingreso inicial del paciente con su respectiva historia clínica, y el segundo formulario se diligenciaba en cada sesión para valoración con la escala EVA del dolor. Solo tienen acceso los médicos que participan en el estudio para revisar y evaluar los análisis arrojados.

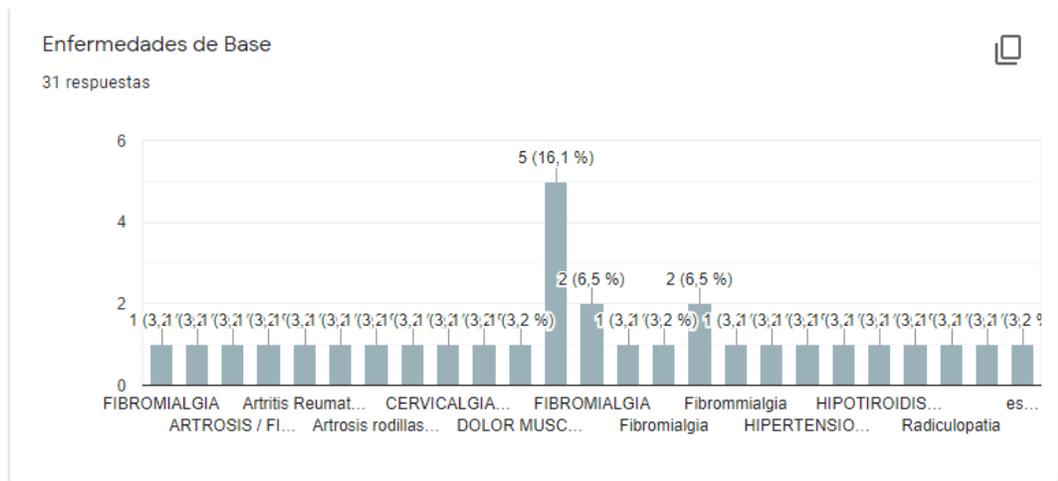
Las medidas que fueron tomadas y las precauciones para reducir (eliminar) sesgos de medición son los criterios de inclusión y que los pacientes no tuviesen contraindicaciones para realizar la ozonoterapia endovenosa. Se realiza el análisis de datos por medio de barras y tortas de resultados, la cuales explican cada ítem tomado y evaluado que se encuentran en los 2 formularios creados y utilizados en la aplicación de Google Doc.

Consideraciones éticas

Basados en la Ética como una ciencia filosófica que estudia la esencia y las leyes del desarrollo de la moral en la sociedad y en el mundo interno del individuo, por lo cual constituye un conjunto de principios normas y costumbres, iniciamos el proyecto de investigación escogiendo a los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, primero respetando su autonomía y decisión de ser parte del proyecto de investigación realizando un tratamiento médico, buscando la beneficencia de una manera desinteresada, sin buscar el beneficio económico y pensando en el bienestar del paciente para mejorar su estado de salud y por ende su calidad de vida. En este proyecto nos basamos en la obligación de no causar daño alguno a ningún paciente (no maleficencia). Utilizamos el principio moral de justicia con los pacientes, respetándolos siempre, revelándole la verdad del tratamiento a realizar, indicaciones, contraindicaciones, beneficios, efectos adversos, y dándole a cada uno siempre el trato ético que le corresponde.

Se diseñó consentimiento informado el cual reposa en el archivo de Ciclo vital por políticas del Ministerio de salud.

