

artículo original

Artículo revisado el 15 de agosto de 2012

La ozonoterapia y su fundamentación científica

Adriana Scwhartz

M.D. Directora Clínica Fiorela, Madrid.

Directora Científica Instituto Clínico Fiorela, San Pedro Sula (Honduras).

Presidenta de la Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia (AEPROMO).

Presidenta de la *International Medical Ozone Federation* (IMEOF).

Secretaria del *International Scientific Committee of Ozone Therapy* (ISCO3).

Gregorio Martínez-Sánchez.

Dr. Ciencias Farmacéuticas.

Ph.D., Director Científico, Medinat srl. Ancona. Italia.

Palabras clave

ozono
ozonoterapia
oxígeno ozono terapia
tratamiento con ozono

Resumen

En los últimos años la ozonoterapia como método terapéutico efectivo ha obtenido un mayor desarrollo y difusión. Rusia y Cuba la tienen reconocida en su normativa; en más del 76% de las Comunidades Autónomas españolas está regulada; y en Italia cuatro Regiones han señalado los criterios para su práctica, además de dos decisiones judiciales favorables. La ozonoterapia se caracteriza por la simplicidad de su aplicación, alta efectividad, buena tolerancia, y con prácticamente ausencia de efectos colaterales. El presente documento basándose en los últimos libros y artículos científicos sobre el tema, hace una actualización sobre los hallazgos recientes que justifican desde el punto de vista científico, las aplicaciones médicas del ozono. Durante largo tiempo en el pasado la aplicación del ozono en la práctica médica no era muy aceptada por las ideas infundadas sobre su toxicidad en relación con las altas concentraciones empleadas en la industria. Como todo medio de curación, la ozonoterapia es dependiente de la dosis. Es importante conocer que en la práctica clínica las concentraciones de ozono son inferiores a las tóxicas en varios órdenes de magnitud. En el diapasón de estas concentraciones el ozono actúa como medio terapéutico y muestra propiedades inmuno-moduladoras, anti-inflamatorias, bactericidas, antivirales, fungicidas, analgésicas y otras. El número de sociedades científicas y trabajos de corte clínico, incluidos estudios de meta-análisis se incrementan cada vez más. Al mismo tiempo se refuerzan los esfuerzos por regularizar esta práctica médica.

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Schwartz, A; Martínez-Sánchez, G. (2012). La Ozonoterapia y su fundamentación científica. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 2, nº 1, pp. 163-198.

1. Introducción. Antecedentes históricos.

La ozonoterapia ha sido utilizada con fines terapéuticos desde finales del siglo XVII, en diferentes modalidades con resultados terapéuticos inesperados en algunas patologías. No obstante existe aún en la actualidad un elevado prejuicio en la comunidad médica en general al uso de esta terapia. El presente trabajo tiene como objetivo analizar los antecedentes y principales hallazgos que sustentan el uso médico del ozono desde el punto de vista científico.

La búsqueda y localización de la información, incluyó una revisión de libros, artículos científicos en la Base de Datos MEDLINE (PubMed) y en la base de datos ISCO3 (Zotero), entre los años 2000-2012, para lo cual se utilizaron en lo fundamental los descriptores siguientes: ozono, ozono terapia, oxígeno ozono terapia y tratamiento con ozono. Se localizaron las fuentes de información primaria (artículos originales). La búsqueda bibliográfica incluyó artículos científicos de revisión y de resultados experimentales.

En la literatura científica la primera mención acerca del ozono fue hecha por el físico holandés Martin van Marum en 1785. Durante experimentos con una potente instalación para la electrificación descubrió que al pasar una chispa eléctrica a través del aire aparecía una sustancia gaseosa con olor característico, que poseía fuertes propiedades oxidantes. En 1840 el profesor de la universidad de Basilea Cristian Frederick Schönbein relacionó los datos de los cambios en las propiedades del oxígeno con la formación de un gas en particular al cual llamó ozono (de la palabra griega ozein “oloroso”). Schönbein detectó por primera vez la capacidad del ozono para unirse con sustratos biológicos en las posiciones correspondientes a los enlaces dobles.¹ El químico alemán Christian Friedrich Schönbein, también es conocido por el descubrimiento de la nitrocelulosa.

En 1857 con ayuda del “*moderno tubo de inducción magnética*” creado por Werner von Siemens se construyó el primer aparato técnico de ozonización, que fue empleado en una instalación para la purificación de agua potable. Desde entonces la ozonización permite obtener de modo industrial agua potable higiénicamente pura y apta para el consumo humano. Cien años después el Dr. Joachim Hansler construyó el primer generador medicinal de ozono que daba la posibilidad de dosificar con precisión la mezcla ozono-oxígeno.¹

En 1885 la sociedad médica de la Florida (Estados Unidos) publica el libro “*Ozono*”, escrito por el Dr. Charles J. Kenworth, donde se daban detalles sobre el uso del ozono con fines terapéuticos. En octubre de 1893 se instaló en Holanda (Ousbaden) el primer sistema de tratamiento de aguas con ozono, extendido en la actualidad a más de 3 000 plantas de tratamiento de aguas con ozono. En septiembre de 1896 fue patentado por Nikola Tesla un sistema generador de O₃. En 1900 formó la compañía *Tesla Ozono* que comenzó a vender máquinas generadoras de ozono y aceite de oliva ozonizado para uso médico.

En 1898 se fundó en Berlín el *Instituto para la Sanación con Ozonoterapia* por Thauerkauf y Luth. A partir de este año comenzaron a experimentar con la administración del ozono mediante inyecciones. En 1902 el diccionario práctico de *Materia Médica* de Londres a cargo de J.H. Clarke describe el uso exitoso del agua ozonizada que llamó *Oxygenium* en el tratamiento de anemia, cáncer, diabetes, influenza, envenenamiento por morfina, aftas, y tosferina. Este

mismo año aparece en un periódico local de Washington un artículo del Dr. Charles Linder que describía el uso de las inyecciones de O₃ dentro de su práctica habitual.

En 1904 se edita el libro “*Usos medicinales del hidrozón*” (agua ozonizada) y “*glicozón*” (aceite de oliva ozonizado), de Charles Marchand, un químico de Nueva York. En el libro que se conserva en la librería del Congreso de Estados Unidos se puede ver un sello de la asociación de Cirujanos Generales de ese país dando su aprobación. En 1911 fue publicado el *Manual de Trabajo para Altas Frecuencias* del Dr. Noble Eberhart del Departamento de Fisiología y Terapia de la Universidad de Loyola en Chicago. En su capítulo 9 se detalla el uso del ozono en el tratamiento de la tuberculosis, anemia, clorosis, tosferina, tétanos, asma, bronquitis, fiebre alta, insomnio, neumonía, diabetes, gota y sífilis. En 1913 se crea la primera sociedad alemana de ozonoterapia bajo la dirección del Dr. Eugene Blass con el nombre de *Eastern Association for Oxygen Therapy*.²

Durante la Primera Guerra Mundial (1914 – 1918), el Dr. Albert Wolff de Berlín fomenta el uso del ozono para el tratamiento de heridas, pie de las trincheras (también conocido como pie del foso o pie congelado), gangrena y para paliar los efectos del gas venenoso. También utiliza el ozono para el cáncer de colon, cáncer cervical y las úlceras de decúbito. En ese entonces el uso de bolsas de goma dificultó el éxito de los tratamientos.

En 1926, el Dr. Otto Warburg del Instituto Kaiser de Berlín publica que la causa del cáncer es la falta de oxígeno a nivel celular. Este investigador recibió el Premio Nobel de Medicina en 1931. Los directores de los hospitales más relevantes de los E.E.U.U., publicaron en 1929 el libro “*Ozone and Its Therapeutic Action*”, en el que se enumeraron 114 enfermedades y su tratamiento mediante la aplicación de ozono.³

El odontólogo suizo E.A. Fish (1899-1966) fue el primero en intuir las enormes ventajas del O₃ en el tratamiento local. Trabajó con ozono y agua ozonizada desde antes de 1932 cuando trató con buenos resultados una pulpitis gangrenosa con una inyección del gas. El paciente tratado fue el Dr. Edwin Payr (1871-1946) quien de inmediato comprendió la utilidad del ozono y se entusiasmó en su aplicación en cirugía general. Publicó en 1935 un artículo de 290 páginas titulado “*Tratamiento con ozono en cirugía*” presentándolo al 59º congreso de la sociedad quirúrgica alemana. Entre 1934 y 1938 los Drs. Aubourg y Lacoste en Francia, usaron el ozono mediante insuflación rectal para tratar problemas de fístulas. En 1938 Paul Aubourg publicó un artículo sobre los éxitos conseguidos en el hospital de Beaujon (Cliché, Ille de France).

En 1933 la Asociación Médica Americana (AMA) dirigida entonces por el Dr. Simmons, instó al Gobierno de los Estados Unidos para que se prohibieran todas las terapias que no fueran medicamentos autorizados y debidamente registrados, con lo que decae el uso del ozono en este país. De esta forma se otorga un beneficio exclusivo al monopolio de las compañías farmacéuticas. La decisión de Simmons produjo reacciones no favorables en el seno de la AMA. El Dr. Emanuel Josephson de New York escribió: “*The methods which Simmons and his crew used in their battle for a monopoly of medical publications and of advertisements to the profession were often crude and illegitimate (...) The AMA has openly threatened firms that advertise in media other than their own journals with withdrawal of ‘acceptance’ of their*

products”[“Los métodos que usaron Simmons y su equipo en su batalla por el monopolio de las publicaciones médicas y de la publicidad a la profesión a menudo eran ilegítimos y burdos (...) La AMA ha amenazado abiertamente las empresas que no publican en otros medios que no sean sus propias revistas, con la retirada de la ‘aceptación’ de sus productos”]. El Dr. Josephson describió además el comportamiento del Dr. Simmons en el seno de la AMA como “*conspiracy in restraint of trade, and extortion*” [conspiración para restringir el comercio, y extorsión], agregando que “*almost every branch of the Federal Government active in the field of medicine was completely dominated by the Association*” [casi todas las áreas del Gobierno Federal activas en el campo de la medicina, estaban completamente dominadas por la Asociación].²

En 1951 el Dr. William Turska escribió “*Oxidation*” que es una lectura recomendada hasta hoy en día. Fue pionero en la inyección de ozono en la vena porta para alcanzar mejor al hígado. Sus resultados fueron excelentes. En 1950 el Dr. W. Zable lo utiliza para el tratamiento del cáncer y siguen su ejemplo los doctores P.G. Seeger, A. Varro y H. Werkmeister. En 1952, el *National Cancer Institute* verifica los hallazgos del Dr. Otto Warburg respecto a que la causa del cáncer podría originarse en el déficit de oxígeno tisular.

Desde 1953 el Dr. Hans Wolff (1924-1980) creó la primera escuela de ozonoterapia formando a muchos médicos; y en 1961 introdujo las técnicas de auto-hemoterapia mayor y menor. Creó en 1972 junto con el Dr. Joachim Haensler la *Sociedad Alemana de Ozonoterapia*. En 1979 publica su libro “*Das Medizinische Ozon*” (El Ozono en Medicina) (Heidelberg, VFM Publications, 1979).

En 1957, el Dr. Joachim Haensler (1908-1981) patentó su generador de ozono que ha sido la base de la expansión de la ozonoterapia Alemania. Hoy en día más de 11 000 profesionales de la salud alemanes utilizan el ozono en su trabajo diario. En 1977 la Dra. Renate Viebahn proporciona una descripción técnica de la acción del ozono en el cuerpo. Diez años más tarde, en 1987, junto con el Dr. Siegfried Rilling publican “*The Use of Ozone in Medicine*”, convirtiéndose en uno de los libros de referencia.

En 1979, el Dr. George Freibott comenzó a tratar con ozono a su primer paciente de SIDA con resultados esperanzadores, seguido por el Dr. Horst Kieff quien en 1980 informaba sobre sus resultados. La revista *Science* publicó el artículo: “*Inhibición selectiva del crecimiento de células cancerosas humanas por el ozono*”.⁴

El primer Centro de Investigación de Ozono del mundo fue fundado en Cuba. En 1990 los éxitos en el tratamiento de la Retinosis Pigmentaria, Glaucoma, Retinopatías y Conjuntivitis fueron publicados allí por un grupo de investigadores liderados por la Dra. Silvia Menéndez, el Dr. Frank Hernández, el Dr. Orfilio Peláez y otros.⁵ En 1992, un grupo de investigadores rusos dieron a conocer sus experiencias tratando grandes quemados con baños de suero fisiológico al límite de saturación previamente tratado con ozono burbujeante. Sus resultados fueron asombrosos.

