

Original Paper

Paper updated on August 15th, 2012

OZONETHERAPY AND LEGISLATION Analysis for its regularization.

Roberto Quintero Mariño

Lawyer, diploma in International Relations, Doctor in Political Science.

Legal Advisor of AEPROMO, Spanish Association of Medical Professionals in Ozonotherapy;
IMEOF, International Medical Ozone Federation; and ISCO3, International Scientific Commission of
Ozonotherapy

Adriana Scwhartz

Director Fiorela Clinic, Madrid. Scientific Director Fiorela Clinic Institute, San Pedro Sula (Honduras).

President of AEPROMO, Spanish Association of Medical Professionals in Ozonotherapy;

President of IMEOF, International Medical Ozone Federation; and

Secretary of ISCO3, International Scientific Commission of Ozonotherapy

Keywords

ozone
legislation
ozonotherapy
regulation
legal aspects

Abstract

Ozonotherapy is on the agenda and figures attest to its growing importance. The ozonotherapy is increasingly practiced in different parts of the world. The existence of more than 40 national and international associations of ozonotherapy and more than 26 000 ozonotherapists confirm it. However, while ozone was discovered in 1785 by Dutch physicist Martin van Marum (1750-1837) and had been synthesized in May 1840 by the German chemist Christian Friedrich Schönbein (1799-1868), history has shown that it has been difficult to have a significant presence in the world's medical agendas. Only Russia, Cuba, Spain and Italy have provisions from the authorities that specify the criteria to be met so that they can practice. These provisions are analyzed in this study, to rule in favor of working for the regularization of ozonotherapy, with reference to the measures taken by these countries. Specific points are proposed and a methodology that should be taken into account when developing a strategy that can lead to the regularization of ozonotherapy in countries where it is still widely practiced

Suggestion on how to quote this paper:

Quintero, R.; Schwartz, A. (2012). Ozonotherapy and Legislation. Analysis for its regularization. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 2, nº 1, pp. 51-90.

I. INTRODUCTION.

Although ozone has been discovered in 1785 by Dutch physicist Martin van Marum (1750-1837) and had been synthesized in May 1840 by the German chemist Christian Friedrich Schönbein (1799-1868), history has indicated that it has been difficult to have a significant presence in the world's medical agendas.

But their gradual, steady and rising use primarily in Germany and the former Soviet Union from the sixties of last century has prompted renewed interest in its use in a scientific manner and in accordance with protocols previously adopted. In the ensuing decades has been emerging in different countries of Europe, mainly in Italy, followed by Spain, and then with a widespread use in Cuba, supported by the foundation of the world's only research center in the medical therapy of ozone.

Today we can certainly say that this therapy is increasingly used in many different countries. The number of existing ozone therapists so testify it. Their number already exceeds the 26 000, placing Germany as the first country in number of health professionals who practice it. They are 11 000. China is next in number to 5 000. Russia reaching 3 500 in third place, followed by Italy with 3 000 professionals.¹ The investigation conducted has determined that at least ozonotherapy is practiced in 50 countries worldwide, with more than 40 national and international associations, and the International Scientific Committee ISCO3 Ozone (www.isco3.org).

Authorities and ozonotherapy

Examples of the widespread use of ozonotherapy abound, to the extent that health authorities in various countries have had to comment on it. In a report by the autonomous community of Andalusia in 2006 indicated that in Spain

"Ozonotherapy raises interest among citizens, confirming the increasing diffusion of this technology in recent years. A not despicable percentage of requests (12/171, 7%) realized by persons through the telephone of direct attention to the citizen, that the Health Technology Assessment Agency of Andalusia (AETSA) offers from May 2005 on have been on ozonotherapy."²

At the express request of the Medical College of Santa Fe province in Argentina, AEPRMO (Spanish Association of Medical Professionals in Ozonotherapy) presented a legal brief on ozonotherapy on September 5, 2011.

The City Council of the City of Cajamar, in the Brazilian state of Sao Paulo, approved a decision asking the Prefecture to offer ozonotherapy in the city health facilities. The Prefecture of Nova

1 Roberto Quintero Mariño. Anexo, Statistical Table in paper of Vello Bocci et al. (2011). "Oxygen-ozone therapy is at a cross-road". Revista Española de Ozonoterapia. Vol. 1, no 1, pp. 74-86. <http://www.revistaespañoladeozonoterapia.es/index.php/reo/article/view/8/20>

2 Vidal Serrano Silvia y Hermosilla Gago Teresa. "Efectividad clínica de las intervenciones con Ozono". Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008, p. 16

Lima in the State of Belo Horizonte has also developed projects for the application of ozonotherapy.³

In México, the Ministry of Health of the State of Jalisco (SSJ) on the subject of ozonotherapy advised patients to check whether the doctor was trained and certified in the practice of ozonotherapy, and if the technical equipment used was certified by the Federal Commission Against Risks Health (Cofepris). It emphasized that

"People must understand that [ozonotherapy] is not a cure all, however it does have its benefits as any therapy." It noted that "the increased risk may have the patient is to fall into the hands of inexperienced people who do not know this type of treatment and may actually cause more problems than benefits."⁴

Tlaxcala, capital of the state of the same name in México, in its 2010 Municipal Administration Government Report proudly stated that they had been using ozonotherapy.

The municipality of San Pedro Cholula, Puebla State in México, decided to include ozonotherapy in its services for seniors. The municipality also stated that such therapy had been practiced in the state for over ten years.

In Spain, the Canary Islands, asked AEPROMO in February 2012, to enumerate the basic requirements that medical facilities should have to practice ozonotherapy.⁵

Elite sport and ozonotherapy

More often ozonotherapy is used in the field of elite sport in some countries.

The professional basketball team Cajasol Civic Banking in Seville, Spain, has used ozonotherapy to treat medically Joan Sastre, one of its most important players, to treat a bulging disc, since "the success of this technique is based in same properties of ozone, which is analgesic, antiseptic and water-repellent".⁷ After successful recovery the medical team decided not to operate Sastre, because "with ozone and corticosteroids, according to experts, should solve a problem that dragged on for a couple of months, when a sore leg indicated that the problem came from the lower back."⁸ In November 2011 the team announced that the player had undergone a significant improvement in his back injury, given the

"good response to treatment of infiltration and ozonotherapy that has been done in recent weeks, to solve the problems experienced since the preseason because of a bulging disc in his back."⁹

The national football team of Venezuela has used medical ozone with their players, so they could play in very high places like the capital of Bolivia which is over 3650 meters above sea

3 http://www.aboz.org.br/Web/secoes_site.asp?id=1 (pág. Consultada 26-2-2012)