RESULTADOS



1. Gráfica de patología por cada paciente.

2. La evolución de su cuadro doloroso es?

31 respuestas

4. De las siguientes consideraciones, cuales considera que están presentes en tu vida

31 respuestas

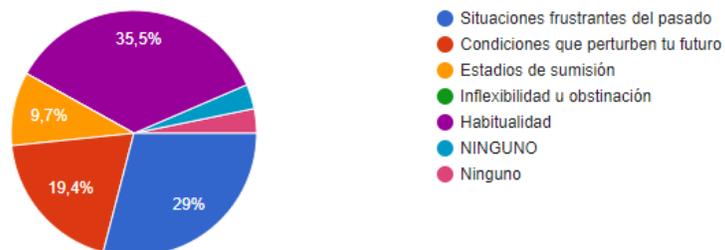


Gráfico Ilustración 1 : Tratamientos que han recibido para el manejo del dolor

3. Los tratamientos que ha recibido para el manejo del dolor, consideran que han logrado su objetivo

31 respuestas

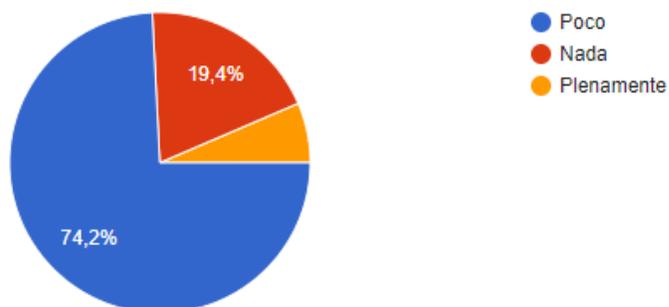


Ilustración 2 Manejo del dolor

5. Qué opinión le merecen los tratamientos alternativos para su dolencia

31 respuestas

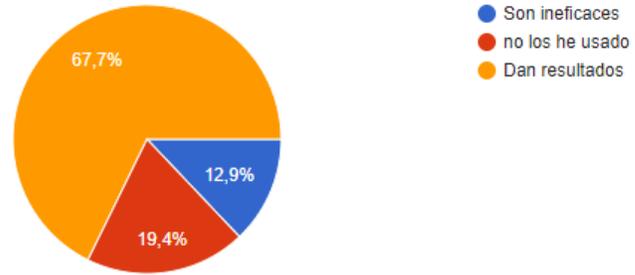


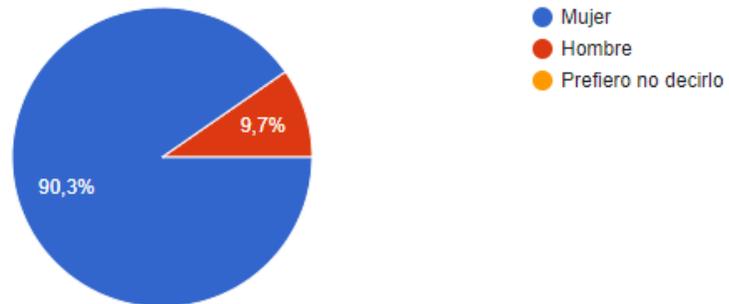
Ilustración 3 Opinión terapias alternativas