Los primeros usos del ozono se basaron en sus propiedades bactericidas⁶⁻⁸. En 1993 Carpendale y Freeberg encontraron importantes aplicaciones del O₃ en pacientes afectados

de VIH/SIDA, estudio sucesivo a las observaciones realizadas en 1991 sobre la inactivación viral (virus VIH-1) dosis dependiente.⁹ En 2002 aparece el libro “*Ozono, un nuevo fármaco*” del profesor de la Universidad de Siena (Italia) Velio Bocci, que constituye un libro de referencia para la práctica de la ozonoterapia.¹⁰ Seguido de varios más del mismo autor. El 2008 fue un año rico en publicaciones de libros de ozonoterapia, entre los que se encuentran el del ruso Oleg Maslennikov *et al.* “*Ozone Therapy in Practice: Health Manual. Ministry of Health Service of the Russian Federation*”; el la cubana Silvia Menéndez *et al.* “*Ozono Apectos Básicos y Aplicaciones Clínicas*”; y el del alemán Z. Fahmy, “*The Application of Ozone Therapy in Pain Management, Rheumatic and Orthopaedic Diseases*”. En el 2011 se publica la obra más completa escrita en español, el libro “*Guía para el uso médico del ozono: fundamentos terapéuticos e indicaciones*” de Adriana Schwartz *et al.* publicado por la Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia, AEPRMO.³

2. Situación actual de la ozonoterapia en el campo médico.

En la actualidad existen más de 40 asociaciones nacionales e internacionales que agrupan los profesionales que practican esta terapia, revistas especializadas indexadas, cursos de formación continuada y congresos sobre el tema. Sin embargo la aplicación generalizada de la ozonoterapia y su regularización por parte de las autoridades es un tema crítico en la actualidad. La ozonoterapia se enfrenta al bloqueo a su introducción por parte de la potente industria farmacéutica que vería disminuida la venta de fármacos. Además la venta de maquinas generadoras y dispositivos para la terapia que comercializan sus productos entre profesionales de la salud, sin que cumplan los estándares establecidos y/o sin poseer una adecuada preparación teórica y práctica pueden generar accidentes en su aplicación, lo que dañaría la imagen de esta terapia. Por otra parte, su utilización por personas no debidamente formadas puede dar lugar a malas prácticas médicas.

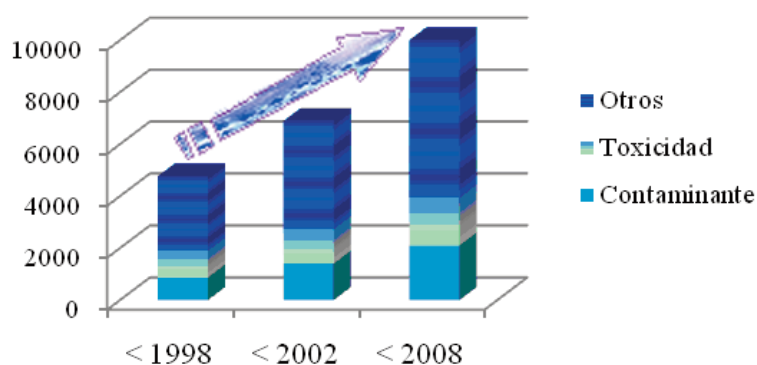
Uno de los intentos más exitosos y recientes para unificar los criterios en cuanto a métodos y procedimientos estándar a seguir, fueron recogidos en la “*Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia*”,¹¹ firmado en Madrid, España (4 de junio de 2010) durante el Encuentro Internacional de Escuelas de Ozonoterapia, organizado por AEPRMO – Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia, en la Real Academia Nacional de Medicina. La Declaración la han firmado 26 organizaciones nacionales e internacionales de ozonoterapia y se ha traducido a diez idiomas. En la actualidad la “*Declaración*” es el único documento realmente global existente sobre la ozonoterapia y sus recomendaciones son ampliamente aplicadas en diferentes lugares del mundo. No obstante, la ozonoterapia sigue encontrando dificultades para tener aceptación amplia en el mundo médico y su formal incorporación en las normativas regularizadoras de los Estados. Los profesionales e investigadores de la medicina continúan en la batalla a favor de la aplicación de esta modalidad terapéutica, buscando el beneficio de los pacientes del modo más sencillo y seguro.

Debe quedar claro que para que la práctica de la ozonoterapia sea segura se debe: 1) Usar un generador preciso. Dentro de la Unión Europea el generador debe poseer el marcado CE. 2) Manejar dosis, volúmenes y concentraciones precisas y bien definidas. La dosis total se calcula multiplicando la concentración por el volumen. Conociendo la dosis óptima se logra un

efecto terapéutico sin toxicidad alguna. 3) Asegurar que el médico tenga una buena formación en la terapia por entidades reconocidas y competentes. 4) Disponer por parte de las autoridades sanitarias las regulaciones del caso que permitan tanto al paciente como al terapeuta recibir y trabajar bajo normas de seguridad. 5) Disponer de fondos para la investigación continuada.³

Un análisis de los trabajos científicos generados en torno al tema del impacto del ozono sobre la salud humana mostró cómo muchos de ellos se enfocan básicamente en la descripción de sus efectos tóxicos y su impacto ambiental (Fig.1). Para explicar estos propios efectos, los estudios más profundos sobre sus mecanismos de acción a nivel biológico también se han incrementado. Se puede observar además un rápido crecimiento del número de estudios, ya sea básicos como aplicados, relativos al uso médico del ozono. Estudios que incluyen la explicación de los mecanismos bioquímicos y farmacológicos mediante los cuales el ozono ejerce sus efectos.²

Figura 1



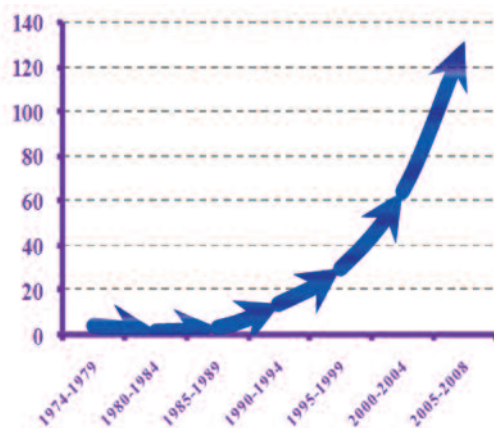
Número de trabajos científicos referidos a los estudios del ozono. Datos según la base de datos PubMed 2009.¹²

El principal obstáculo a la aceptación amplia de la ozonoterapia está asociado en gran parte a los obstáculos que impone la gran industria del fármaco, activando campañas mediáticas en contra de estos procedimientos, al punto de llegar a una pura ignorancia científica. Injustamente y sin base científica se ha afirmado que "el ozono es tóxico en cualquiera sea su uso", olvidando que los efectos del ozono médico como el de casi todas las sustancias, dependen de la dosis; y que a pesar de esas falsas afirmaciones el ozono se considera uno de los mejores desinfectantes del agua potable, capaz de evitar brotes de infección. Usado en concentraciones apropiadas el ozono puede activar mecanismos antioxidantes que protegen al organismo del efecto de los radicales libres, involucrados en el envejecimiento y en un gran número de patologías.

A pesar del empirismo que antecedió la práctica de la ozonoterapia y a los escasos fondos disponibles para la investigación en este campo, en los últimos años han ido apareciendo una cantidad creciente de libros (Anexo I) y trabajos investigativos (Anexo II) que constituyen el soporte científico de este procedimiento terapéutico. Según la base de datos «Web of Science» revisada en 2009, el número de trabajos sobre el uso del ozono en el campo médico se ha

incrementado notablemente. Mientras que en el período 1974-1979 aparecieron solo 2 artículos, entre 2005 y 2008 su número se había incrementado a 140 (Figura 2).¹²

Figura 2



Número de trabajos sobre el uso del ozono en medicina (Web of Science 2009).²

3. Propiedades físico químicas y mecanismo de acción del ozono.

El ozono es el gas más importante de la estratósfera, alcanzando su máxima concentración (por encima de los $1000\mu\text{g}/\text{m}^3$) a una altura de 20-30 km. Es un gas de naturaleza inestable, color azul cielo, perceptible a concentraciones entre $98,16\mu\text{g}/\text{m}^3$ - $19,63\mu\text{g}/\text{m}^3$. Está compuesto por tres átomos de Oxígeno (es una forma alotrópica de éste). Posee una elevada velocidad de descomposición que oscila en el orden de 10^5 - 10^6 mol/s. El ozono es 1,6 veces más denso y 10 veces más soluble en agua ($49,0$ mL en 100 mL de agua a 0°C) que el oxígeno y aunque el ozono no es una molécula radical, es el tercer oxidante más potente después del flúor y el perisulfato. El ozono se produce por tres fuentes fundamentales de energía: Electrólisis química, descargas eléctricas, y radiaciones de luz UV. El ozono es un gas inestable que no puede ni envasarse ni almacenarse, por tanto, debe usarse de inmediato pues tiene una semivida de 40 min a 20°C .³

4. Mecanismos de acción. Aspectos generales.

Las investigaciones realizadas en el siglo XIX sobre las propiedades del ozono mostraron que es capaz de reaccionar con la mayoría de sustancias orgánicas e inorgánicas hasta su oxidación completa, es decir, hasta la formación de agua, óxidos de carbono y óxidos superiores. En relación con su reactividad frente a las sustancias biológicas se estableció la influencia selectiva del ozono sobre las sustancias que poseen enlaces dobles y triples. Entre éstas se relacionan las proteínas, los aminoácidos y los ácidos grasos insaturados, que forman parte de la composición de los complejos lipoproteicos del plasma y de las capas dobles de las membranas celulares.

Las reacciones con estos compuestos están en la base de los efectos biológicos de la

ozonoterapia y tienen un significado en la patogénesis de diferentes enfermedades. Sus mecanismos de acción están estrechamente ligados a la producción de cuatro especies fundamentales, al reaccionar con los fosfolípidos de membrana: ozónidos, aldehídos, peróxidos, peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Su interacción será mayoritariamente con sustancias con dobles enlaces presentes en células, fluidos o tejidos. También interacciona con moléculas de ADN y restos cisteínicos de las proteínas. En cantidades adecuadas y controladas, estos derivados de la reacción del O_3 con los dobles enlaces celulares, ejercen diferentes funciones biológicas y terapéuticas, actuando como segundos mensajeros, activan enzimas, como mediadores químicos y de respuesta inmune, entre otros (Fig. 3).³

Figura 3



Efectos biológicos y terapéuticos del Ozono.

Cuando el ozono entra en contacto con los fluidos biológicos (sangre, plasma, linfa, suero salino fisiológico, orina, etc.) se disuelve en el agua presente en estos fluidos y reacciona en segundos. Los antioxidantes hidrófilos y lipófilos presentes en esos líquidos orgánicos, agotan una cantidad considerable de la dosis del ozono, pero si la concentración aplicada es la correcta, permite la formación de cantidades apropiadas de especies reactivas del oxígeno, ERO y POL (producto de la lipoperoxidación). La formación de ERO en el plasma es extremadamente rápida (menos de un min) y se acompaña de una disminución transitoria y pequeña, dependiente del ozono, de la capacidad antioxidante (que va del 5 % al 25%). Esta capacidad antioxidante recupera su normalidad a los 15 min -20 min. Pero ya el peróxido de hidrógeno y otros mediadores la han difundido al interior de las células activando distintas rutas metabólicas en eritrocitos, leucocitos y plaquetas, dando lugar a numerosos efectos biológicos.¹³ El peróxido de hidrógeno actúa entonces como una molécula señalizadora en el medio intracelular,¹⁴ un mensajero que el ozono a dosis terapéuticas ha disparado.

4.1. Efecto del ozono sobre el metabolismo del oxígeno.

Los efectos del ozono sobre el metabolismo del oxígeno, pueden explicarse a partir de su acción promotora de: 1) Cambios en las propiedades reológicas de la sangre. 2) Aumento en

la velocidad de glicólisis del eritrocito.^{3, 10}

Los cambios reológicos se pueden explicar por sus efectos en a) la reversión de la agregación eritrocitaria de las enfermedades arteriales oclusivas (mejora las cargas eléctricas transmembrana y los valores de ATP tisular). b) Incrementa la flexibilidad y plasticidad eritrocitaria. c) Favorece el transporte y entrega de oxígeno tisular.

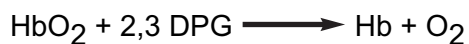
Los efectos sobre la deformación de los eritrocitos y sobre el metabolismo del eritrocito son relevantes en las acciones del ozono sobre el sistema circulatorio. Como resultado se produce un incremento neto en el mejoramiento del transporte de oxígeno a los tejidos. Lo más probable es que este efecto tenga lugar tras un ciclo de tratamiento y actúe por un mecanismo no mediado por receptores. El efecto neto es similar al que se logra con un entrenamiento físico por lo cual no es apropiado considerarlo una práctica dopante.

El incremento en la velocidad de glicólisis del eritrocito se manifiesta tras un ciclo de ozonoterapia, al constatarse un aumento de la Presión Parcial de Oxígeno (PPO₂) en sangre arterial y al mismo tiempo una disminución de la PPO₂ en sangre venosa. Esto sucede a causa de un ligero descenso del pH intracelular (efecto Bohr) o un aumento de las concentraciones de 2,3-difosfoglicerato.

Al reaccionar el ozono de manera inmediata con la bicapa lipídica; genera peróxidos de cadenas cortas, que penetran al eritrocito e influyen directamente en su metabolismo, derivándose una secuencia funcional de pequeño y controlado estrés oxidativo, que determinará finalmente el aumento de los sistemas antioxidantes.

Los POL durante este periodo actúan como factores estresantes sobre la médula ósea, y estos estímulos frecuentes producen adaptación de la eritrogénesis al estrés del ozono, con regulación al alza de enzimas antioxidantes. Los eritrocitos de nueva generación poseen una actividad G-6PD mayor que la de los viejos, por lo cual se les ha denominado "eritrocitos superdotados".¹⁰ En consecuencia, un paciente con isquemia crónica en un miembro que se someta a la ozonoterapia podrá mejorar gracias a la formación de cohortes de eritrocitos cada vez más capaces de aportar oxígeno a sus tejidos isquémicos.