4 Ernesto Cisneros Madrid, Departamento de Regulación de Insumos y Servicios de Salud de la Secretaría de Salud en Jalisco (SSJ). El Occidental, 12 de septiembre de 2011. <http://www.oem.com.mx/eloccidental/notas/n2224638.htm>

5 Informe de Gobierno de la Administración Municipal correspondiente al ejercicio 2010. Tlaxcala, viernes 17 diciembre 2010

http://www.e-consulta.com/tlaxcala/index.php?option=com_content&task=view&id=20885&Itemid=131

6 21 de Octubre de 2011, <http://www.aquiespuebla.com/salud/avances/8391-salud>

7 23-9-2011. <http://www.diariodesevilla.es/article/deportes/1071622/calloway/nuevo/refuerzo/para/plaza.html>

8 13-10-2011 <http://www.diariodesevilla.es/article/deportes/1087565/sastre/no/sera/finalmente/operado.html>

9 17-11-2011 <http://www.europapress.es/deportes/baloncesto-00163/noticia-baloncesto-joan-sastre-cajasol-banca-civica-experimenta-importante->

level or in Quito at 2850 meters. The ozonotherapy

"will help us, we will strengthen the resilience to recover faster. Height is a different choking, breathing is different (...) It seeks to introduce ozonotherapy into the blood stream of players to improve the circulation of each and increase the capacity of the blood in transferring oxygen through the body."¹⁰

Courts and ozone

Physicians who practice ozonotherapy have also been brought to the courts and the information has had an impact on the media. A private hospital with an insurer company had to compensate with 180 000 euros in 2009 to a patient from infection acquired in hospital operating room during an operation of "four spaces at the lumbar spine by resorption and ozone."

It must be stated however, that the complaint filed by the patient and the payment of compensation were not due to ozonotherapy because "the civil liability lawsuit filed by the patient was based on the 'medical malpractice.' " This point was supported by the experts who pointed out that the damage done to the patient was due to "the existence of a bad medical care during the operation."

Neither the patient through his attorney, nor medical experts who served in the process questioned the medical therapy of ozone. In addition the medical intervention was made without collection of the "informed consent for the operation of ozonotherapy, but only informed consent for anesthesia."¹¹

An Argentine newspaper in 2009 titled: "A woman died during ozonotherapy".¹² But then the autopsy determined that the person had died of a subdural hematoma that according to the medical-legal considerations

"cranial hematoma is vital, recent and consistent with falling and banging against a hard surface and resilient, leaving established that the medical ozone gas use does not translate into the autopsy."¹³

Research and ozone

There is a widely accepted view that ozonotherapy, as in the vast majority of the fields of medicine and in the general deepening of human knowledge, research should be a matter of priority.

Researchers that have devoted to the issue of ozone are unanimous in indicating that still needs much more research, knowing that it will never have an end. The meager financial support provided to the investigation of ozonotherapy is quite small compared to the work that needs to be done, what constitutes a serious challenge for randomized and controlled research.

mejoria-lesion-espalda-20111117184402.html

10 21-9- 2011 <http://www.el-nacional.com/noticia/1838/2/Vinotinto-en-la-altura.html>

11 <http://www.europapress.es/madrid/noticia-ruber-internacional-indemnizara-180000-euros-paciente-infeccion-hospitalaria-20091210163040.html> page accessed December 11, 2009

12 <http://www.clarin.com/diario/2010/01/09/sociedad/s-02116417.htm> page accessed January 17, 2010

13 Nuevo Diario de Salta, Salta, Argentina, January 19, 2010

http://www.nuevodiariodesalta.com.ar/diario/archivo/buscar_resultados.asp page accessed January 20, 2010

However research in ozonotherapy is carried out in different parts of the world.

In 2010 appeared the first meta-analysis that took into account the results of 20 clinical studies on the applications of ozone in the herniated disc. The results showed that ozone was effective and extremely safe.¹⁴ A second meta-analysis was released in 2012, which analyzed the results of eight studies.¹⁵ The meta-analysis investigations have great value of scientific evidence, because they are not the result of a single research but put together mixed results.

The Spanish newspaper ABC reported on the research that was advancing in the Hospital Doctor Negrín of Las Palmas, Canary Islands.

"(...) To test the effectiveness of treatments for a herniated disc with ozone compared to traditional surgery, once it is tested the effectiveness of ozonotherapy to deal with other diseases. Bernardino Clavo, oncologist of the Dr. Negrín University Hospital, told Efe that is already proven the effectiveness of ozonotherapy to treat sicknesses such as arthritis, cancer, or necrosis, so now it comes to certify its validity for the treatment of disc hernia."¹⁶

The number of clinical studies on ozonotherapy has increased dramatically. While in 1997 were recorded in the database only 2 trials, by 2007 the number had risen to 243.¹⁷

At present the new regulations of clinical trials establish that they are present in public databases. At this time the public database of clinical studies from the National Institutes of Health U.S. records the following seven studies in progress:

1. Efficacy of Medical Ozonotherapy in Patients With Chronic Hepatitis B (China)
2. The Effect of Epiduroscopy and Ozonotherapy in Patients With Failed Back Surgery Syndrome (Brazil)
3. The Effect of Ozonotherapy for Lumbar Herniated Disc (Spain)
4. Intraarticular Ozonotherapy for Pain Control in Osteoarthritis of the Knee (Israel)
5. Safety and Effectiveness Study of the AO-1000 Device to Treat Contained Herniated Discs (Canada)
6. Ozonotherapy in Endodontic Practice, in Vivo Study (Brazil)
7. Healozone Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Use of Ozone for Management of Dental Caries (United States).¹⁸

Dr. Bernardino Clavo summarized the research difficulties due to lack of financial support as follows:

"Working in this field of medicine is 'very difficult' because there is no industry support, and

14 Jim Steppan, Thomas Meaders, Mario Muto and Kieran J. Murphy. A Metaanalysis of the Effectiveness and Safety of Ozone Treatments for Herniated Lumbar Discs. J Vasc Interv Radiol 2010; 21:534-548

15 Francisco N. De Oliveira Magalhaes, MD, Luciana Dotta, MD, Andre Sasse, PhD, Manoel J. Teixeira, MD, PhD, and Erich T. Fonoff, MD, PhD. "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-E129 • ISSN 2150-1149

16 19-1-2011. <http://www.abc.es/agencias/noticia.asp?noticia=658763>

<http://www.youtube.com/watch?v=AV7C2Nbkqgk>

<http://www.youtube.com/watch?v=iM8ZUnmEKxo>

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

18 <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>

also because 'ozone is very cheap' but 'not available in pills.' He added that the 'ozone is not a drug and 95 percent of the research done in medicine is based on drugs', promoted by large pharmaceutical companies."¹⁹

Prohibition and persecution of the ozonotherapy

There have been cases where ozonotherapy practice is not allowed and / or health professionals have been the subject of administrative or judicial investigation. Even ozonotherapy equipment has been confiscated by the authorities. The examples are varied and have been occurring in different countries.