Resultados Cuestionario 2

Ilustración 4

Genero

207 respuestas



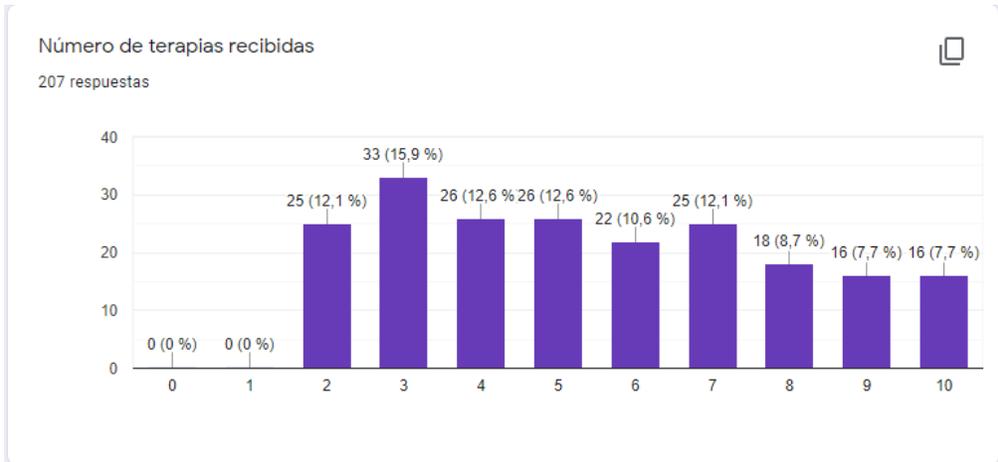


Ilustración 5. Numero de terapias recibidas

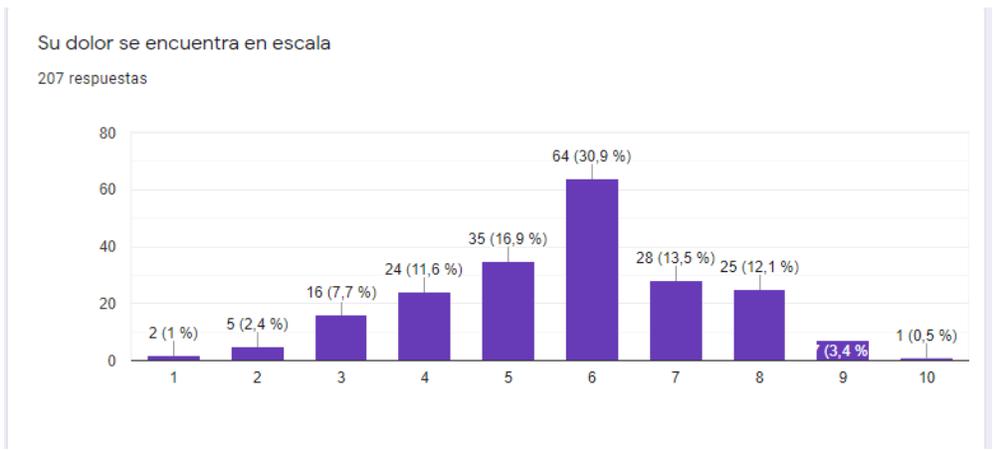


Ilustración 6. Escala del dolor

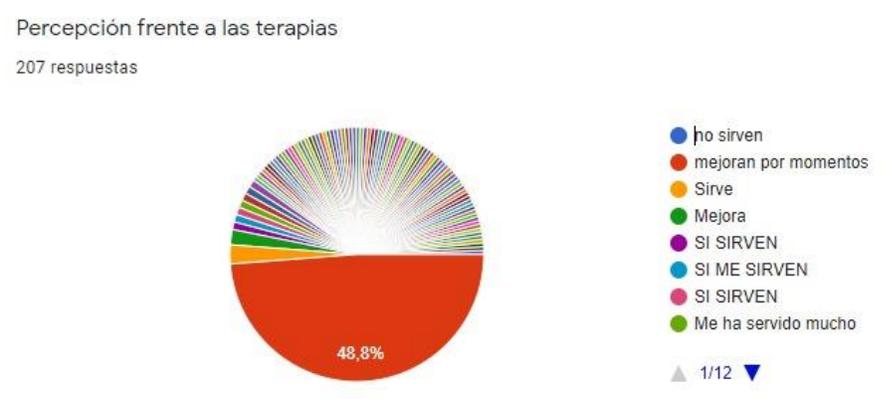


Ilustración 7. Percepción de las terapias.

Hallazgos

Como información general encontramos:

- De los 31 que se estudiaron o presentaron el 90.3% eran mujeres, el 9.7% eran hombres.
- Pacientes con diagnóstico de fibromialgia: 13.
- Pacientes con diagnóstico de artrosis: 2.
- Paciente con diagnóstico de artritis reumatoidea: 1.
- Paciente con diagnóstico de cervicalgia: 3
- Paciente con diagnóstico de dorsalgia: 3
- Paciente con diagnósticos de lumbalgia: 3
- Paciente con diagnóstico de artrosis: 4
- Paciente con diagnóstico de trastorno interno de rodilla: 2.

Como información específica encontramos:

El 49.2% de los pacientes si presentan mejoría total del dolor.