De la misma manera, el 2,3 difosfoglicerol (2,3DPG), derivado del aumento del proceso glicolítico, es un inhibidor directo de la afinidad de la Hb por el Oxígeno, facilitando el desprendimiento de éste de la Oxihemoglobina:



La acción reparadora del ozono ha demostrado ser capaz de recuperar la pared interna de los pequeños vasos sanguíneos, y una constatación de esta realidad son los excelentes resultados publicados en un ensayo clínico aleatorizado, en el "*European Journal of Pharmacology*" (2005), donde las recuperaciones de úlceras en pacientes diabéticos son altamente significativas.¹⁵ También se ha podido demostrar el efecto beneficioso de este gas sobre otro elemento, el óxido nítrico, crucial en mantener a niveles óptimos de vasodilatación, y por lo tanto el flujo de sangre a nivel de todo el organismo.¹⁶

Hoy podemos asegurar que mediante esta terapia, de muy bajo riesgo, decrece sustancialmente el daño celular por falta de oxigenación, independientemente de la enfermedad subyacente. Además los productos de la descomposición del ozono se comportan como activadores biológicos, lo que mejora el nivel de energía y la capacidad de nuestro sistema defensivo, en beneficio de enfermedades de tipo alérgico-autoinmune como pueden ser la psoriasis, el asma o la artritis reumatoide.^{17, 18}

Se ha demostrado científicamente, que las aplicaciones controladas del ozono médico mejoran la maquinaria antioxidante celular al haberse medido en el interior de las células cantidades superiores de agentes antioxidantes, tales como el glutatión reducido o la superóxido dismutasa.¹⁹ Como consecuencia directa el ozono actúa como un verdadero “basurero celular”, limpiando los radicales libres. De acuerdo con este concepto, la ozonoterapia tendría un efecto anti-envejecimiento celular. Conscientes de que es necesaria una mayor cantidad de publicaciones e investigaciones, trabajos de excelente rigor y calidad pueden consultarse actualmente en revistas tan prestigiosas como *Nature*, *Transplant International*, *Schok*, *Free Radicals*, *Mediators of inflammation*, *International Journal of Pharmacological Research*, *Liver International*, y *la Revista Española del Dolor*, entre otras (Ver Anexo I y II), que avalan científicamente de forma suficiente esta terapia.

4.2. El ozono como agente modulador de la respuesta inmune.

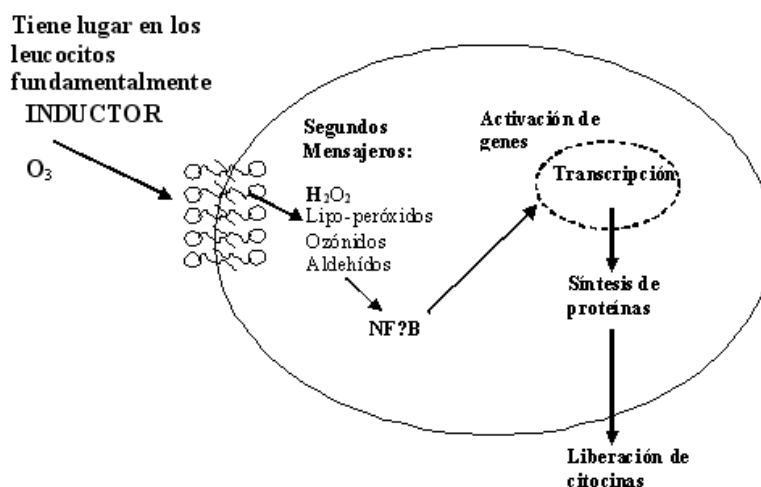
Sabemos lo complejo que es el sistema inmune humano, caracterizado por respuestas celulares ó humorales, en dependencia de lo que se requiera y de la patología en cuestión. Todas ellas pueden ser reguladas por el ozono. La pregunta sería: ¿de qué manera?

Distintos estudios de investigación han demostrado que la ozonoterapia tiene una acción inmunomoduladora, a través de la síntesis o liberación de citocinas inmuno-estimuladoras o inmunosupresoras. Todas ellas se auto-regulan entre sí, por lo que la producción de citocinas no sobrepasará valores más allá de los necesarios, una vez que se activen los elementos contra-reguladores. Se han reportado resultados satisfactorios al aplicar ozonoterapia, tanto a pacientes con afecciones caracterizadas por una respuesta inmunológica exagerada (caso enfermedades auto inmunes), así como a otros con déficit en sus funciones inmunológicas.

La acción inmunológica del ozono sobre la sangre está dirigida, fundamentalmente, sobre los monocitos y sobre los linfocitos T, los que una vez inducidos, liberan pequeñas cantidades de prácticamente todas las citocinas, por lo que la liberación se producirá de manera endógena y controlada. Esta regulación está dada porque el ozono actúa como un potenciador del sistema inmunológico al activar los neutrófilos y estimular la síntesis de algunas citocinas.^{20, 21}

En la regulación intervienen ciertos factores transcripcionales (Ej.: NFK- β) que, como su nombre lo indica, favorecen los procesos de transcripción y transducción a nivel ADN, actuando como promotor de este sitio (o serie de bases nitrogenadas) por donde ocurre la transcripción directamente de ADN a ARN), para conducir al incremento o supresión en la síntesis de alguna citocina en particular, llámese pro-inflamatoria o anti-inflamatoria (Fig.4).²²

Figura 4



Mecanismo de acción del ozono como regulador de la síntesis de citocinas

El ozono actúa por diversos mecanismos de acción. La optimización de los sistemas oxidantes y antioxidantes del organismo es uno de los efectos biológicos fundamentales de la interacción sistémica de la ozonoterapia, que se realiza a través de la influencia en las membranas celulares y consiste en la normalización del balance de los niveles de productos de la peroxidación de los lípidos y el sistema de defensa antioxidante. La hipótesis de que un agente oxidante como el ozono pueda inducir un efecto antioxidante constituyó un gran reto para los investigadores sobre el tema. En 1998 aparecieron los primeros trabajos experimentales que dilucidaron el llamado pre-condicionamiento oxidativo.²³

En el año siguiente se evaluaron también los efectos del O₃ sobre la neuromodulación, encontrándose que este gas es capaz de inhibir la liberación de neuromediadores por un efecto probablemente relacionado con la modulación de las concentraciones de calcio citosólico a nivel presináptico.²⁴ El uso clínico del ozono se fue extendiendo a diversas patologías en la medida en que se fueron elucidando sus mecanismos de acción, en particular sus posibilidades para activar mecanismos de defensa antioxidantes endógenos. Su empleo en diversas patologías ligadas al estrés oxidativo, de origen inflamatorio y degenerativas (síndromes autoinmunes, artritis reumatoide, traumatismos, apoptosis neuronal, envejecimiento, entre otras) se fue generalizando cada vez más. Este efecto pre-condicionante que ejerce el ozono es similar al que tiene lugar con el pre-condicionamiento isquémico.²⁵

El hecho de que el ozono a dosis controlada pueda ejercer efectos antioxidantes representa un recurso terapéutico de gran valor en el tratamiento de múltiples enfermedades que se manifiestan con un debilitamiento del sistema antioxidante endógeno. Como respuesta a la introducción del ozono en tejidos y órganos ocurre el aumento compensatorio sobre todo de la actividad de las enzimas antioxidantes tales como: la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y la glutatión peroxidasa, que están ampliamente representadas en el músculo cardíaco, el hígado, los eritrocitos y otros tejidos.

4.3.Efecto bactericida del ozono.

Según los datos de investigaciones microbiológicas, el ozono es capaz de matar a todos los

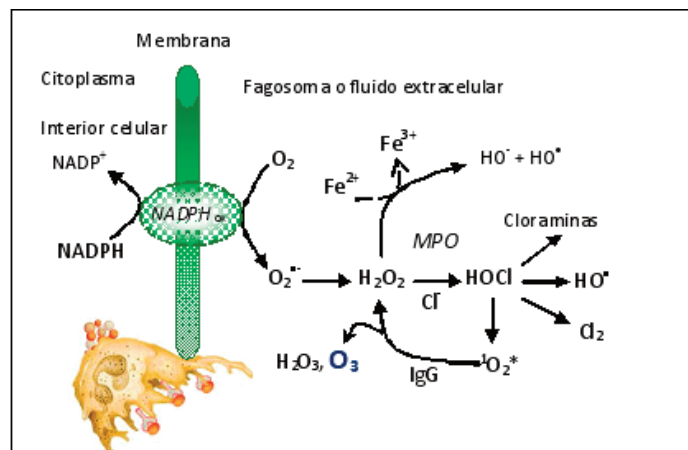
tipos conocidos de bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo la *Pseudomona aeruginosa* y la *Eschericea coli*; ambas bacterias son tremendamente resistentes a los antibióticos.

Los efectos desinfectantes locales, antiviral y antibacterianos del ozono por tanto, se deben a su capacidad germicida, básicamente a su alta capacidad oxidante sobre las paredes bacterianas. Este hecho lo convierte en un germicida general de amplio espectro ante el cual no actúan los mecanismos clásicos de resistencia microbiana. Si bien en un principio se pensaba que fisiológicamente la generación de H_2O_2 era la responsable de eliminar los microorganismos, se han lanzado nuevas hipótesis basadas en que las concentraciones fisiológicas de H_2O_2 son muy bajas para realizar este efecto. Tales hipótesis señalan que el H_2O_2 es solo un intermediario en la formación de agentes con mayor potencia oxidante como el O_3 .

El efecto bactericida del ozono en la flora grampositiva de heridas supurantes y de úlceras tróficas, se hace más efectivo cuando se constata cada vez más una alta resistencia de los microbios ante los antibióticos habituales. Esto le convierte en un tratamiento de elección en estas patologías.

Es interesante destacar que en el 2003 se descubrió que el ozono puede ser generado *in vivo* en neutrófilos activados.²⁶ Este descubrimiento es de notable repercusión ya que demuestra que esta sustancia tiene un papel fisiológico, no solo como agente bactericida sino que podría formar parte de los mecanismos fisiológicos de amplificación de la inflamación y la activación de genes asociados. El ozono *in vivo* se forma a partir del oxígeno singlete ($^1O_2^*$), reacción que es probablemente catalizada por anticuerpos. No se descarta la posibilidad de la existencia de una enzima (ozonasa) endógena que sea capaz de detoxificar el ozono. Estos temas están en este momento bajo estudio, el corto tiempo de vida media del ozono y la absorción de la luz UV a 260 nm (cerca de donde absorben proteínas, ácidos nucleicos y otros oxidantes como el H_2O_2 y el HOCl) dificulta este tipo de investigación (Fig. 5).²⁷

Figura 5



Representación esquemática de los procesos que conducen *in vivo* a la formación de O_3 por parte de neutrófilos activados. $O_2^{\bullet-}$, radical anión superóxido; $^1O_2^*$, oxígeno singlete; MPO, mieloperoxidasa; HOCl, ácido hipocloroso; HO^{\bullet} , radical hidroxilo; NADPHox, NADPH oxidasa; IgG, inmunoglobulina G; H_2O_2 , peróxido de hidrógeno; H_2O_3 , trióxido de dihidrógeno.²

4.4. Acciones generales.

Los efectos generales del ozono son: 1) Efectos desinfectantes y tróficos directos, cuando es aplicado localmente. 2) Efecto antibacteriano y antiviral sistémico debido a una discreta formación de peróxidos. 3) Incrementa la deformidad de los glóbulos rojos con un relativo mejoramiento de la circulación sanguínea. 4) Mejora la entrega de oxígeno a los tejidos. 5) Mejora el metabolismo eritrocitario haciéndose más eficiente el metabolismo de la glucosa. 6) Mejora el metabolismo de los ácidos grasos por la activación de enzimas antioxidantes encargadas de eliminar peróxidos y radicales libres.

4.5 Efectos del ozono sobre el metabolismo.

Los efectos metabólicos principales atribuidos al ozono son: 1) Incremento de la utilización de la glucosa a nivel celular. 2) Mejora el metabolismo proteico. 3) Efectos directos sobre los lípidos insaturados, los oxida e induce al mismo tiempo los mecanismos de reparación.

4.6 Mecanismo de acción de la ozonoterapia en el dolor.

Diferentes datos emanados de la investigación científica reconocen que el ozono tiene un mecanismo de acción dual: analgésico y antiinflamatorio. Estos efectos parecen ser debidos a su modo de actuar sobre diversos blancos: 1) Una menor producción de mediadores de la inflamación. 2) La oxidación (inactivación) de metabólicos mediadores del dolor. 3) Mejora neta de la microcirculación sanguínea local, con una mejora en la entrega de oxígeno a los tejidos, imprescindible para la regeneración de estructuras anatómicas; la eliminación de toxinas y de manera general a la resolución del disturbio fisiológico que generó el dolor.