The Autonomous Community of Madrid in Spain from 2006 until March 9, 2009 banned the practice of ozonotherapy in outpatient private clinics. Initially by a purely verbal decision and then was forced to put it in writing on May 20, 2008. During the term of the ban ozonetherapists had been inspected and were prohibited to practice ozonotherapy; follow-up inspections were made to verify that they were complying with the ban. They were warned that in case of non-compliance of the order would be subject to punitive measures and / or precautionary measures in accordance with current legislation (Law 12/2001 of December 21, Art. 144).

In its letter of 20 May 2008 the Community of Madrid formalized its prohibition policy saying "In general, the topical administration of ozone carries no special effects, and can be performed in private facilities, however in the case of the application of ozonotherapy by invasive methods have been described many accidents, which prevents authorization in such centers (...) The available evidence on treatment with ozonotherapy is insufficient to recommend its widespread use."²⁰

The ban remained into effect until March 9, 2009 when not only lifted the ban but authorized and regularized its practice in private outpatient clinics.²¹

Dr. Heinz Konrad who introduced ozonotherapy in Brazil in 1975, was indicted five years later by the Regional Council of Medicine of the State of Sao Paulo to be spreading a therapeutic method "unofficially recognized" and therefore was in violation of sections of the current code of ethics. However, the plenary of the Regional Council ruled that it had not violated the ethical code.²²

Then a group of doctors reported him to the same Regional Council of Medicine of the State of Sao Paulo arguing that the ozonotherapy only served to make an economic profit, and that the medical treatment did not appear in the "respectable medical literature" and that his procedure was not ethical or legal. After two years of facing disciplinary proceedings the council closed the case.²³

19 19-1-2011. <http://www.abc.es/agencias/noticia.asp?noticia=658763>

20 Madrid. Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad, Dirección General de Ordenación e Inspección, Subdirector General de Autorización y Acreditación, Enrique Alexandre Royo. Letter of May 20, 2008 addressed to a Roberto Quintero Mariño. www.aepromo.org, members area, legislation, Spain.

21 Madrid. Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad, Dirección General de Ordenación e Inspección. Director General de Ordenación e Inspección, Manuel Molina Muñoz. Letter of March 9, 2009 addressed to AEPRMO. www.aepromo.org, members area, legislation, Spain.

22 Konrad Heinz, "Considerações a respeito da legalidade da ozonioterapia no Brasil", 2009. Document sent by the autor to Roberto Quintero.

23 Konrad Heinz, "A história do ozônio medicinal no mundo e no Brasil", 2009. Document sent by the autor to Roberto Quintero.

In a pioneering way the Egyptian Ministry of Health in December 1999 regularized the practice of ozonotherapy. Despite the progress achieved it reached its end in February 2008 when it banned the practice in private centers, due to the significant economic slowdown that pharmaceutical companies were experiencing, as some of its products were less purchased due to the effectiveness of ozonotherapy.²⁴

In California, United States, the FDA (Food and Drug Administration) seized 79 ozone generators from the Applied Ozone Systems Company on January 30, 2010.²⁵

Legal delay and ozonotherapy

The foregoing description of events in different parts, for or against the practice of ozonotherapy are indicative of the importance that therapy is acquiring.

However, the increasing use of ozonotherapy and medical advances are not on par with regulatory developments. Despite the legislative intent that countries may do, in the vast majority of cases, for reasons of various kinds, laws cannot or do not want to go at the pace of innovative development that scientific advances pose. The spectrum policy is overdue on what should legislate, to the extent that may even become an obstacle to scientific progress in the area of health.

Spanish legislators were well aware of this finding when the preamble of the General Law of Health noted that:

"It is indeed a historical fact easily verifiable that public responses to the challenge at all times has brought attention to the health problems of the community have always been behind the changing needs without ever reaching them, so that it has become a constant among us the inadequacy of health structures to the needs of each succeeding period of time."²⁶

The "easily verifiable historical fact" referred to by the Spanish legislators, can be "touched" in many countries around the world to observe the gap between the advancement of ozonotherapy, and the policies developed by the health authorities. In fact a very few countries have been interested in providing the ozonotherapy with a legal minimum coverage.

II.FOR THE REGULARIZATION OF OZONOTHERAPY

Regulate or not regulate

In general terms can be established two lines of thought on how to address the issue of ozonotherapy within the legal framework, to be recognized as a valid therapy and therefore

24 Dr. Nabil Mawsouf. Interview with Roberto Quintero, June 4, 2010.

25 <http://www.news-medical.net/news/20100130/US-Marshals-seize-unapproved-ozone-generators-from-Applied-Ozone-Systems.aspx>. pág. consultada 5-2-2010

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm199322.htm>

Page accessed February 18, 2010

26 Ley 14/1986, de 25 de abril, Ley General de Salud, Boletín Oficial del Estado (BOE), España, 102/1986 del 29/4/1986. Preámbulo

accepted by the authorities, judges, insurance companies, patients and society in general.

One line of thought is posed by the urgent need to equip the ozone with the requirements that allow its practice within a legal framework previously determined.

The other line of thought is the one which proclaims that it is best not to stir the waters and therefore not coming near the authorities. To approach them may have negative consequences as the authorities may decide to ban the practice. The best, according to this line of thought, is to continue working in a more or less underground way.

This research was carried out in order to support the work being done in different parts of the world, so ozonotherapy, sooner than later, is widely recognized and accepted by the competent bodies. In our view, it is necessary that the building of ozonotherapy is built on solid foundations in both medical and legal level because any health administrative action against ozone may cause the collapse of what has been built so far.

The regularization must serve to the patient, as he or she will be the first to benefit; to the health professionals who apply it; to the companies and the laboratories that manufacture and distribute various equipment and materials necessary for the use of medical ozone; to the health authorities so they can fulfill their role of managing the medical practice; and to the general public to know that there is a regularized and beneficial therapy.

To this end we invite the national associations of ozonotherapy to take the necessary steps to request the competent state body to recognize the practice of ozonotherapy. One of the measures to be taken is to write down a scientific, medical and legal document to present to the authorities. The recognition process is slow, complex and difficult. But we must take the first step.

A support value is in "The Declaration of Madrid on Ozonotherapy" which was adopted at the "International Meeting of School of Ozonotherapy", held at the Royal Academy of Medicine in Madrid on June 3 and 4, 2010 under the auspices of the Spanish Association of Medical Professionals in Ozonotherapy (AEPROMO).²⁷ So far twenty-six national associations and international federations of ozonotherapy in Africa, America, Asia and Europe have signed the "Madrid Declaration on Ozonotherapy" and it has been translated into ten languages, with the official versions in Spanish and English.