El 48.8% de los pacientes si presentan mejoría parcial del dolor.

El 2.0% de los pacientes no presenta mejoría del dolor.

1.5 DESARROLLO DEL PROYECTO

Se encontró una marcada mejoría de la disminución del dolor de los pacientes que fueron objetos de este estudio, mejoría de la calidad de vida de los pacientes al presentar mejoría de sus dolores, al poder realizar sus actividades diarias con mejoría de su dolor, al cumplir sus actividades sin restricciones como la tenían antes por su dolor constante, mejoría de su energía vital, mejoría en disminución de toma de medicamentos Alopáticos en su manejo de dolor crónico.

1.5.1 ANÁLISIS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO

¿Es la ozonoterapia endovenosa una técnica útil para el manejo de dolor en patologías osteomusculares?

Si, todos los pacientes reportaron mejoría durante el proceso de administración de la Ozonoterapia Endovenosa, sus cambios fueron valorados y observados a medida que se cumplía con las sesiones y avance del tratamiento como está señalado en el protocolo. La mayoría de los pacientes refieren que tienen mejor sensación de su ENERGIA Vital.

Factores positivos o negativos que influyeron en estos resultados;

Factores positivos: la disposición de los pacientes para cumplir con su tratamiento adecuadamente, asistir a sus sesiones semanalmente y puntualmente, contar con personal calificado para realizar cada sesión a los pacientes, tener a la mano siempre los insumos necesarios, contar con la máquina de Ozono siempre y el Oxígeno necesario, contar con instalaciones adecuadas para la administración de la Ozonoterapia Endovenosa y cumplir como esta en el protocolo.

Factores negativos: que en algunas ocasiones los pacientes por razones ajenas no podían cumplir su sesión como está estipulado en el protocolo, pero fue caso fortuito, la congestión vehicular en algunas ocasiones para acudir al sitio, los cambios drásticos de clima para los pacientes llegar al sitio.

La Ozonoterapia Endovenosa en la mayoría de los pacientes presenta mejoría de sus dolores osteomusculares, al mejorar los dolores crónicos y agudos se nota la mejoría en la calidad de vida de los pacientes, mejora su ciclo vital, que, aunque todos los pacientes la mejoría no fue total, si es mejoría marcada de su estilo de vida, actividad diaria, de su sentir.

1.6 CRONOGRAMA

	Año 2021
PROBLEMA	Febrero del 2021
Pregunta	Marzo del 2021
Elaboración de proyecto	Julio del 2021
Recolección de datos	Julio, Agosto, Septiembre, Octubre del 2021
Análisis de datos	Octubre 2021
Resultados	Octubre, Noviembre del 2021
Comunicación de resultados	Noviembre del 2021

1.7 CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta la teoría encontrada con referencia al artículo, podemos evidenciar que, si con la Ozonoterapia podemos alcanzar el efecto antiinflamatorio, analgésico, antiedema y descongestionante de las articulaciones y del sistema osteomuscular, todo favorecerían un efecto relajante muscular, así como la mejoría de la movilidad de la zona tratada, mejoría de la calidad de vida de los pacientes, mejoría en su actividad diaria, en su energía vital. Además, los efectos del ozono sobre la sopa bioquímica inhibirían la acción de las prostaglandinas proinflamatorias, la serotonina, la bradiquinina o la sustancia P, justificando así su efecto analgésico, antiinflamatorio y remielinizante, con disminución de la sensibilización periférica, mejorando el dolor osteomuscular en los pacientes. Por lo cual evidenciamos buena respuesta del dolor osteomuscular, de los pacientes que fueron sometidos al estudio y la realización de la Ozonoterapia endovenosa.

La ozonoterapia parece un tratamiento que, además porque sin ningún efecto secundario, se puede proponer a pacientes con fibromialgia que no están obteniendo resultados adecuados de otros tratamientos disponibles y puede considerarse como medicina complementaria / integradora.