La figura 6 muestra una observación clínica interesante: la aplicación del ozono en una zona donde se refiere dolor se enrojece. El ozono tiene «efecto *revelador*» de la zona dolorosa. La posible explicación a este fenómeno podría ser la oxidación de mediadores específicos del dolor que puede originar el ozono, pero es un tema que necesita ser estudiado con mayor profundidad. El efecto antiinflamatorio del ozono se basa en su capacidad para oxidar compuestos que contienen enlaces dobles, entre ellos el ácido araquínico y las prostaglandinas, sustancias biológicamente activas que se sintetizan a partir de dicho ácido y que participan en grandes concentraciones en el desarrollo y en el mantenimiento del proceso inflamatorio.²⁸

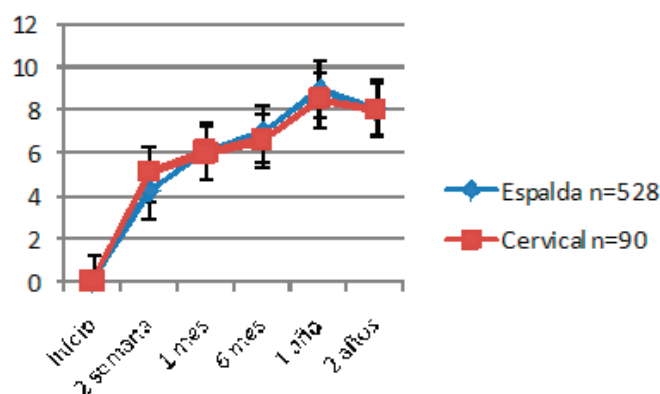
Figura 6



Foto de una paciente con dolor sub-escapular 1 min después de la inyección (puntos de inyección marcados con una X) con O_2/O_3 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2-3 mL. Nótese que en la zona en la cual se refería el dolor (central y derecha en la foto) aparece una coloración rosada (eritema) mientras que en la zona donde no refería dolor (izquierda en la foto) el eritema no aparece.²⁸

Existe un mecanismo adicional por el cual se han tratado de explicar los efectos analgésicos del ozono. Se trata del mecanismo reflejo, ya invocado para otras técnicas como la acupuntura. Es un mecanismo mediante el cual un estímulo (en este caso la punción con el gas o los productos formados por la interacción ozono-mediadores del dolor) podría activar mecanismos endógenos analgésicos con el consiguiente incremento de la concentración de endorfinas endógenas (estructuras similares a la morfina producidas por nuestro cuerpo) que tienen efecto analgésico. El tratamiento con ozono produce un efecto a corto y largo plazo (Fig. 7).

Figura 7



Evolución de pacientes con dolor de espalda y dolor cervical tratados con ozono con la técnica paravertebral en el tiempo. La escala de 1-10 indica la percepción del dolor por parte del paciente (0 significa dolor intenso, 8-10 dolor mínimo).¹²

Hernia discal: El núcleo pulposo del disco herniado contiene altísimos valores de fosfolipasa A2 que puede iniciar la cascada inflamatoria y de otros mediadores inflamatorios como prostaglandinas, leucotrienos, bradicinina e histamina. Cuando se produce una fisura anular en el disco, que es la primera fase de la degeneración discal, estas sustancias son liberadas por el núcleo y pueden producir radiculitis, aunque no haya compresión radicular.

El uso de la ozonoterapia en el tratamiento del dolor generado por la hernia discal ha sido señalado por más de 30 años de investigación sobre el tema. Lo que ha llevado, por ejemplo en algunas regiones de Italia, como Lombardía y Sicilia, a que el tratamiento haya sido incluido en los procedimientos médicos cubiertos por el servicio de salud.

¿Por qué funciona el ozono en la hernia discal? En las hernias discales se produce un efecto hidrófugo. El núcleo pulposo de las hernias contiene gran parte de agua y mucopolisacáridos. El O₃ causa una lisis o dispersión del agua y una oxidación de los mucopolisacáridos que conforman el núcleo, al liberarse, conlleva una desecación del disco, eliminando la presión sobre la raíz, y por ende el dolor. Además favorece la cicatrización de este núcleo que ya no posee características hidrópicas (retención de agua). Con ello, la hernia disminuye de tamaño e incluso puede desaparecer. Además la ozonoterapia actúa en este caso eliminando el factor inflamación porque favorece la eliminación de las sustancias mediadoras del dolor y en particular varios mediadores que en este caso particular se ocupan de amplificar la sensación dolorosa. En el caso de la inyección intradiscal hay pruebas fehacientes de que el ozono reacciona con componentes macromoleculares complejos, como los proteoglicanos y los glucosaminoglicanos.^{29, 30}

La reacción conlleva la oxidación de estos sustratos y la degradación de cadenas intra e intermoleculares, lo que lleva a la desintegración de la estructura tridimensional. El colapso libera el agua atrapada, que, después de reabsorberse, permiten reducir la presión intradiscal y la consecuente desaparición del dolor, al disminuir la compresión sobre la raíz nerviosa. Como el ozono se libera también a lo largo del trayecto de la inyección (intraforaminal), el efecto terapéutico final se debe a la combinación de efectos vasculares y bioquímicos (mejor oxigenación, corrección de la acidosis local, desaparición de la estasis venosa y linfática).

Así, la aplicación de ozono intradiscal y paravertebral actúa en niveles diferentes:

1. Inhibición de la prostanglandina E2 y de la fosfolipasa A2 (semejante a los esteroides) y otras citocinas proinflamatorias (IL 1, 2, 8, 12, 15, interferón α).
2. Incrementa la liberación de citocinas inmunosupresoras (IL10, factor B1): analgésico y antiinflamatorio.
3. Incrementa la microcirculación local, reduce la estasis venosa: efecto analgésico, pues la raíz nerviosa es muy sensible a la hipoxia.
4. Presenta efectos directos sobre los mucopolisacáridos y proteoglicanos del núcleo pulposo, lo que se denomina ozonólisis, produciendo una discólisis química con pérdida de agua y deshidratación.
5. Posteriormente, se produce una degeneración de la matriz, la cual es sustituida por fibras de colágeno, en aproximadamente 5 semanas, y por la formación de nuevas células sanguíneas: reducción del volumen del disco.

En resumen, hay un doble mecanismo de acción del ozono en el Síndrome Compresivo Radicular: por un lado, la deshidratación del material discal que disminuiría los factores mecánicos compresivos sobre la raíz y por otro, la interrupción del proceso inflamatorio con efecto antálgico de instalación inmediata.

Un estudio de meta-análisis reciente demuestra que la ozonoterapia es tan eficiente como la cirugía, pero con un índice mucho menor de eventos adversos y también enormes ventajas en cuanto a los costos.^{31, 32}

Podemos concluir que la infiltración paravertebral o discólisis percutánea con ozono se muestra como una técnica eficaz y segura en el tratamiento del dolor lumbar.

Lo antes expuesto se basa en los resultados de más de 300 estudios clínicos sobre discólisis y paravertebrales publicados o expuestos en eventos científicos de gran relevancia.

5. Indicaciones clínicas del ozono y reacciones adversas.

Las principales indicaciones clínicas del ozono se recogen en la tabla 1. Una explicación más amplia de las dosis y los procedimientos generales se encuentra en la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia.¹¹

Tabla 1. Principales indicaciones terapéuticas del ozono por especialidades

Especialidad	Patología
Dermatología	Herpes Zoster y Simplex, Acné, Eczema Lipodistrofia (celulitis), Micosis, Psoriasis, Dermatitis atópica.
Medicina interna	Hepatitis, diabetes, aterosclerosis, hipertensión arterial, artrosis, asma, bronquitis crónica, gastritis, úlcera gástrica, enfermedad de Crohn, estreñimiento crónico, hipotiroidismo.
Nefrología / Dialisis	Adyuvante en el tratamiento de patologías isquémico-metabólicas.
Neurología	Migraña, depresión, cefalea vaso motora, trastornos neuro-vasculares.
Odontodiatria	Tratamiento de caries, desinfección de cavidades durante la cirugía y post operatoria. Periodontitis. Aftas.
Reumatología ortopedia	Conflictos disco-radicales, hernia discal, reumatismo articular, lumbalgias, artrosis, artropatías, periartrosis, artritis reumatoide.
Angiología	Insuficiencia venosa, úlcera del diabético, artropatías, coronopatías, gangrena, úlcera post-flebitica, vasculopatía periférica.
Ginecología	Infecciones bacterianas, por protozoos o micosis; bartolinitis; vaginitis, menopausia, inflamación pélvica crónica, infertilidad.
Inmunología	Inmuno-modulador, trastornos autoinmunes, adyuvante en los tratamientos con radiaciones y en las inmunodeficiencias.

5.1. Reacciones adversas.

«La ozonoterapia si se aplica respetando reglas sencillas, no tiene efectos colaterales y tiene muy pocas contraindicaciones». Numerosos experimentos clínicos indican que las reacciones adversas a los tratamientos con la mezcla ozono/oxígeno son raros y en la mayoría de las oportunidades están relacionados con errores en la técnica de administración. En Alemania en 1988 fueron realizadas más de un millón de autohemo-transfusiones con ozono sin que el Departamento de Control de los Efectos Adversos Provocados por Fármacos registrara un solo evento adverso. En este análisis es necesario distinguir entre los efectos que puede originar la aplicación de una técnica incorrecta y los que puede originar el ozono *per se*.

Efectos adversos producidos por la ozonoterapia: El Ozono no es un fármaco y como tal no provoca efectos colaterales, no desarrolla trastornos alérgicos y en general no se han descrito interacciones con los otros fármacos. La administración del ozono por lo general es bien tolerada por los pacientes; solo cuando se usan dosis excesivas el paciente puede sentir una sensación de pesadez. Esta molestia tiene lugar en pocos pacientes, es de corta duración y de resolución espontánea. Solo en casos excepcionales el estímulo doloroso inducido por la punción de la aguja, o la percepción por el paciente de su propia sangre, puede inducir en el paciente una crisis vagal (bradicardia, baja presión y sudoración) que en general es transitoria y no necesita tratamiento farmacológico. A pesar de esto en toda clínica donde se practique la ozonoterapia debe haber un botiquín de primeros auxilios y deben haberse tomado todas las previsiones para actuar en estos casos, aunque sean de rara ocurrencia.

El empleo de bolsas plásticas no resistentes al ozono también da origen a molestias como dolores de cabeza. Si no se usa el material adecuado el ozono reacciona con el material plástico e introduce en la sangre compuestos tóxicos que son responsables de los efectos adversos descritos.³³ En síntesis, los efectos colaterales están relacionados con altas dosis de ozono, uso de materiales inapropiados, a la incorrecta introducción de la aguja, o a factores subjetivos propios de cada paciente. Todos pueden ser minimizados por el terapeuta si conoce el origen de estos efectos secundarios.

Es importante aclarar que tanto el ozono como el oxígeno no originan embolia, debido a que la sangre está ávida de ellos y los disuelve con gran rapidez. Los pocos casos de embolismo y muerte durante la práctica de ozonoterapia se han debido a varios factores. La inoculación directa del gas en el torrente sanguíneo por un efecto físico; al introducirse un gran volumen de gas se activan los mecanismos de la coagulación. En otros casos, se ha producido embolismo cuando se usan equipos que generan el ozono médico a partir de aire ambiental o cuando se ha inyectado el ozono en cavidades o dentro de la medula ósea. En todos los casos los accidentes se han producido por iatrogenia, o sea a causa de una irresponsabilidad del personal sanitario que ha usado métodos inapropiados o un ozono de baja calidad para la terapia.

Cuando la aplicación de ozono requiere usar grandes volúmenes de gas, por ejemplo en la lipodistrofia, es importante cerciorarse mediante diferentes técnicas, como el ecocardiograma, de la no presencia de aneurismas en el septo interatrial que frecuentemente está asociado a PFO (Forame oval pervio) el cual a su vez es causa de embolia.

Complicaciones relativas a la técnica: son básicamente debidas al trauma que origina la introducción de la aguja sobre las estructuras anatómicas que encuentra durante la penetración. Las complicaciones pueden ser: hematomas (por punción de un vaso sanguíneo o extravasación de sangre), dolor o parestesias con distribución radicular al arco inferior (por contacto accidental de la aguja con la raíz nerviosa) y disquitis (inflamación del disco intervertebral), en el caso de la técnica intra-discal.

En todos los casos las complicaciones pueden ser minimizadas y su origen está en el uso de una técnica incorrecta. Por tanto un ozonoterapeuta experto tiene menos probabilidades de incurrir en este tipo de error. Han sido descritos en la literatura científica casos aislados de expulsión del disco del canal vertebral, cuando se ha empleado la técnica de ozonoterapia intra-discal guiada por TAC. Incluso en estos casos debió haberse usado dosis excesivas de ozono y a no haberse respetado los protocolos clínicos validados para este tipo de método.

Vale la pena comparar la seguridad de la ozonoterapia con la que originan otros factores. Por ejemplo al comparar los datos del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (E.E.U.U.) y los reportes de reacciones adversas descritos para la ozonoterapia de Alemania, donde se estima que se han hecho unos 10 millones de tratamientos en los últimos 40 años, podemos apreciar cuán bajo es el riesgo del empleo del ozono.