The "Madrid Declaration on Ozonotherapy" is the first document of consensus in the global history of ozonotherapy, and has become the only document of ozonotherapy truly international and of great acceptance in the world.

²⁷ Madrid Declaración on Ozonotherapy, June 4, 2010. http://www.aepromo.org/declaracion_madrid/Madrid_declaration.pdf

The Declaration is the guiding and working document of ISCO3 - International Scientific Committee of Ozonotherapy - which has the responsibility to introduce amendments where necessary, in order to keep it up in accordance with the scientific research on ozonotherapy conducted in the entire world.

The Declaration states already a specific objective regarding the legal status of therapy by stating in its sixth conclusion that:

"To encourage the different associations to work in their own countries where the ozone therapy has not yet been regularized to get it properly regularized and therefore to enjoy a legal status."

For this purpose, as stated in the Declaration itself, it should be noted that the

"Ozone therapy is a 'medical act' and should be practiced by medical personnel and implemented with a scientific rigor, it can produce with a low frequency a minimum of adverse cases."²⁸

III. COUNTRIES THAT HAVE REGULARIZED THE PRACTICE OF OZONOTHERAPY

Despite the time elapsed since the discovery of the medical ozone so far, a very few countries have decided to include it into its legal structure. However it is worth emphasizing that in all countries where it is practiced today, if there is not legal backing, it is widely tolerated. The tolerance has greatly facilitated the daily work of health professionals, and the patients have benefited from the use of a good therapy. Although the tolerance which has benefited the ozonotherapy has to be considered highly satisfactory, it is not sufficient. It is necessary to establish minimum rules for the practice of the ozonotherapy, so all actors involved know in advance what to expect.

RUSSIA

Russia has been the first country in the world to adopt legal decisions on ozonotherapy. In this country is widely used in the health facilities of the state and is taught in some universities. The Nizhny Novgorod Department of the Experimental Medical Research Institute of Traumatology and Orthopedics for several years has devoted staff and resources to research on ozone issues.

The Russian Federal Service of Control in the Public Health and Social Development Area has authorized the use of medical ozone in obstetrics, gynecology and neonatology. This Russian Federal Service has recognized

"The extensive use of ozone in the system of rehabilitation and treatment of genital and extra-genital chronic diseases, post surgery intervention in women, gynecological

28 Madrid Declaración on Ozonotherapy, June 4, 2010. Anex, paragraph 5. http://www.aepromo.org/declaracion_madrid/Madrid_declaration.pdf

operations, cesarean deliveries or spontaneous abortions, in infants with intrauterine pneumonia or catarrhal omfalitis."

It has established that the ozone

"can reduce drug load by 30%, to reduce the periods of intra-hospital stay of the patients in 2-3 days, to reduce the frequency of septic complications in 2 times."

It has finally pointed out

"The effectiveness of the technology is determined by the rheological improvement of the blood, by the properties of the immunological correction and by the bactericidal and virucidal action."²⁹

The same document authorizes the use of three ozone devices to be used in birth houses (hospitals, birth and maternity section), perinatal centers, centers for family planning and reproduction, specialized hospitals and outpatient clinics for women. The technology is aimed at doctors, midwives, gynecologists and neonatologists.

The Russian Federal Service of Control in the Public Health and Social Development Area clarified that ozone can be used in:

- Current diseases of the pregnancy (hyperemesis gravidarum, etc.).
- Placental insufficiency.
- Chronic viral infection (citomagalovirus, genital herpes,)
- Toxicosis of pregnancy (gestosis).
- Anemia in pregnancy
- Prophylactic of intrauterine fetal infection
- Prophylactic of chronic deterioration of the pyelonephritis.
- Prophylaxis of complications post cesarean sepsis, septic deliveries, abortions of the first quarter.
- Chronic endometritis, appendicitis.
- Bacterial and fungal vulvovaginitis.
- Benign cervical post radiosurgical treatment.
- Prophylaxis of postoperative sepsis and post surgical suture infection in women with tubal obstruction
- Myomectomy post operative rehabilitation.
- Neonatal purulent infection complication.
- Early neonatal Pneumonia.
- Omfalitis in newborns.

The same Russian federal service has identified the following contraindications:

29 Federal Control Service Area of Public Health and Social Development, Registry Identification Certificate FC-2007/014-y of February 15, 2007, addressed to the Scientific Center of Maternity, Gynaecology and Perinatology (117997, Moscow, UI Oparin Academy, No 4) and to the following collaborators: Nizhni Novgorod Medical State Academy, I.M. Sechenov Moscow State Academy, and Company OOO "Medozon".

Absolute contraindications: hyperthyroidism, bleeding, tendency to myoclonic jerks (eclampsia), acute myocardial infarction, acute alcohol intoxication, allergy to ozone, psychiatric illnesses.

Relative contraindications: Hypotension and arterial hypertension, difficult venous access.

Newborns contraindications: hemodynamic decompensation, hypocoagulation.³⁰

CUBA

Cuba adopted in 1996, the Traditional and Natural Medicine Development Program (MTN for its acronym in Spanish), and in 2002 passed the Agreement no. 4282 of the Executive Committee of the Council of Ministers, which among other decisions, created the MTN National Center Development as the lead agency in this area. The MTN

"(...) covers methods of health promotion, disease prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients using, among others, the modalities of Traditional Chinese Medicine (Acupuncture, Digitopuntura, Moxibustion, Suction Pads, Therapeutic Massages), Herbal Medicine, Apitherapy, Homeopathy, Flower Therapy, Suggestion and Hypnosis. It also includes the use of other natural resources such as mineral waters and mud, the ozone, as well as the controlled use of magnetic fields and other natural energy sources."

So that ozonotherapy might have been integrated into the National Health System, it had to prove its effectiveness, as the other components of the Traditional and Natural Medicine (MTN), through

"Research supported by scientific evidence confirming their safety and their therapeutic effects or actions (...) The MTN is a medical specialty and its entire dimension should be practiced only by health professionals and staff properly trained and accredited."³¹

Health professionals – physicians, estomatologists, nurses, psychologists – are those in charge in Cuba of the application of therapeutic procedures of the Natural and Traditional Medicine (MNT), previously approved by health authorities.³² In addition

"More than 30% of patients attending primary care consultations received MNT treatments, and that percentage rises to 40% in dental care."³³

The ozonotherapy is widely applied in family doctors facilities, health institutes, provincial hospitals, and clinics. Given the positive results obtained, it was decided to found in 1994, under the umbrella of the Cuba Scientific Research National Center (CNIC for its acronym in Spanish), the Ozone Research Center. This center has a scientific staff coming from several professional fields. It is responsible for directing the studies and expands the applications of ozone across the country.³⁴

The process of continuous advancement of the practice of ozonotherapy allowed the regularization of ozonotherapy through Ministerial Resolution 261 of August 24, 2009, the

30 Federal Control Service Area of Public Health and Social Development, Annex to the Registry Identification Certificate FC-2007/014-y of February 15, 2007.