La ozonoterapia parece un tratamiento que, además porque sin ningún efecto secundario, se puede proponer a pacientes con dolores osteomusculares generalizados agudos o crónicos. Todo esto se logra al realizar la Ozonoterapia disminuyendo la respuesta inflamatoria, alcanzando analgesia, disminuyendo el edema en el proceso inflamatorio que presenta el paciente en su cuadro de dolor.

1.8 RECOMENDACIONES

Si bien no existe reglamentación del ozono en el país si se considera importante continuar con su estudios para lograr hallar la relación entre el dolor y su mejoría tras la aplicación del ozono ya sea endovenoso o en el área afectada.

Se sugiere ampliar la evaluación respecto a los efectos de la ozonoterapia en dolor crónico, ya que la evidencia, aún con limitaciones, muestra resultados positivos que merecen ser discutidos de manera más rigurosa, sistemática y amplia, incluyendo criterios de factibilidad, aplicabilidad y la opinión de expertos en el tema. Todo ello excede la naturaleza de este documento.

1.9 BIBLIOGRAFÍA

Pressman S y Warburg OH. La historia del ozono. 6ª ed. Plasmafire; 2000.

Ajamieh HH, Berlanga J, Merino N, Martínez-Sánchez G, Popov I, Menéndez S, Giuliano A, Re L, León OS. Papel de la síntesis de proteínas en la protección conferida por el preacondicionamiento oxidativo del ozono en la isquemia/reperfusión hepática. *Transpl Int* 2005;18:1-9.

Ajamieh HH, Menéndez S, Martínez-Sánchez G, Candelario-Jalil E, Re L, Giuliano A, León OS. Efectos del preacondicionamiento oxidativo del ozono sobre la generación de óxido nítrico y el equilibrio redox celular en un modelo de rata de isquemia hepática-reperfusión. *Hígado Int* 2004;24:55-62.

Albertini F. Administración del ozono en el tratamiento del disco cervical herniado. Informe del caso. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2002;1:203-6.

Barber E, Menéndez S, Barber MO, Merino N, Calunga JL. Estudio renal funcional y morfológico en riñones de ratas pretratadas con ozono y sometidas a isquemia caliente. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* 1998;29:178-81.

Benvenuti P. Tratamiento oxígeno-ozono de la rodilla, el hombro y la cadera. Una experiencia personal. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2006;5:135-44.

Bocci V. Oxígeno-Ozonoterapia. Una evaluación crítica. Dordrecht, Países Bajos: Kluwer Academic Publishers; 2002.

Brina L, Villani PC. Tratamiento de las lesiones del manguito de los rotadores con infiltración ecoguiada o fan de la mezcla oxígeno-ozono. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2004;3:139-47.

Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, Dalla-Volta G, Guindani M, Leonardi M. Intraforaminal O₂-O₃ versus infiltraciones esterásicas perirradiculares en el dolor de espalda baja: Estudio controlado aleatorio. *J Neurol* 2005;26:996-1000.

Carmona L. Revisión sistemática: Ozonoterapia en enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin* 2006;2:119-23.

Cosma F, Simonetti L, De Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M. Terapia de oxígeno-ozono mínimamente invasiva para la hernia de disco lumbar. *J Neurol* 2003;24:996-1000.

Escarpanter-Buliés JC, Valdés-Díaz O, Sánchez-Rauder R, López-Valdés Y, López-García C. Resultados terapéuticos en la osteoartritis de la rodilla con infiltraciones de ozono. *Rev Cubana Invest Bioméd* 1997;16(2).

Gjonovich A, Marchetto R, Montemarà E, Girotto T. Tendinopatías refractarias de la rodilla: Uso de la oxígeno-ozonoterapia. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2003;2:187-92.

Gjonovich A, Girotto T, Montemarà E. Jumper's knee: Oxygen-ozone therapy in refractory forms. Experiencia clínica. *Rivista italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2002;1:183-18.