Los estudios que mejor exponen las complicaciones de la ozonoterapia se encuentran en la tesis de Jacobs (1986): "*Complicaciones típicas en la terapia con ozono-oxígeno*". Los motivos de la investigación fueron las demandas a la comunidad de los ozonoterapeutas de Alemania procedentes de los médicos que recibían datos de la prensa no profesional sobre las supuestas complicaciones de este nuevo método terapéutico. A partir de esta situación, la comunidad de ozonoterapeutas realizó en 1980 (por iniciativa propia) el análisis de la frecuencia y la composición cualitativa de las complicaciones, en comparación con los resultados de ozonoterapia.³

Se repartieron 2 819 encuestas a todos los ozonoterapeutas de los territorios de lengua germana, de los cuales se recibieron 644 respuestas. En ellas, 159 médicos documentaron 336 casos de complicaciones en 384 775 enfermos que recibieron este tratamiento, a los que aplicaron 5 579 238 sesiones de ozonoterapia. Considerando todos los casos de complicaciones, éstas se produjeron en 6 de cada 100 000 sesiones, lo que significó una complicación por cada 16 667 casos de aplicación del ozono. Se analizaron los casos en que la causa de la complicación había sido el propio ozono; al igual que los casos relacionados con su utilización incorrecta, cuando la supuesta interrelación entre la complicación y la influencia del ozono se había excluido totalmente. Se observó que, de los 336 casos de complicaciones, sólo en 40 de ellos (el 16%) la causa presumible había sido el ozono, tratándose de reacciones alérgicas, fenómenos de hipoglucemia y afecciones cutáneas en el área de administración. En el 84% restante de los casos, las complicaciones no estaban relacionadas con la acción del ozono, sino eran el resultado de tratamientos anticoagulantes incorrectos; o con otros tipos de tratamiento errado, como el uso de medicamentos, técnicas equivocadas de administración del ozono o manipulación no estéril.

Partiendo de los 40 casos anteriormente mencionados, el cálculo del llamado coeficiente de complicaciones puro fue de 0,7 casos en 100 000 sesiones de ozonoterapia. El autor concluyó que en comparación con los efectos secundarios de otros tipos de tratamientos ésta es una cantidad insignificante. Cita los datos del representante de la firma Sandoz, que muestran que en la totalidad de los enfermos hospitalizados en todo el mundo la intolerancia a los preparados medicinales oscila entre el 6,4% y el 25%.

Si hacemos un análisis comparativo en cuanto a seguridad de este método terapéutico, debemos necesariamente referirnos al plan mundial coordinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para atacar las posibles y diferentes causas que pueden originar la deficiencia existente en el tema de la seguridad hospitalaria. Dicho plan indica que en los países industrializados las infecciones nosocomiales complican entre el 5 % al 10% las admisiones en los cuidados intensivos de los hospitales. En los países desarrollados las operaciones intrahospitalarias producen complicaciones mayores, invalidez y hospitalización prolongada entre un 3 % a un 16%. Cada año al menos se producen siete millones de complicaciones incapacitantes, las que incluyen un millón de muertes.³⁴ Por otra parte, de cada diez pacientes aproximadamente uno resulta perjudicado mientras recibe cuidados hospitalarios señala la OMS.³⁴

En España de los 5 624 pacientes hospitalizados analizados en el Estudio Nacional de Efectos Adversos, a 1 063 (18,9%) le fueron detectados efectos adversos. La asistencia sanitaria era responsable en el 9,3% de los casos, mientras que la asistencia hospitalaria era en el 8,4%. Los culpables de los efectos adversos fueron la medicación en un 37,4% de los casos, las infecciones nosocomiales de cualquier tipo en 25,3% y un 25,0% se relacionaron con problemas técnicos durante un procedimiento.³⁵ “Aproximadamente el 15 por ciento de los pacientes a los que se realiza un cateterismo venoso central sufre complicaciones, que ponen en peligro la seguridad del enfermo e incrementan las estancias y los costes ligados a la hospitalización”, lo señala un estudio promovido por la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).^{36, 37}

A pesar de los esfuerzos que los hospitales están realizando para fortalecer la seguridad hospitalaria, las cifras siguen siendo importantes. La tasa de infección sanitaria que era del 6,5% en los años 2003 y 2004 en España, se incrementó en el 2007 al 7,0%.³⁸ El periódico francés *Le Monde*, señaló que en promedio “900 accidentes médicos ocurren cada día en los hospitales y clínicas francesas, de los cuales 400 serían evitables” citando un estudio del Ministerio de Salud de Francia.³⁹ Lo más delicado radica en que el estudio reconoce que los resultados comparativos de 2009 respecto de la anterior encuesta del 2004 eran similares y que por consiguiente las mejorías eran mínimas.⁴⁰

En las unidades de cuidados intensivos españolas los efectos adversos más frecuentes producidos en forma directa o que “se asocian con mayor morbilidad y mortalidad entre los pacientes críticos” son: 1) neumonías relacionadas con ventilación mecánica (N-VM), 2) infecciones urinarias relacionadas con sonda uretral (IU-SU), 3) bacteriemias primarias y aquellas relacionadas con catéteres vasculares (BP-C), 4) bacteriemias secundarias (BS).³⁶

El panorama descrito conlleva a una seria hemorragia económica. Los errores hospitalarios – señala la OMS - les han costado a algunos países entre US\$ 6 mil millones a US\$ 29 mil millones de dólares por gastos adicionales hospitalarios, infecciones adquiridas en los hospitales, pérdida económica a los pacientes, y procesos judiciales. La OMS advierte que la seguridad del paciente es hoy en día un problema global que afecta a todos los países, independientemente de su desarrollo económico.³⁴ Lo aterrador de las cifras citadas ya de por sí devastadoras en términos de enfermedades y vidas humanas, unidas a la sangría económica que conlleva, ha llevado a la OMS a decir que hasta un 50% de las complicaciones y las muertes podrían evitarse si se observasen los cuidados básicos requeridos.³⁴

Vale la pena añadir lo dicho por el Premio Nobel de Medicina 1993, Richard J. Roberts quien afirma que las empresas “farmacéuticas a menudo no están tan interesadas en curarle a usted como en sacarle dinero, así que esa investigación, de repente, es desviada hacia el descubrimiento de medicinas que no curan del todo, sino que cronifican la enfermedad y le hacen experimentar una mejoría que desaparece cuando deja de tomar el medicamento (...) es habitual que las farmacéuticas estén interesadas en líneas de investigación no para curar sino sólo para cronificar dolencias con medicamentos cronificadores mucho más rentables que los que curan del todo y de una vez para siempre.”⁴¹

Lo anterior se confirma cuando en España los efectos adversos podrían haberse evitado en un 42,8% de los casos.³⁵ La promoción de la campaña de “la práctica de manos limpias en los centros hospitalarios como medida de higiene para prevenir infecciones nosocomiales, algo que, aunque muy de sentido común, ‘sólo se cumple en menos de un 50% de los centros’ ”.⁴² Frente al panorama de la seguridad de los tratamientos médicos que hemos reseñado, podemos concluir que el uso del ozono intra-hospitalario ayudaría de forma eficaz a reducir las infecciones nosocomiales, gracias a sus potentes propiedades bactericidas.

Por otro lado, alrededor de 55 mil estadounidenses y un número indeterminado de europeos, podrían haber muerto por tomar la VIOXX, uno de los inhibidores selectivos de la COX-2.⁴³ Por el contrario ¿cuántos casos de muerte por ozono se han registrado? Ninguno y los accidentes registrados han sido exclusivamente por mala praxis, y no por los efectos del ozono en sí. Preguntamos: ¿Por qué exigirle a la ozonoterapia medidas de seguridad por encima de las existentes a lo ya descrito anteriormente? Siempre que su posología sea correcta, el ozono puede producir multitud de reacciones biológicas útiles, y posiblemente invertir el estrés oxidativo crónico de la edad, las infecciones crónicas, la diabetes, la aterosclerosis, los procesos isquémicos, los degenerativos e inflamatorios. El acto ozono terapéutico se interpreta como un “choque terapéutico” atóxico pero real, capaz de restablecer la homeostasis.^{44, 45} Por tanto, siempre que su posología sea correcta, el ozono será benéfico.

La comunidad médica internacional del ozono, tiene muy claro que el ozono debe utilizarse de forma controlada, como cualquier otro medicamento y teniendo una buena formación académica en la aplicación de la terapia. Durante las últimas décadas grandes esfuerzos se han hecho y continúan haciéndose para examinar la ozonoterapia de manera científica. Disponemos de libros de texto, de la *Revista Española de Ozonoterapia*, ISSN 2174-3215, indexada en Lantidex y Dialnet. Ésta se rige bajo los estándares internacionales de publicación. Cada año se organizan congresos internacionales y en el caso de España, AEPROMO ha

conseguido que todos sus congresos hayan sido reconocidos como “eventos de interés sanitario”.

6. Contraindicaciones para el uso de la ozonoterapia.

Las contraindicaciones para el uso del ozono básicamente son las debidas a situaciones éticas o deontológicas específicas: 1) Pacientes que sufren de un déficit significativo de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (favismo). Estas personas no deben recibir este tratamiento, puesto que pudiera ocurrir una oxidación de los hematíes causando hemólisis, por no poseer éstos los sistemas protectores contra la oxidación. 2) En algunas situaciones anormales (descompensación) en pacientes con hipertiroidismo y trombocitopenia. 3) Inestabilidad cardiovascular severa, (infarto del miocardio reciente). 4) Status convulsivos. 4) Cuadros hemorrágicos.⁵

La ozonoterapia no es una panacea, tiene indicaciones precisas en las que se alcanza un gran éxito terapéutico, otras en que su éxito es de nivel medio y otras en las que no es de utilidad.

7. ¿Quién puede ejecutar la ozonoterapia?

La ozonoterapia debe ser ejecutada por un médico o por un dentista; o por un veterinario en el caso de animales. La razón fundamental es que este tipo de tratamiento, si se emplea de forma inapropiada, se expone al paciente a serios riesgos. Por ejemplo, si la inyecciones se ejecutan a una profundidad indebida (directamente en las venas), con agujas no estériles, a una dosis excesiva, entre otras, pueden tener lugar efectos adversos graves como riesgo de infecciones o al colapso debido a una excesiva vasodilatación.

Debido a la escasez de controles sobre esta terapia y la no existencia, en la mayoría de los países donde se practica, de reglas claras al respecto, en ocasiones la ozonoterapia ha sido practicada por personal que no conoce con precisión los protocolos correctos a seguir y por tanto se han excedido en la dosis, en el número de inyecciones, y la frecuencia con la que se repite en tratamiento. Han utilizado máquinas no aptas para generar ozono médico de calidad, fallado en obtener resultados clínicos satisfactorios o pero aún, han originado daño a los pacientes. Esa es la razón del por qué la comunidad internacional médica del ozono se moviliza para abogar por el establecimiento de controles y regulación de la terapia a través de las instituciones sanitarias correspondientes, debidamente asesoradas por las asociaciones científicas de ozonoterapia existentes o mejor aún, por el *International Scientific Committee of Ozone Therapy* (ISCO3) directamente. El ISCO3 es un comité integrado por 21 prominentes expertos mundiales en ozonoterapia, quienes en dicho cargo no representan ninguna asociación ni ninguna empresa comercial.

8. Conclusiones.

Existen numerosas evidencias científicas de la utilidad clínica del ozono. La formación de

manera fisiológica de un mediador similar al ozono durante la inflamación es un indicador de su potencial como una nueva biomolécula. Este descubrimiento implica esfuerzos adicionales para esclarecer las hipótesis sobre su mecanismo de acción y avanzar hacia la ejecución de estudios clínicos al azar y estandarizados más profundos. Por otra parte, los mecanismos de acción del ozono sobre las biomoléculas de la sangre, con la consecuente generación de varios mensajeros responsables de sus efectos biológicos han sido bien aclarados desde el año 2002. La medicina oficial no tiene en cuenta la eficacia de la terapia con ozono, principalmente porque: 1) se centra demasiado en los mecanismos moleculares de interacción fármaco-receptor, e ignora la capacidad del ozono como pro-fármaco. 2) la mayoría de los clínicos no son conscientes que el ozono puede cambiar dramáticamente el curso de varias enfermedades mediante la activación de múltiples vías. 3) la industria farmacéutica tiene una buena razón para ignorar el ozono, ya que éste no cuesta casi nada, no es patentable y no produce riqueza. La falta de patrocinadores es también un constante obstáculo ya que hace imposible las subvenciones de estudios controlados, multi-céntricos y aleatorios comparables a los que financian las empresas farmacéuticas. Los ensayos clínicos, el número de libros y artículos sobre temas básicos y aplicados en el tema ozonoterapia crecen cada día. Los profesionales que practican la ozonoterapia deben conocer todos los pasos para llevar a cabo los ensayos clínicos con el fin de hacer más fuerte y más creíble esta disciplina y avalarla con rigor científico desde el punto de vista clínico. También se debe continuar la batalla por la regularización de esta práctica médica en los diferentes países donde está siendo practicada.

Anexo I. Relación de libros sobre el tema ozonoterapia.

(Orden cronológico, últimos 10 años)

Lamberto Re, Gregorio Martínez Sánchez. Emerging therapies: ozone. What the patient should know and how the doctor must act. Aracne Editrice, Roma 2012. ISBN: 978-88-548-4672-2.

Adriana Schwartz et al. Guía para el uso médico del ozono: fundamentos terapéuticos e indicaciones. Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia, AEPRIMO. Madrid, 2011. 315 p. + XVIII + 11 p. láminas de color. ISBN: 978-84-615-2244-6.

Lamberto Re, Gregorio Martínez Sánchez. Terapias emergentes: ozono. ¿Qué debe saber el paciente y cómo el médico debe actuar? Aracne Editrice, Roma 2011. ISBN: 978-88-548-3706-5.

Lamberto Re, Gregorio Martínez Sánchez. Terapie emergenti: ozono. Cosa il paziente deve sapere e come il medico deve agire. Aracne Editrice, Roma 2011. ISBN: 978-88-548-3445-3.

Bocci, Velio. Oxygen-Ozone Therapy: A Critical Evaluation. 472 pp. Publisher: Springer; 1st Edition. (December 6, 2010). Language: English. ISBN-10: 9048160081. ISBN-13: 978-9048160082.