31 Padrón Cáceres Leoncio y Pérez Viñas Martha. "Integración de las prácticas de la medicina tradicional y natural al sistema de salud". Ideass Cuba, Innovación para el Desarrollo y la Cooperación Sur-Sur. IDEASS is supported by United Nations specialized agencies such as the UNDP, UNOPS and ILO, p. 1 and following.

32 13-2-2012 <http://www.granma.cubaweb.cu/2012/02/13/nacional/artic05.html>

33 Dra. Martha Pérez Viñas, jefa del Departamento de Medicina Natural y Tradicional del Ministerio de Salud Pública. 13-2-2012.

<http://www.granma.cubaweb.cu/2012/02/13/nacional/artic05.html>

34 <http://www.ozono.cubaweb.cu/acerca/historia.htm>

Ministry of Health of the Republic of Cuba.

The development achieved by Cuba in health is widely recognized by the United Nations.³⁵

SPAIN

Through the semi federal system that has Spain, the Autonomous Communities have the power to autonomously develop their powers in health, provided they conform to national legislation. In practice each community adopts measures which may be different from the others. These differences oblige us to analyze each community separately, as the norms and / or health policies may be different from one another.

There are no laws or norms at the national level specifically dealing with ozonotherapy.

Following the request of the Spanish Association of Medical Professionals in Ozonotherapy (AEPROMO), autonomous communities have established written criteria for the practice of ozonotherapy in outpatient private clinics.

ARAGÓN (November 18, 2010)³⁶

"In particular for the practice of ozonotherapy in Aragon, health centers must meet the following requirements:

"To have a medical practitioner trained and experienced in the application of ozonotherapy. If there are several physicians who meet these conditions, one of them must be the health officer of the unit, with written acceptance of appointment. They will present a health service descriptive memory, functional organization, activities and health care offers including different forms of administration intending to use.

"The equipment for the application will have the CE mark, and it will use medical oxygen supplied by authorized company.

"They shall have appropriate protocols according to different routes of application, agreed among physicians.

"They shall have a convenient system of ventilation and aeration.

"The patient's medical history shall include the signed informed consent.

"They must have CPR kit and medication urgency.

"The intradiscal administration of ozone will be performed in a hospital operating room or a major ambulatory surgery.

"In case of performing the conscious sedation technique, shall comply with the requirements set forth in the above Resolution" (Resolution of November 30, 2007, General Directorate of Planning and Assurance, laying down the technical requirements for the authorization centers and health services that perform conscious sedation techniques).

35 Of the Latin American and Caribbean countries, and according to the Human Development Index (HDI) prepared by the United Nations Development Programme (UNDP), Cuba is located among the "high human development countries." <http://www.eclac.org/publicaciones/xml/1/21541/lcg2331e.pdf>

36 Aragón. Gobierno de Aragón, Departamento de Salud y Consumo, dirección General de Planificación y Aseguramiento, Director, Manuel García Encabo. Carta de 18 de noviembre de 2010 dirigida a AEPROMO. www.aepromo.org. members area, legislation, Spain.

ASTURIAS (April 5, 2011)³⁷

Ozonotherapy - says Asturias - could be placed within the "non conventional therapies". For the practice of ozonotherapy centers must comply with the legislation governing the authorization of centers and health services to get "in the first place, the mandatory operating license of the health center, and to carry out the practice within its offer assistance, of the said technique."

If the procedure requires "specific facilities and application, for example, anesthesia or sedation," the Decree 53/2006 of June 8 must be applied concerning facilities and equipment.

The center shall have "trained health professionals for its performance", in order that the health work "is done by professionals who have the knowledge, skills, abilities and attitudes of the related activities performed."

BALEARIC (October 30, 2007)³⁸

In the Balearic Islands

"(...) it is tolerated in the practice of private medicine in approved outpatient or not outpatient facilities, (depending on whether outpatient treatment or hospitalization is required)."

The requirements are:

"The health center must have authorization to operate, treatment should be applied by a medical practitioner, the ozone equipment must be qualified as sanitary product and have the CE mark, oxygen medical oxygen should be used, the patient has to be informed about the treatment and he has to sign the informed consent."

CANARY ISLANDS (October 3, 2007)³⁹

In the absence of legal regulations, the regulations issued by scientific associations of ozonotherapy shall be taking into account.

This autonomous community has provided specific support to research of ozonotherapy and has stated publicly in favor of it.⁴⁰

CASTILLA-LA MANCHA (May 13, 2010)⁴¹

The center to apply ozonotherapy must do so in order to "promote, restore or improve the physical and / or psychological condition of people."

It lists the requirements that facilities and services shall comply with:

37 Asturias. Gobierno del Principado de Asturias, Consejería de Salud y Servicios Sanitarios, Dirección General de Planificación y Evaluación, Servicio de Autorización de Centros y Servicios Sanitarios. Director General de Planificación y Evaluación, Arcadio Fernández Martínez. Letter of April 5, 2011 addressed to AEPRIMO. www.aepromo.org. members area, legislation, Spain.

38 Balearics. Govern de les Illes Balear, Margalida García Ordinas, Cap de Secció d' Inspecció de Centres, Est. i Serveis Sanitaris, Direcció General d'Avaluació i Acreditació. E-mail dated October 30, 2007 addressed to Roberto Quintero. www.aepromo.org. members area, legislation, Spain.

39 Canarias. Gobierno de Canarias, Salvador Raúl Ramos de la Plaza, Servicio Canario de la Salud, Dirección. Letter of October 3, 2007 addressed to. www.aepromo.org. members area, legislation, Spain.

40 Comunicación, "El Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín pone en marcha el primer ensayo mundial con ozonoterapia para tratar hernia discal", 2 de junio de 2008

41 Castilla-La Mancha. Consejería de Salud y Bienestar Social, Dirección General de Ordenación y Evaluación. Jefa Servicio de Inspección Sanitaria, Soledad López Sánchez-Élez. Letter of May 13, 2010 addressed to AEPRIMO. www.aepromo.org. members area, legislation, Spain.

"Meeting the legal requirements" applicable to healthcare facilities.

"The report on activities shall contain the routes of administration and diseases treated.

"It must have a graduate in medicine and general surgery with training and proven experience in the application of oxygen-ozonotherapy.

"It must have the proper equipment to meet current regulations governing it.

"It must have updated Standard Operating Procedures, for each of the interventions.