Ikonomidis ST, Iliakis EM, Charalambus Dvakirtzian L. Tratamiento no quirúrgico del síndrome del choque del hombro con inyecciones tópicas de la mezcla médica del oxígeno-ozono. Un ensayo clínico de doble anonimato. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2002;1:41-4.

Iliakis E. Uso de la terapia de oxígeno-ozono en la práctica ortopédica. *Acta Tóxico. Ther* 1996;vol XVII:249-53.

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

Hidalgo J, Calandre E, Rico Villademoros F, Delgado A, Entrena JM, Menéndez S. Interés del ozono sistémico en el tratamiento de la fibromialgia altamente refractaria. En 1a Jornadas Internacionales de Oxígeno-Ozonoterapia Médica. Jerez de la Frontera, 2006. Peralta C, Xaus C, Bartrons R, León OS, Gelpi E, Roselló-Catafau J. Efecto del tratamiento con ozono sobre especies reactivas de oxígeno y

producción de adenosina durante la isquemia-reperfusión hepática. *Free Rad Res* 2000;33:595-605.

Manzi R y Raimondi D. El papel de la terapia del oxígeno-ozono en chondromalacia patelofemoral. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2002;1:31-5.

Menéndez S, et al. Ozono. Aspectos básicos y aplicaciones clínicas. Centro de Investigaciones del Ozono CENIC 2008; Ciudad de La Habana, Cuba.

Moretti B, Lanzisera R, Pesce V, Moretti L, Rótula S, Rótula V. Simone C. O2-O3 vs fármacos antiinflamatorios en el tratamiento del dolor de cuello. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2004;3:131-7.

Muto M, Ambrosanio G, Guarnieri G, Capobianco E, Piccolo G, Annunziata G, Rotondo A. Dolor lumbar y ciática: Tratamiento con infección intradiscal-intraforaminal O2-O3. Nuestra experiencia. *Radiol Med* 2008;113:695-706.

Trenti GF, Gheza G. Eficacia de la terapia de dolor oxígeno-ozono asociado con ondas de choque para tratar la tendinitis calcificante del hombro. Conclusiones preliminares. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2002;1:45-50.

Viebahn R. El uso del ozono en medicina, 2ª Rev. Alemania: Hang Heidelberg, 1994: 1-148.85.

Villa G. C6-C7 tratamiento de hernia de disco con infiltración paravertebral de oxígeno-ozono. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2002;1:199-201.

Yue Yong Xiao, Jin Lin Tian, Jia Kai Li, Jin Shan Zhang. CT. Inyección dirigida del ozono para el tratamiento del herniation cervical del disco. *Rivista Italiana Ossigeno aleatorizado, doble ciego, de inyección paravertebral lumbar activa y simulada. Espina dorsal* 2009;34:1337-44.

Zanardi G, Zorandi A. Terapia de oxígeno-ozono en patologías dolorosas del pie de atletas. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2002;1:51-6.

Zambello A, Bianchi M, Bruno F. Seguridad en la ozonoterapia. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2004;3:25-34.

ANEXOS

Anexo A

Tablas de uso de Ozono Juan N Corpas.

Ozono		
endovenoso		
Sesión	Volumen ozono	Concentración mcg/mL
1	5 mL	10 (mínima)
2	10 mL	15
3	15 mL	20
4	20 mL	25
5	25 mL	30
6	30 mL	35
7	35 mL	40
8	40 mL	40
9	45 mL	40
10	50 mL	40 (máxima)

Volumen: 5 – 50 mL
Concentración: 10 – 40 mcg/mL

Anexo B

<https://docs.google.com/forms/d/1I6aTSOaONFw87egiNjayCKmgsrOtesAutOZVkp6BvaM/edit?usp=drivesdk&chromeless=1>

Anexo C

Declaración de Madrid.

Se adjunta archivo con el documento correspondiente a la declaración de Madrid actualizada del 30 de julio de 2010.

Anexo D

Consentimientos informados.

Se adjunta archivo correspondiente a los consentimientos informados de las personas que hicieron parte del estudio de Ozonoterapia.