Bocci, Velio. Ozone: A new medical drug. Springer, Netherlands 2010. 295 pages. Publisher: Springer; 1st Edition. (December 1, 2010). Language: English. ISBN-10: 9048168058. ISBN-13: 978-9048168057.

Viebahn-Hänsler, R. Ozon-Sauerstoff-Therapie Ein praktisches Handbuch. Haug/Thieme,

Stuttgart 106 pp (2009).ISBN978-3-8304-7310-7.

Maslennikov, Oleg V.; Claudia N. Kontorshchikova & Irina A. Gribkova. Ozone Therapy in Practice: Health Manual. Ministry of Health Service of the Russian Federation. The State Medical Academy of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia (2008).

Menéndez Cepero, Silvia et al. Ozono Apectos Básicos y Aplicaciones Clínicas Centro de Investigaciones del Ozono, La Habana, Cuba. Ed. CENIC ISBN 959-7145-06-5. (2008)

Fahmy Z. The Application of Ozone Therapy in Pain Management, Rheumatic and Orthopaedic Diseases. German Medical association of Ozone Application in Prevention and therapy.(2008) ISBN 978-3-00-023777-5.

N. B. Petrukhina I. V. Bezrukova Ozone therapy in periodontal practice [Ozonoterapiya v parodontologicheskoy praktike]. Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo (2008).SBN-10: 5894816912.ISBN-13: 978-5894816913.

Viebahn-Hänsler, R.The Use of Ozone in Medicine. ODREI-Publishers, 5th English edition, 176 pp. (2007) ISBN 978-3-934181-02-1.

Cidón Madrigal, J.L. Tratado de Ozonoterapia 2 Ed., 2007. ISBN 9788461176892

Nathaniel Altman. The Oxygen Prescription: The Miracle of Oxidative Therapies. 384 pages. Healing Arts Press. March 10, 2007. ISBN-10: 1594771774. ISBN-13: 978-1594771774.

Viebahn-Hänsler,R., Knoch H.G. (ed.) Ozon-Handbuch. Grundlagen - Praevention – Therapie.Ecomed-Verlag, 11.Erg. ca 700 S. (2006) ISBN 3-609-76540-2.

Bocci, Velio.Ozone: A new medical drug.Springer, Netherlands 2005.

Lynch, Edward (Ed.), Ozone: The Revolution in Dentistry. Quintessence Publishing 2005.

Bocci, Velio.Oxygen-Ozone Therapy: A Critical Evaluation. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Netherlands, 2002.

Viebahn-Hänsler, Renate & Andrew Lee. The Use of Ozone in Medicine: A. Practical Handbook (4th revised ed.) 2002. 148 pages.

Anexo II. Relación de artículos científicos más relevantes sobre el tema ozonoterapia.

Últimos 5 años, solo sobre aplicaciones clínicas. Según la base de datos del ISCO3 (https://www.zotero.org/groups/isco3_ozone/items) y Pub Med, hasta marzo de 2012

2012.

Bocci V, Zanardi I, Borrelli E, Travagli V. Reliable and effective oxygen-ozonotherapy at a crossroads with ozonated saline infusion and ozone rectal insufflation. J Pharm Pharmacol.

2012 Apr;64(4):482-9.

Daif ET. Role of intra-articular ozone gas injection in the management of internal derangement of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2012 Feb 28.

De Oliveira Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. Ozone Therapy as a Treatment for Low Back Pain Secondary to Herniated Disc: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician.* 2012 Mar;15(2):E115-29.

León Fernández OS, Pantoja M, Díaz Soto MT, Dranguet J, García Insua M, Viebhan-Hánsler R, Menéndez Cepero S, Calunga Fernández JL. Ozone oxidative post-conditioning reduces oxidative protein damage in patients with disc hernia. *Neurol Res.* 2012 Jan;34(1):59-67.

Yu Z, Luo W, Wang B. [Targeted injection of ozone through the posterior approach via the spinal canal and dural sac for treating lumbar disc herniation]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2012 Feb;32(2):243-6.

2011.

Alberto PO. Ozone the one and only drug. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;108:143-6.

Andreula C. Ozonotherapy. *Neuroradiology.* 2011 Sep;53 Suppl 1:S207-9.

Baabor MG, Vázquez PF, Sánchez JA. Automated nucleotomy and nucleolysis with ozone. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;108:97-101.

Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Med Gas Res.* 2011 Apr 28;1(1):6.

Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Ozone: a new therapeutic agent in vascular diseases. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11(2):73-82

Bocci VA, Zanardi I, Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *J Transl Med.* 2011 May 17;9:66.

Bonetti M, Fontana A, Martinelli F, Andreula C. Oxygen-ozonotherapy for degenerative spine disease in the elderly: a prospective study. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;108:137-42.

Borrelli E. Mechanism of action of oxygen ozonotherapy in the treatment of disc herniation and low back pain. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;108:123-5.

Calunga JL, Paz Y, Menéndez S, Martínez A, Hernández A. [Rectal ozonotherapy for patients with pulmonary emphysema]. *Rev Med Chil.* 2011 Apr;139(4):439-47.

Clavo B, Suarez G, Aguilar Y, Gutierrez D, Ponce P, Cubero A, Robaina F, Carreras JL. Brain ischemia and hypometabolism treated by ozonotherapy. *Forsch Komplementmed.* 2011;18(5):283-7.

- Dhingra K, Vandana KL. Management of gingival inflammation in orthodontic patients with ozonated water irrigation-a pilot study. *Int J Dent Hyg*. 2011 Nov;9(4):296-302.
- Grudianov AI, Makeeva MK. [Using ozone for dental caries treatment]. *Stomatologija (Mosk)*. 2011;90(5):73-5.
- Huth KC, Quirling M, Lenzke S, Paschos E, Kamereck K, Brand K, Hickel R, Ilie N. Effectiveness of ozone against periodontal pathogenic microorganisms. *Eur J Oral Sci*. 2011 Jun;119(3):204-10.
- Inal M, Dokumacioglu A, Özcelik E, Ucar O. The effects of ozonotherapy and coenzyme Q₁₀ combination on oxidative stress markers in healthy subjects. *Ir J Med Sci*. 2011 Sep;180(3):703-7.
- Lamberto Re, Gregorio M. Sánchez, Nabil Mawsouf. Clinical evidence of ozone interaction with pain mediators. *Saudi Med J* 2011; Vol. 32 (12) 1363:1367.
- Mamedov RA, Agamirova AN, Dadashev AI, Gasymov ÉM, Kurbanov FS, Dobrovolskiĭ SR. [The use of ozone and low-intensive laser irradiation in complex treatment of complicated duodenal ulcer]. *Khirurgiia (Mosk)*. 2011;(7):53-5
- Martínez-Sánchez G, Pérez-Davison G, Re L, Giuliani A. Ozone as u-shaped dose response molecules (hormetins). *Dose Response*. 2010 May 10;9(1):32-49.
- Masini M, Calaça A. Minimally invasive treatment for refractory low back pain, targeted by epidural endoscopy with O₂/O₃ and steroid therapy. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;108:33-7.
- Ozler M, Akay C, Oter S, Ay H, Korkmaz A. Similarities and differences of hyperbaric oxygen and medical ozone applications. *Free Radic Res*. 2011 Nov;45(11-12):1267-78
- Raafat Abdelaziz R, Mosallam RS, Yousry MM. Tubular occlusion of simulated hypersensitive dentin by the combined use of ozone and desensitizing agents. *Acta Odontol Scand*. 2011 Nov;69(6):395-400
- Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res*. 2011 Dec 20;1:29.
- Saini R. Ozonotherapy in dentistry: A strategic review. *J Nat Sci Biol Med*. 2011 Jul;2(2):151-3
- Shah P, Shyam AK, Shah S. Adjuvant combined ozonotherapy for extensive wound over tibia. *Indian J Orthop*. 2011 Jul;45(4):376-9.
- Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, Harman-Boehm I. Efficacy of ozone-oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Dec;13(12):1255-60.
- Zaky S, Kamel SE, Hassan MS, Sallam NA, Shahata MA, Helal SR, Mahmoud H. Preliminary results of ozonotherapy as a possible treatment for patients with chronic hepatitis C. *J Altern Complement Med*. 2011
- Zubarev PN, Risman BV. [Ultrasonic cavitation and ozonization in treatment of patients with pyo-necrotic complications of diabetic foot syndrome]. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2011;170(1):48-53.

2010.

AEPRMO.Madrid Declaration on Ozone Therapy.International Meeting of Ozone Therapy Schools.Madrid, Spain, 2010.

Bariselli A..Non-Invasive Approaches to Back Pain in Patients with Somatization.International Journal of Ozone Therapy 9(1) 2010:30.

Bitkina OA, Kopytova TV, Kontorshchikova KN, Bavrina AP.[Oxidative stress level in patients with rosacea and a rationale for the therapeutic use of an ozone-oxygen mixture].Klin Lab Diagn.2010 Apr;(4):13-6. Russian.

Bocci V. The failure of the ACCLAIM trial is due to an irrational technology. International Journal of Cardiology 2010, 139: 304-305

Bocci V., I. Zanardi, V. Travagli.Ozonation of human HIV-infected plasmas for producing a global vaccine.How HIV-patients may help fighting the HIV pandemia. Virulence 2010, 3: 212-214.

Bocci V., I. Zanardi, V. Travagli.Potentiality of oxygen-ozone therapy to improve the health of aging people.Current Aging Science 2010, 3: 177-187.

Bocci V., I. Zanardi, V. Travagli.The irrationality of a non-specific immunomodulation therapy used in cardiovascular diseases deserves a critical comment. Atherosclerosis 2010, 211: 38-39

Bocci V., V. Travagli, I. Zanardi.May Oxygen-Ozone Therapy Improves Cardiovascular Disorders?International Journal of Ozone Therapy 9(2) 2010:97-104.

Bocci V.. Oxygen-Ozone Therapy Could Help Patients with Sickle Cell Disease. International Journal of Ozone Therapy 9(1), 2010: 5-6.

Brina L., A.G. PopandopuloLumbar Vertebral Disc Pathology. New Frontiers: Ozone + Stem Cells. International Journal of Ozone Therapy 9: 86-92, 2010

Brina L..Lumbar Disc Disease: 10 years of Experience in Paravertebral Infiltration with Oxygen-Ozone Mix. International Journal of Ozone Therapy 9: 93-96, 2010.

Gu XB, Yang XJ, Zhu HY, Xu YQ, Liu XY. Effect of medical ozone therapy on renal blood flow and renal function of patients with chronic severe hepatitis.Chin Med J (Engl). 2010 Sep;123(18):2510-3.

Kolesova OE, Vasil'ev IT, Volkhovskaia NB, Mumladze RB, Tkachenko SB, Savina GD.[Correction of the antioxidative system during ozone therapy in peritonitis] Vestn Ross Akad Med Nauk. 2010;(5):34-9. Russian.

Moretti M. Can Oxygen–Ozone Injections in Sport Overuse Tendinopathies be a Valid Alternative to Cortisone Therapy? International Journal of Ozone Therapy 9(1), 2010: 21-24.

Moretti M. Effectiveness of Treatment with Oxygen-Ozone and Hyaluronic Acid in Osteoarthritis of the Knee.International Journal of Ozone Therapy 9(1) 2010: 25-29.

Rothchild J.A., R.E. Harris, P.J. Mollica. Current Concepts of Oxygen Ozone Therapy for Dentistry in the United States. *International Journal of Ozone Therapy* 9: 105-108, 2010.

Steppan J, Meaders T, Muto M, Murphy KJ. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *J Vasc Interv Radiol.* 2010 Apr;21(4):534-48.

Travagli V., I. Zanardi, A. Gabbrielli, E. Paccagnini, V. Bocci. Are dialysis devices usable as ozone gas-exchangers? *Artificial Organs* 2010, 106: 170-175.

Travagli V., I. Zanardi, P. Bernini, S. Nepi, L. Tenori, V. Bocci. Effects of ozone blood treatment on the metabolite profile of human blood. *International Journal of Toxicology* 2010, 29: 165-174.

2009.

Belianin II, Shmelev EI. [Ozone therapy for protracted pneumonias]. *Probl Tuberk Bolezn Legk.* 2009(3):28-33.

Bocci V., E. Borrelli, V. Travagli, I. Zanardi. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Medicinal Research Reviews* 2009, 4: 646-682.

Bocci V., I. Zanardi, D. Michaeli, V. Travagli. Mechanisms of action and chemical-biological interactions between ozone and body compartments: a critical appraisal of the different administration routes. *Current Drug Therapy* 2009, 4: 159-173.

Bocci V., N. Di Paolo. Oxygen-ozone therapy in medicine: an update. *Blood Purification* 2009, 28: 373-376.

Bocci V., V. Travagli, I. Zanardi. Letter to *Journal of Laryngology & Otology*. *Journal of Laryngology & Otology* 2009, 123: 820.

Bocci V., V. Travagli, I. Zanardi. May oxygen-ozone therapy blocks the progression of cardiovascular disorders? *Cardiovascular & Haematological Disorders - Drug Targets* 2009, 9: 78-85.

Bocci V., V. Travagli, I. Zanardi. The failure of HIV vaccines. A new autovaccine may overcome some problems. *Medical Hypotheses* 2009, 72: 662-664.

Burgassi S, Zanardi I, Travagli V, Montomoli E, Bocci V. How much ozone bactericidal activity is compromised by plasma components? *J Appl Microbiol.* 2009 May;106(5):1715-21.