"It must have the patient informed consent in accordance with current regulations.

"In case of application of intradiscal oxygen-ozone or other technique that requires anesthesia or sedation, it has to be performed in facilities that meet the conditions and requirements" for conscious sedation "and with the minimum equipment for fluoroscopy.

"The center can not engage in misleading advertising in which hint at benefits over other techniques or cure of diseases."

CASTILLA AND LEÓN (May 12, 2010)⁴²

This autonomous community places the ozonotherapy within the framework of the non conventional health activity and it requires to practice it the following: That the center meets the requirements of the law.

That "it shall provide in the nature and purpose of the center explaining report, appropriate information on the types of techniques and routes of administration planned of ozonotherapy, as well as the scientific support referred to the evidence on efficacy and safety of the same."

That "it shall be documented the training and professional experience of the responsible physician and other intervening medical staff."

CATALONIA (July 8, 2010)⁴³

It indicates that although there "is not clear scientific evidence" of the ozonotherapy treatment and "in the current classifying typology centers norm according to their authorization" there is "no one referring to the ozonotherapy (...)". However

"In any case it would have only a generic approval as health center or service that meets the current authorization rules in these cases (...) appearing [ozonotherapy] specified within the health care offers from the center, and with professionals with experience in the application of the therapy."

EXTREMADURA (September 17, 2010)⁴⁴

It states that "health centers seeking to apply that technique [ozonotherapy], must conform to the provisions of the laws" to obtain the required authorization to operate."

It adds that ozonotherapy "would be framed in the non conventional therapies (...), in which a physician is responsible for carrying out such treatments."

42 Castilla y León. Junta de Castilla y León, Consejería de Sanidad, Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación. Jefe de Servicio de Control Evaluación de Centros y Actividades Sanitarias, José María Fernández Fernández. Letter of May 12, 2010 addressed to AEPROMO.

43 Cataluña. Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, Direcció General de Recursos Sanitaris. Director General, David Elvira i Martínez. Letter of July 8, 2010 addressed to AEPROMO. www.aepromo.org, members area, legislation, Spain.

44 Extremadura. Junta de Extremadura, Consejería de Sanidad y Dependencia, Dirección General de Planificación, Formación y Calidad. Director General de Planificación, Formación y Calidad, José María Vergeles Blanca. Letter of September 17, 2010 addressed to AEPROMO. www.aepromo.org. Members area, legislation, Spain.

In addition it also requires that centers have professionals with

"specific training, licensing and liability insurance.

"Ozonotherapy equipment CE marked.

"Medical Oxygen.

"Copies of Protocols of 'Informed Consent' for the techniques offered, stating: General information, alternative treatments and risks of the proposed procedure or treatment.

"Protocols of cardio pulmonary resuscitation (CPR) and sterilization / disinfection, and emergency drug unit."

GALICA (March 2, 2010)⁴⁵

It determines that ozonotherapy is not included in the legally "defined care offers" as a specific offering service; also is not a specific activity requiring a health license regularization with own regularization. So to the health center or service will be given only a generic authorization.

The ozonotherapy "as with other techniques used in practice clinic" will apply the general principles "of organization of health professions."

The practice of ozonotherapy

"will be performed with full technical and scientific autonomy, without other limitations than those established in the principles and values contained in the legal and ethical code. They tend to unify the criteria for action, which will be based on scientific evidence and the means available and supported in guidelines and protocols for clinical practice and care. The protocols will be used for guidance, to guide decisions for all professionals in a team, and will be regularly updated with the participation of those who must apply them."

LA RIOJA (16 November 2010)⁴⁶

"The practice of ozonotherapy is allowed by including it within the health care offers of 'non conventional therapies', defined by Royal Decree 1277/2003, as health care unit in which a physician is responsible for performing treatments of diseases through naturopathic medicine, or with homeopathic medicines, or by peripheral stimulation techniques with needles, or other means, which demonstrate their efficacy and safety.

"La Rioja has authorized the practice of ozonotherapy [emphasis in the letter] in private health facilities. They must fulfill the minimum health technical requirements set out in the Annex to Decree 80/2009. If the procedure requires operating room and the administration of general anesthesia, loco-regional or local, with or no sedation, such as intradiscal application of ozone, these centers must be licensed in ambulatory surgery."

MADRID (March 9, 2009)⁴⁷

As stated above the practice of ozonotherapy in outpatient private clinics had been banned

45 Galicia. Xunta de Galicia, Consellería de Sanidade, Secretaría Xeral. Secretario General, Roberto Pérez López. Letter of March 2, 2010 addressed to AEPROMO. www.aepromo.org. Members area, legislation, Spain.

46 La Rioja. Gobierno de la Rioja, Consejería de Salud, Aseguramiento, Acreditación y Prestaciones. Directora General de Aseguramiento, Acreditación y Prestaciones, Carmen Sáenz Pastor. Letter of November 16, 2010 addressed to AEPROMO. www.aepromo.org. Members area, legislation, Spain.

47 Madrid. Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad, Dirección General de Ordenación e Inspección. Director General de Ordenación e Inspección, Manuel Molina Muñoz. Letter of March 9, 2009 addressed to AEPROMO. www.aepromo.org. Members area, legislation, Spain.

since at least 2006. But after the substantiated and reasoned request of AEPROMO, Spanish Association of Medical Professionals in Ozone, the Community of Madrid not only lifted the ban but regularized, authorized the ozonotherapy in outpatient private clinics.

The Community of Madrid states that

"the applications of therapies using ozone (ozonotherapy) are therapeutic techniques practiced by medical personnel" and that "the techniques and routes of administration of ozonotherapy in general, do not require complex structures and facilities or administration of general or local anesthetics and / or sedation."

It adds that

"the outpatient health center wishing to include in its health care offer the services with ozone, in which it is not necessary to administer local or general anesthesia and / or sedation, must be in possession of the required operating sanitary authorization (...) and addition also meet the following requirements:

"It will include in its health care offer the practice of ozonotherapy, indicating the different routes of administration that intends to use according to according to treat pathologies.

"It will have a licensed physician with training and proven experience in ozonotherapy who shall be responsible for the administration of treatment.

"It will have the proper equipment to generate and apply ozonotherapy that must have CE marking.

"It will use medical oxygen that must prove by a supply document signed with signed an authorized company.

"It shall implement the necessary various protocols, depending on the route of administration of ozonotherapy, to ensure the quality of treatment, which should be properly validated and accredited.

"It shall establish a written informed consent to be signed by the patient and the physician responsible for the practice of ozonotherapy, which shall be placed on the patient's medical history.

"It will have a ventilation system and proper ventilation."

It determines that the "ozone intradiscal application (...) must be performed in a hospital operating room or Ambulatory Surgery Unit."