Burgassi S., I. Zanardi, V. Travagli, E. Montomoli, V. Bocci. How much ozone bactericidal activity is compromised by plasma components? *Journal of Applied Microbiology* 2009, 106: 1715-1721.

Calunga JL, Trujillo Y, Menendez S, et al. Ozone oxidative post-conditioning in acute renal failure. *J Pharm Pharmacol.* 2009 Feb;61(2):221-7.

Faus Vitoria J. Benign Prostatic Hypertrophy (BPH) Treated with Ozone Therapy. *International Journal of Ozone Therapy* 2009, 8(1): 75-89.

Guvena, G. Gundogdu, S. Sadir, T. Topal, E. Erdogan, A. Korkmaz, I. Surer, H. Ozturk. The efficacy of Ozone Therapy in Experimental Caustic Esophageal Burn. *International Journal of Ozone Therapy* 2009, 8(1): 62-67.

Kronenberg O, Lussi A, Ruf S. Preventive effect of ozone on the development of white spot lesions during multibracket appliance therapy. *Angle Orthod.* 2009 Jan;79(1):64-9.

La Tessa G., L. Pasqualetto, M. Ferrara, V. D'agostino, G. Sirabella. Cervical Disc Herniation: Chemodiscolysis with Intraforaminal and Intradiscal Ct-guided Ozone Injection by Anterolateral Approach. *International Journal of Ozone Therapy* 2009, 8(2): 193-197.

Liu W.B., Q-X.Li, X-F.He. Clinical Application of Medical Ozone in the Interventional Therapy for Infertility Caused by Fallopian Tube Adhesion. *International Journal of Ozone Therapy* 2009, 8(2): 198-201.

Loncar B, Stipetic MM, Matosevic D, Tarle Z. Ozone application in dentistry. *Arch Med Res.* 2009 Feb;40(2):136-7.

Menéndez S., J. Calunga, A. Balbín. Application of Ozone Therapy in the Treatment of Herniated Disk. *International Journal of Ozone Therapy* 2009, 8(1): 54-61.

Neronov VA. [Experience with the use of ozone for the treatment of chronic viral hepatitis] *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2009 Nov-Dec;(6):14-7. Russian.

Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, et al. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. *Spine.* 2009 Jun 1;34(13):1337-44.

Peng J., H. Xing, B. Zhang, F.wu, J. Guo, X-F.He. Analysis of The Efficacy of Ozone Therapy on Lumbar Disc Herniation. *International Journal of Ozone Therapy* 2009, 8(2): 206-210.

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.* 2009 Jan;123(1):54-60.

Staal JB, de Bie RA, de Vet HC, Hildebrandt J, Nelemans P. Injection therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review. *Spine.* 2009 Jan 1;34(1):49-59.

Tanbouli T., M.N. Mawsouf, L. Re, G. Martínez-Sánchez, G. Saaed, S.M. El Badry, A.B. Nashed. Effect of Ozone Therapy on Foetoplacental Blood Flow in Hypertensive Pregnant Women. *International Journal of Ozone Therapy* 2009, 8(2): 211-216.

Wang H.T., H-G. Zhou, H-B.Zhang, P-Z. Jiang, S-M. Jia, J-T.Zhao, R. Liu, Y-H. Zhang, X-F.He. Clinical Value of Dsa-Guided Combined Injection of Ozone and Collagenase in Treating Lumbar Disc Herniation. *International Journal of Ozone Therapy* 2009, 8(2): 202-205.

2008.

Alexandre A., A. Zalaffi. Electromyographic Analysis of the Outcome of Lumbar Disc Herniation

Treated by Intradiscal Oxygen-Ozone Gas Mixture Injection. *International Journal of Ozone Therapy* 2008, 7(1):21-24.

Amendola D., B. Bucci, E. Brunetti, M. Martinelli. Ozone Treatment Does Not Induce Toxicity in Human NIH3T3 Fibroblast Cells. *International Journal of Ozone Therapy* 2008, 7(2):108-113.

Arena M., G. Savoca, G. Lednyiczky. Percutaneous Paravertebral Infiltration of O₂-O₃, Bioresonance Magnetotherapy, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and Psychosomatic Postural Rehabilitation in the Treatment of Degenerative Joint Disease of the Lumbar Spine with Functional Insufficiency of the Vertebral Motor Unit. *International Journal of Ozone Therapy* 2008, 7(1):29-36.

Barco G., M. Mameli, C. Adamo. A Case of Prostate Adenocarcinoma with Extracapsular Extension Treated with Radical Prostatectomy Followed by Therapy with Liquid Polyatomic Oxygen® (LPO)® and Procarbazine. *International Journal of Ozone Therapy* 2008, 7(2):155-160.

Bezrukova IV, Petrukhina NB, Dmitrieva NA, Snegirev MV. [Application of medical ozone in endodontic practice]. *Stomatologiya (Mosk)*. 2008;87(6):24-6.

Bocci V. Does ozone really "cure" cancer? *International Journal of Cancer* 2008, 123: 1222.

Bocci V. Why orthodox medicine has not yet taken advantage of ozone therapy. *Archives of Medical Research* 2008, 39: 259-260.

Bocci V., E. Borrelli, V. Travagli, I. Zanardi. The term of "Liquid Polyatomic Oxygen" requires a correction but chemo- and radiotherapy integrated with Ozonotherapy may help cancer patients. *International Journal of Ozone Therapy* 2008, 7(1): 63-65.

Bocci V., Non-specific immunomodulation in chronic heart failure. *Lancet* 2008, 371: 2083.

Bocci V. Correspondence. Non-Specific Immunomodulation in Chronic Heart Failure. *International Journal of Ozone Therapy* 2008, 7(2):166.

Bonetti M., A. Fontana, F. Martinelli, G. Pellicanò. Ozone Injection Therapy for Lumbar Facet Joint Syndrome. A Prospective Study. *International Journal of Ozone Therapy* 2008, 7(1):16-20.

Bonetti M., R. Iavarone, F. Martinelli. Coccygodynia Treated by Oxygen-Ozone Administration. A Case Report. *International Journal of Ozone Therapy* 2008, 7(2):139-142.

Borrelli E., M.L. Iabichella, G. Mosti, V. Bocci. Topical Ozonated Autohaemotherapy for the Treatment of Skin Lesions. Proposal of a New Method: Concept, Technique and Initial Clinical Results. *International Journal of Ozone Therapy* 2008, 7(2):103-107.

Cardelli R., F. de Santis, M. Dall'Olio, M. Leonardi. Osteoarthritis of the Hip Treated by Intra-Articular Infiltration of Oxygen-Ozone and Hyaluronic Acid (Hyalubrix): Preliminary Results. *International Journal of Ozone Therapy* 2008, 7(1):66

Chernyshev AL, Filimonov RM, Karasev AV, Neronov VA, Maksimov VA. [Combined treatment including ozonotherapy of patients with viral hepatitis] *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2008 May-Jun;(3):19-22. Russian.

- Dharap SB, Ghag GS, Kulkarni KP, Venkatesh V. Efficacy and safety of oxum in treatment of the venous ulcer. *J Indian Med Assoc.* 2008 May;106(5):326, 8-30.
- Faus J. A Case of Gangrenous Pyoderma Treated with Ozone Therapy. *International Journal of Ozone Therapy* 2008, 7(2):161-165.
- Feng J.Y., X.F. He, Y. Tian, J.L. Wang. Treatment of Patients with Lumbar Disc Herniation by Percutaneous Injection of O₂-O₃ Mixture under DSA Fluoroscopic Guidance: Clinical Nursing. *International Journal of Ozone Therapy* 2008, 7(2):136-138.
- Guanche D, Mena-Ulecial K, González R. El acondicionamiento oxidativo con ozono como estrategia para restaurar el equilibrio redox en el shock séptico. Revisión. *Rev. Electrón Vet* 2008. http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n04_0408.html
- Gupta H., V. Kumar, V.S. Kumar. Minimally Invasive Disc Surgery.Ozonucleolysis.*International Journal of Ozone Therapy*2008, 7(1):25-28.
- Güven A, Gundogdu G, Sadir S, et al. The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn.*J Pediatr Surg.* 2008 Sep;43(9):1679-84.
- Izzo A. Oxygen-Ozone Treatment of Leg Ulcers.A Personal Experience.*International Journal of Ozone Therapy*2008, 7(2):126-135.
- Jiao XJ, Peng X. [Clinical study of medical ozone therapy in chronic hepatitis B of 20 patients] *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2008 Dec;22(6):484-5. Chinese.
- Kantsaliev LB, Soltanov EI, Teuvov AA. [Ozone in the treatment of purulent surgical diseases of fingers and hand].*Khirurgiia (Mosk).*2008(2):58-61.
- Lamberto Re, Mohamed N:Mawsouf, Silvia Menéndez, Olga S.León, Gregorio M. Sánchez, Frank Hernández. Ozone therapy: Clinical and basic evidence of its therapeutic potential. *Arch. Med. Res.* 39:17-26, 2008
- Lynch E. Evidence-based caries reversal using ozone. *J Esthet Restor Dent.* 2008;20(4):218-22.
- Lynch E. Evidence-based efficacy of ozone for root canal irrigation. *J Esthet Restor Dent.* 2008;20(5):287-93.
- Mao JK, Liu YB, Wu SF. [Radio frequency hot congeal target puncture and Ozone injection for the treatment of lumbar disk herniation]. *Zhongguo Gu Shang.* 2008 Dec;21(12):931-2.
- Marcia S., S. Masala, C. Boi, V. Erbi, M. Marras, S. Marini, G. Mallarini. Treatment of Lumbar Disc Extruded and Migrated Hernia with Direct Puncture and Injection of Ozone.*International Journal of Ozone Therapy*2008, 7(2):121-125.
- Murray BK, Ohmine S, Tomer DP, et al. Virion disruption by ozone-mediated reactive oxygen species. *J Virol Methods.* 2008 Oct;153(1):74-7.
- Muto M, Ambrosanio G, Guarnieri G, et al. Low back pain and sciatica: treatment with intradiscal-intraforaminal O₂-O₃ injection. Our experience.*Radiol Med.* 2008 Aug;113(5):695-706.

Piana C. Two Recurrent Hernias in a Patient Operated For L4-L5 Disc Herniation: Both Lesions Treated and Cured By Intraforaminal Oxygen-Ozone Administration. *International Journal of Ozone Therapy* 2008, 7(2):143-154.

Re L., G. Martínez-Sánchez, G. Malcangi, A. Mercanti, V. Labate. Ozone Therapy: A Clinical Study on Pain Management. *International Journal of Ozone Therapy* 2008,7(1):37-44.

Recio E, M R, C H, I C, Y M, JL R. Application of ozone therapy in patients with psoriasis. 2009.

Scarchilli.A. Indications and Limits of Intra-Articular Oxygen-Ozone Therapy for Rotator Cuff Tendinopathy. *International Journal of Ozone Therapy* 2008, 7(1):49-52.

Seidler V, Linetskiy I, Hubalkova H, Stankova H, Smucler R, Mazanek J. Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article. *Prague Med Rep.* 2008;109(1):5-13.

Sharma M, Hudson JB. Ozone gas is an effective and practical antibacterial agent. *Am J Infect Control.* 2008 Oct;36(8):559-63.

Shcherbatiuk TG. [Application of ozone in medicine: problems and perspectives]. *Fiziol Zh.* 2008;54(2):41-8.

Shehata A.M., L. Re, O.M. Yousef. Ozone Preconditioning Protects against Rotenone-Induced Neurodegeneration in Rats. *International Journal of Ozone Therapy* 2008, 7(2):114-120.

Sirito M.A. Ozone Treatment of Lower Limb Trophic Ulcers. A Case Report. *International Journal of Ozone Therapy* 2008, 7(1):53-54.

Volkhovskaya NB, Kolesova OE, Tkachenko SB. Redox status of rats during treatment by ozonated saline according to different protocols. *Bull Exp Biol Med.* 2008 Feb;145(2):181-3.

Wei Z, LX, Li J, et al. Percutaneous treatment of non-contained lumbar disc herniation by injection of oxygen-ozone combined with collagenase. *Eur J Radiol.* 2008 Sep 6.

Zagirov UZ, Isaev UM, Salikhov MA. [Clinicopathologic basis of ozonomagnetophoresis in treatment of festering wounds.]. *Khirurgiia (Mosk).* 2008(12):24-6.

Zambello A., L. Fumagalli, B. Fara, M.M. Bianchi. Oxygen-Ozone Treatment of Carpal Tunnel Syndrome. Retrospective Study and Literature Review of Conservative and Surgical Techniques. *International Journal of Ozone Therapy* 2008, 7(1):45-48.

2007.

Baeza-Noci J. Spinal Ozone Therapy in Lumbar Spinal Stenosis. *International Journal of Ozone Therapy* 6: 17-24, 2007.

Bocci V. Can ozonotherapy be performed if the biochemistry of the process cannot be controlled? *Archives of Medical Research* 2007, 38: 584-585.

Bocci V. Letter to the Editor. *GIMT - Giornale Italiano delle Malattie del Torace* 2007, 61: 342.

Bocci V. Tropospheric Ozone toxicity vs. usefulness of ozone therapy. *Archives of Medical Research* 2007, 38: 265-267

Bocci V., C. Aldinucci, F. Mosci, F. Carraro, G. Valacchi. Ozonation of human blood induces a remarkable upregulation of heme oxygenase-1 and heat stress protein-70. *Mediators of Inflammation* 2007, 2007: 26785.