NAVARRA (November 29, 2010)⁴⁸

It notes

"the obligation to obtain prior authorization to operate as a health center to all centers that include in their health care offers the ozonotherapy. "

It states that the

"Ozonotherapy health care offer is framed among non conventional therapies and therefore

48 Navarra. Gobierno de Navarra, Departamento de Salud, Sección de Régimen Interior, Jefa Sección de Ordenación e Inspección de Centros, Actividades y Prestaciones Sanitarias, María Fe Idoate Cervantes. Letter of November 29, 2010 addressed to AEPROMO. www.aepromo.org. Members area, legislation, Spain.

it requires from the health professional responsible for performing such treatments to be a physician with training and experience."

BASQUE COUNTRY (February 7, 2011) ⁴⁹

The Basque Government indicates in its letter that outpatient health centers wishing

"include in their health care offers the therapies with ozone, in which does not be necessary to apply local or general anesthesia and / or sedation (...)

"1. Must have authorization to operate: The offer of ozonotherapy practice shall be authorized within the non-conventional therapies, defined in the Royal Decree 1277/2003, as health care unit in which a physician is responsible for performing treatments of diseases through naturopathic medicine, or with homeopathic medicines, or by peripheral stimulation techniques with needles, or other means, which demonstrate their efficacy and safety (U.101).

"2. Must submit a descriptive report indicating type of technique and route of administration of the treatments provided and the scientific support referred to the evidence on effectiveness and safety of the same.

"3. Treatment should be applied by a professional medical practitioner with training and experience in application of ozonotherapy and with civil liability insurance.

"4. The ozone equipment shall be classified as medical device and have the CE mark.

"5. Oxygen used must be medical oxygen, which shall be proved with a supply document signed by an authorized company.

"6. It shall fill out the informed consent document, which contains: general information, indications, alternative treatments and risks of proposed procedure or treatment. This document shall be signed by the patient and the physician responsible for the practice of ozonotherapy, which shall be placed on the patient's medical history.

"7. Must have appropriate protocols, depending on the route of administration, with the aim of ensuring the quality of the treatment, which will be validated and certified, which will be based on scientific evidence and means available and supported in guidelines and protocols for clinical practice and care.

"8. Must have cardiopulmonary resuscitation and sterilization / disinfection and emergency medication protocols.

"9. If the process requires the administration of general anesthesia, local/regional, with or without sedation, as in the case of intradiscal application of ozone, the process shall be performed in a hospital operating room or major ambulatory surgery."

Comparison of requirements among the different Spanish autonomous communities

While measures taken by the Autonomous Communities are not equal, it is possible, however highlight the following common points that all outpatient private centers that practice the ozonotherapy have to meet:

49 País Vasco. Gobierno Vasco, Departamento de Sanidad y Consumo, Viceconsejería de Calidad, Investigación e Innovación Sanitaria. Dirección de Gestión del Conocimiento y Evaluación. Director, Gestión del Conocimiento y Evaluación, José Asua Batarrita. Letter of February 7, 2011 addressed to AEPRIMO. www.aepromo.org. Members area, legislation, Spain.

To comply with the national and autonomous communities legislation for the authorization and operation of outpatient private health centers.

This requirement is prescribed in all autonomous communities.

To have a trained and experienced professional in the therapy.

Ten communities: Aragón, Asturias, Balearic Islands, Castilla-La Mancha, Castilla-León, Catalonia, Extremadura, Madrid, Navarra, Basque Country.

To include in the health care offer ozonotherapy.

Six autonomous communities: Aragón, Castilla-La Mancha, Castilla-León, Catalonia, Madrid, Basque Country.

To use medical ozone equipment that have the marketing authorization of the European Union, called the CE mark.

Six autonomous communities: Aragón, Balearic Islands, Castilla-La Mancha, Extremadura, Madrid, Basque Country.

To have appropriate protocols according to the route of application.

Six autonomous communities: Aragón, Castilla-La Mancha, Extremadura, Galicia, Madrid, Basque Country.

Informed consent signed by patient and physician.

Five communities: Aragón, Balearic Islands, Castilla-La Mancha, Madrid, Basque Country.

To order that the intradiscal application of ozone must be performed in a hospital operating room or an ambulatory surgery unit.

Five autonomous communities: Aragón, Castilla-La Mancha, La Rioja, Madrid, Basque Country.

To locate the practice of ozonotherapy within the "non conventional therapies" which are defined in the Royal Decree 1277/2003, as health care unit in which a physician is responsible for performing treatments of diseases through naturopathic medicine, or with homeopathic medicines, or by peripheral stimulation techniques with needles, or other means, which demonstrate their efficacy and safety.

Four autonomous communities: Extremadura, La Rioja, Navarra, Basque Country.

To have medical oxygen supplied by authorized companies.

Two communities: Aragón, Madrid.

To take into account the regulations issued by scientific associations of ozonotherapy in the absence of legal regulations.

One autonomous community: Canaries.

To perform ozonotherapy with full technical and scientific autonomy, without other limitations than those established by principles and legal and ethical values.

One autonomous community: Galicia.

ITALY

The Italian legal analysis requires a review of national and regional government regulations; and court decisions on ozone, which have reviewed government regulations owing to appeals lodged by health professionals before the judiciary.

Government regulations

The Superior Council of Health under the Ministry of Health, in a 2004 letter to the Minister of Health to respond to a request from the Federazione Italiana di Ossigeno-Ozono Terapia (FIO), stated that it had been reinforced

"The hypothesis that some serious side effects, verified through the years (for example, deaths from air emboli, and vagal crises) are not specific but rather attributable to negligence, incompetence or procedural errors, and not to the presence of ozone in the mixture."⁵⁰

In a "Consensus Conference" in 2006, gathered under the coordination of the Higher Institute of Health, technical and scientific public body of the Italian National Health Service under the Ministry of Health, representatives from academia, hospitals, the Società Scientifica di Ossigeno ozonoterapia (SIOOT), and the Rome Province College of Physicians to explore the possibility that ozone could play in the treatment of disc herniation lumbociatalgias by paravertebral intramuscular injection within a properly regulated and precise specifications.⁵¹

In its recommendations the "Consensus Conference" specified when ozonotherapy could be used:

"For the treatment of sciatica for herniated disc non eject it is recommended to follow as first choice, therapeutic interventions internationally coded, as indicated by the main international guidelines (...)

"After a month of conservative therapy is indicated sending to the surgeon when the severe and disabling sciatica, continues without improvement or with deterioration. Before a month of conservative therapy is recommended sending to the surgeon only if there is neurological deterioration, or if the pain is severe and resistant to any conservative treatment."