Bocci V., I. Zanardi, V. Travagli, N. Di Paolo. Oxygenation-Ozonation of Blood During Extracorporeal Circulation. I. In vitro Efficiency of a New Gas Exchange Device. *Artificial Organs* 2007, 31(9): 743-748

Bocci V. An evaluation of pharmacological approaches for correcting the chronic oxidative stress. Ozone therapy can be very useful. *International Journal of Ozone Therapy* 2007, 6: 162-167.

Bocci V. May oxygen-ozonotherapy improve the prognosis of the BPCO? [Può l'Ossigeno-ozonoterapia migliorare la prognosi della bronco-pneumopatia cronica ostruttiva?] *GIMT - Giornale Italiano delle Malattie del Torace* 2007, 61: 434-446.

Bocci V. The case for oxygen-ozonotherapy. *British Journal of Biomedical Science* 2007, 64: 44-49.

Bocci V. The ozone, two-faced Janus [Ozono, giano bifronte]. *GIMT - Giornale Italiano delle Malattie del Torace* 2007, 61: 341.

Bocci V. Why do patients continue to be intoxicated by the use of plastic bags? *International Journal of Ozone Therapy* 2007, 6: 66-67.

Bonetti M., A. Fontana, F. Parodi. Oxygen-Ozone Therapy Associated with Magnetic Bioresonance in Degenerative Arthrosis of the Spine: Preliminary Findings. *International Journal of Ozone Therapy* 6: 29-35, 2007.

Calunga, Jose L.; Thais L. Ramos, Pablo Castillo, Silvia Menéndez, Ana Carballo, Javier Céspedes. Ozonoterapia combinada en el tratamiento del paciente portador de hernia discal lumbar: estudio preliminar. *Rev. Cubana Invest. Biomed*, 26(1):330-335, 2007.

Fontana. L5-S1 Herniated Disc Cured by CT Guided Intraforaminal Infiltration of Oxygen-Ozone Confirmed by MR Follow-up One Month after Treatment. A Case Report. *International Journal of Ozone Therapy* 6: 54-57, 2007.

G. Barco. Un caso di linfoma non-Hodgkin non responsivo alle comuni terapie e trattato con ossigeno poliatomico liquido (OPL) somministrato incontinuo per via venosa centrale e temozolomide. *International Journal of Ozone Therapy* 6: 157-162, 2007.

Hernández Frank. To what extent does ozone therapy need a real biochemical control system? Assessment and importance of oxidative stress. *Arch Med Res* 38:571-578, 2007.

Izzo, A. Bertolotti. Oxygen-Ozone Therapy: a Hope Turns into Reality II part. *International Journal of Ozone Therapy* 6: 43-48, 2007

M. Bonetti, A. Fontana. MR Follow-up Three Weeks after Cervical Disc Herniation: A Case Report. *International Journal of Ozone Therapy* 6: 49-53, 2007.

Morosi C., M. Sirito, E. Silvestri. Experimental Ultrasound Study Monitoring Diffusion of an Oxygen-Ozone Gas Mixture in Adipose Tissue. *International Journal of Ozone Therapy* 6: 25-28, 2007.

Pellicanò G., F. Martinelli, V. Tavanti, M. Bonetti, M. Leonardi, M. Muto, C. Andreula, N. Villari. The Italian Oxygen-Ozone Therapy Federation (FIO) Study on Oxygen-Ozone Treatment of Herniated Disc. *International Journal of Ozone Therapy* 6: 7-15, 2007.

Re L., MN Mawsouf, S Menéndez, OS León, G M Sánchez, F Hernández. Clinical and Basic Evidence of Ozone Therapeutic Potential. *International Journal of Ozone Therapy* 6:117-120, 2007.

Travagli V., I. Zanardi, A. Silviotti, V. Bocci. A physicochemical investigation on the effects of ozone on blood. *International Journal of Biological Macromolecules* 2007, 41: 504-511.

Vigna I, Menendez S. Aplicación de la ozonoterapia en diferentes enfermedades oftalmológicas: estudio de 59 casos RECVET. Vol. II, Nº 11, Noviembre 2007. <http://veterinaria.org/revistas/recvet/n111107.html>.

Zambello A., B. Fara, M. Bianchi, G. Tabaracci. Paravertebral Oxygen-Ozone Infiltrations: High versus Low Doses: towards the Minimum Effective Dose A Retrospective Study. *International Journal of Ozone Therapy* 6: 37-41, 2007.

Referencia.

- 1 Viebahn-Hänsler, R., The use of ozone in medicine, Germany, ODREI, 2007: 1-176.
- 2 Re, L. and Martínez-Sánchez, G., Emerging therapies: ozone. What the patient should know and how the doctor must act. , In, Aracne Editrice, Roma, 2012.
- 3 Schwartz, A., Martinez-Sanchez, G. and Re, L. et al, Guia para el uso médico del ozono. Fundamentos terapéuticos e indicaciones, Madrid, 2011.
- 4 Sweet, F., Kao, M. S., Lee, S. C., Hagar, W. L. and Sweet, W. E., Ozone selectively inhibits growth of human cancer cells, *Science*, 1980, 209: 931-933.
- 5 Menéndez, s., González, R. and Ledea, O., Ozono, aspectos básicos y aplicaciones clínicas, La Habana, CENIC, 2008.
- 6 Schulz, S., The role of ozone/oxygen in clindamycin-associated enterocolitis in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus sungorus*), *Lab Anim*, 1986, 20: 41-48.
- 7 Victorin, K., Review of the genotoxicity of ozone, *Mutat Res*, 1992, 277: 221-238.
- 8 Carpendale, M. T., Freeberg, J. and Griffiss, J. M., Does ozone alleviate AIDS diarrhea?, *J Clin Gastroenterol*, 1993, 17: 142-145.
- 9 Wells, K. H., Latino, J., Gavalchin, J. and Poiesz, B. J., Inactivation of human immunodeficiency virus type 1 by ozone in vitro, *Blood*, 1991, 78: 1882-1890.

- 10 Bocci, V., *Ozone A New Medical Drug*, Dordrecht, The Netherlands, Springer, 2005: 295.
- 11 AEPROMO, MADRID DECLARATION ON OZONE THERAPY, In, *International Meeting of Ozone Therapy Schools*, Madrid, Spain, 2010.
- 12 Re, L., Martínez-Sánchez, G., Malcangi, G., Mercanti, A. and Labate, V., *Ozone Therapy: A Clinical Study on the Pain Management*, *International Journal of Ozone Therapy*, 2008, 7: 37-44.
- 13 Bocci, V., *General mechanism of action of ozone therapy and mechanism in pain treatment*, *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 2005, 12: 24-36.
- 14 Halliwell, B., Clement, M. V. and Long, L. H., *Hydrogen peroxide in the human body*, *FEBS Lett*, 2000, 486: 10-13.
- 15 Martinez-Sanchez, G., Al-Dalain, S. M., Menendez, S., Re, L., Giuliani, A., Candelario-Jalil, E., Alvarez, H., Fernandez-Montequin, J. I. and Leon, O. S., *Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot*, *Eur J Pharmacol*, 2005, 523: 151-161.
- 16 Ajamieh, H. H., Menendez, S., Martinez-Sanchez, G., Candelario-Jalil, E., Re, L., Giuliani, A. and Fernandez, O. S., *Effects of ozone oxidative preconditioning on nitric oxide generation and cellular redox balance in a rat model of hepatic ischaemia-reperfusion*, *Liver Int*, 2004, 24: 55-62.
- 17 Hernandez Rosales, F. A., Calunga Fernandez, J. L., Turrent Figueras, J., Menendez Cepero, S. and Montenegro Perdomo, A., *Ozone therapy effects on biomarkers and lung function in asthma*, *Arch Med Res*, 2005, 36: 549-554.
- 18 Larini, A. and Bocci, V., *Effects of ozone on isolated peripheral blood mononuclear cells*, *Toxicol In Vitro*, 2005, 19: 55-61.
- 19 Ajamieh, H. H., Berlanga, J., Merino, N., Martínez-Sánchez, G., Carmona, A. M., Cepero, S. M., Giuliani, A., Re, L. and Leon, O. S., *Role of protein synthesis in the protection conferred by ozone-oxidative-preconditioning in hepatic ischaemia/reperfusion*, *Transpl Int*, 2005, 18: 604-612.
- 20 Bocci, V. and Paulesu, L., *Studies on the biological effects of ozone 1. Induction of interferon gamma on human leucocytes*, *Haematologica*, 1990, 75: 510-515.
- 21 Bocci, V., Luzzi, E., Corradeschi, F. and Paulesu, L., *Studies on the biological effects of ozone: 5. Evaluation of immunological parameters and tolerability in normal volunteers receiving ambulatory autohaemotherapy*, *Biotherapy*, 1993, 7: 83-90.
- 22 Bocci, V., Valacchi, G., Corradeschi, F. and Fanetti, G., *Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production*, *Mediators Inflamm*, 1998, 7: 313-317.
- 23 Leon, O. S., Menendez, S., Merino, N., Castillo, R., Sam, S., Perez, L., Cruz, E. and Bocci, V., *Ozone oxidative preconditioning: a protection against cellular damage by free radicals*, *Mediators Inflamm*, 1998, 7: 289-294.

- 24 Re, L., Valli, A., Barocci, S., Giammarchi, V., Serresi, M., Faini, T., Ricci, M., Morales, M. A. and Leon-Fernandez, O. S., Effects of low ozone-oxygen concentrations on the acetylcholine release at the mouse neuromuscular junction, *Gen Pharmacol*, 1999, 32: 245-250.
- 25 Yamashita, N., Hoshida, S., Otsu, K., Taniguchi, N., Kuzuya, T. and Hori, M., The involvement of cytokines in the second window of ischaemic preconditioning, *Br J Pharmacol*, 2000, 131: 415-422.
- 26 Babior, B. M., Takeuchi, C., Ruedi, J., Gutierrez, A. and Wentworth, P., Jr., Investigating antibody-catalyzed ozone generation by human neutrophils, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 3031-3034.
- 27 Wentworth, P., Jr., Nieva, J., Takeuchi, C., Galve, R., Wentworth, A. D., Dilley, R. B., DeLaria, G. A., Saven, A., Babior, B. M., Janda, K. D., Eschenmoser, A. and Lerner, R. A., Evidence for ozone formation in human atherosclerotic arteries, *Science*, 2003, 302: 1053-1056.
- 28 Lamberto, R., Gregorio, M. and Nabil, M., Clinical evidence of ozone interaction with pain mediators, *Saudi Med J* 2011, 32: 1363-1367.
- 29 Floyd, R. A., West, M. S., Hogsett, W. E. and Tingey, D. T., Increased 8-Hydroxyguanine Content of Chloroplast DNA from Ozone-Treated Plants, *Plant Physiol*, 1989, 91: 644-647.
- 30 Borrelli, E., Mechanism of action of oxygen ozone therapy in the treatment of disc herniation and low back pain, *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 108: 123-125.
- 31 Steppan, J., Meaders, T., Muto, M. and Murphy, K. J., A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs, *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21: 534-548.
- 32 De Oliveira Magalhaes, F. N., Dotta, L., Sasse, A., Teixeira, M. J. and 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*, 2012, 15: E115-129.
- 33 Bocci, V., Borrelli, E., Travagli, V. and Zanardi, I., The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug, *Med Res Rev*, 2009, 29: 646-682.
- 34 WHO, World Alliance for Patient Safety, Forward Programme 2008-2009. First Edition. http://www.who.int/patientsafety/information_centre/reports/Alliance_Forward_Programme_2008.pdf.
- 35 ENEAS, Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización, In, 2006. http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc_sp2.pdf
- 36 UCI, E., Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva, In, Grupo de Trabajo de enfermedades infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias 2006.
- 37 Diez recomendaciones para prevenir las complicaciones asociadas a la colocación de catéteres venosos centrales. Madrid, (AZprensa.com). http://www.azprensa.com/noticias_ext.php?idreg=27533 Febrero 2007.

38 EPINE, Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España – 1990 – 2007: 18 años.

http://www.sempsph.com/sempsph/attachments/023_Diapositivas_EPINE_2007.pdf, In, Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, 2008: 8, 15.

39 http://www.lemonde.fr/societe/appel_temoignage/2010/11/26/vous-avez-ete-victime-d-un-accident-medical-racontez_1445207_3224.html, In, Le Monde, Paris, 26-11-2010.

40 Ministère du Travail, Ministère des Solidarités et de la Cohésion Sociale, Ministère du Budget, des Comptes Publics, de la Fonction Publique et de la Réforme de l' Etat. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé - Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004. Dossiers solidarité et santé, France 2010, 17.

41 In, La Vanguardia, Barcelona, 27-7-2007: 64.

42 Perol, E., Subdirector General de la Oficina de Planeación y Calidad del Ministerio de Sanidad.

<http://www.elpais.com/articulo/salud/Freno/bacterias/hospital/elpepusocsal/20080617>, In, El País, 17-6-2008.

43 Beardsley, S., Avoiding another Vioxx, Sci Am, 2005, 292: 16, 18.

44 Bocci, V. A., Zanardi, I. and Travagli, V., Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship, J Transl Med, 2011, 9: 66.

45 Martínez-Sánchez, G., Pérez-Davison, G., Re, L. and Giuliani, A., Ozone As U-Shaped Dose Responses Molecules (Hormetins), Dose Response 2011, 9: 32-49.