But if

" (...) the patient, due to the clinical condition (severe comorbidity, serious deficiencies that contraindicate organ surgery) or by personal choice does not wish to undergo surgical therapy, in cases of non-response to medical therapy it may be used for pain control oxygen-ozonotherapy intradiscal or intraforaminal or by intramuscular paravertebral injection."

It advises to obtain written informed consent of the patient:

"In the consent form must be stated that the practice of oxygen-ozonotherapy via intramuscular paravertebral still has no sure evidence of efficacy according to the criteria

50 Ministry of Health, Session President Curuccullo Franco, Superior Council of Health, letter to the Minister of Health, May 20, 2004, on the letter (May 5, 2004) sent by the President of the Italian Federation of Oxygen-Ozone, Prof. Leonardi, on the "Use of ozone in medicine as oxygen-ozone mixture."

51 Consensus conference. Lumbar paravertebral intramuscular injection of oxygen-ozone in radicular pain caused by herniated lumbar disc. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 20, 2006. Informes ISTISAN 08/9, ISSN 1123-3117. <http://www.iss.it/publ/rapp/cont.php?id=2173&lang=1&tipo=5&anno=2008>

established by the Evidence Based Medicine."

It recommends acting according to a standard protocol

"(...) during the implementation of the therapy with oxygen-ozone via intramuscular paravertebral (...) to follow a standard protocol described by SIOOT [Società Scientifica di Ossigeno ozonoterapia] [it perfectly could be extended to any other scientific organization of ozonotherapy]"

It states that the physician should act on his own responsibility, knowledge and belief, performing the medical practice of ozonotherapy fulfilling basic requirements regarding training, equipment and conditions of the facility, and acting in accordance with therapeutic protocols.⁵²

Italian Regions

Lombardy Region (2003)⁵³

The Region of Lombardy (Milan capital) based on a decision of the Regional Administrative Court (TAR) of Lazio of September 26, 1986 and referring to the Ministerial Circular of December 31, 2002, on ozonotherapy, indicates the following concerning use of private medical services:

"[The circular] does not inhibit and therefore does not interfere with the activity of therapeutic practice with the use of oxygen-ozonotherapy performed by outpatient private clinic services; (...)

"It is considered in turn:

"That for the ambulatory practice the informed consent shall be obtained from the patient undergoing procedures of oxygen-ozonotherapy;

"That all equipment used for treating have obtained the CE certification, as required by Executive Decree 48/97;

"That the practice of oxygen-ozonotherapy must not be performed in beauty and fitness centers or similar.

"It is further recommended the organization of appropriate training courses for physicians who practice the oxygen-ozonotherapy."

Regarding the use of ozonotherapy in public centers said:

"Regarding the use of oxygen-ozonotherapy in accredited facilities or under contract with the Regional Health System, it specifies that the therapeutic indication for intradiscal injection, quoted in the Ministerial Circular, has to be interpreted in the broader sense and thus not as referring exclusively to the intradiscal injection, but including the operating equipment provided in the Guidelines already identified by the Italian Scientific Society for Oxygen-Ozonotherapy. It shall be understood as including, therefore, the operational procedures relating to ozone intramuscular injections, paravertebral, intraforaminales,

52 Recommendations. Consensus conference. Lumbar paravertebral intramuscular injection of oxygen-ozone in radicular pain caused by herniated lumbar disc. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 20, 2006. Informes ISTISAN 08/9, ISSN 1123-3117. pp. 30 y 31
<http://www.iss.it/publ/rapp/cont.php?id=2173&lang=1&tipo=5&anno=2008>

53 Regione de Lombardia. Lucchina Carlo, Director General, Regional Board, General Health Directorate, Region of Lombardy. Fax of March 11, 2003 sent to various health organizations and to the Police Directorate for Health Protection (NAS) of Lombardy. www.aepromo.org. Members area, legislation, other countries.

periganglionares and episacrales."

Emilia-Romagna Region (2007)⁵⁴

In 2007 the Emilia-Romagna Region in northeastern Italy (capital Bologna), said that the practice of the ozonotherapy lays exclusively on the responsibility of the physician who performed it.

Marche Region (2009)

A note from the Marche Health Service in 2009, makes a significant clarification about the practice of ozonotherapy in outpatient private facilities.

"1. The practice of O.O.T. [Oxygen-ozonotherapy] can be performed in private facilities for outpatient services provided do not violate the norms, regulations or priorities provisions of the Health Authority, (...)

"To summarize, we can state that the authorization issued to outpatient services, whether medical or surgical, does not prevent from, in the field of activity they develop, the practice of oxygen-ozonotherapy since there is not policy or regulatory impediment whatsoever, nor is there any mandatory provision issued by the Health Authority."

Court Rulings

The Italian courts have also ruled on the practice of ozonotherapy in private centers. A group of physicians, through solicitors, petitioned the courts the "stay of execution" of the Directive 14/3/96 900-2/72/191 issued by the General Hospital Directorate. The court rejected "the suspension incidental claim" and did not enter into the merits of the application on the ground that

"(...) for lack of the requirement of the serious and irreparable harm, as stated by the State Legal Advisers, shared by the defense of the appellants, in which the content of the circular contested does not inhibit, and in any case does not interfere in the therapeutic practice activity performed in private outpatients centers."⁵⁶

The important point of this ruling lies that both the defendant - the Italian government through the State Legal Advisers, as the plaintiff - the physicians through their solicitors - were in agreement that the circular did not inhibit or interfere the practice of ozonotherapy in outpatient private clinics.

Later on, another group of physicians called for the nullification, prior the adoption of precautionary measures "(...) of the Circular. No. 0000988 - P, 31.12.2002 of the Ministry of Health - General Directorate of Information and Statistical and Structural Investment and Technology - Office IX - Medical Devices." As in 1996, the Court rejected the request of physicians, to consider

54 Regione Emilia-Romagna. Sciarrone Franca, Departamento di Sanità Pubblica, Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna, Parma, 20-9-2007. International Journal of Ozone Therapy, World Federation of Oxygen-Ozone Therapy (WFOOT), volume 7 No. 1, April 2008.

55 Regione Marche. Ruta Carmine, Servicio de Salud, Región Marche, Prot. N. 107395/S04/CR, Ancona, 23 de febrero de 2009. Document sent to Police Directorate for Health Protection. www.aepromo.org. Members area, legislation, other countries.

56 Tribunale Amministrativo Regionale per il Lazio, Sezione Prima, Ricorso N.º 10309/96, Roma, 26/9/96. www.aepromo.org. Members area, legislation, other countries.

"(...) the prejudice to the appellant's complaint does not present serious and irreparable character as that according to the statement of the State Legal Advisers, the experimental activity (...) can also be performed in outpatient private clinics (...) that fall within the scope of the DM of April 27, 1982." ⁵⁷

Although the ruling did not enter into the substance of the discussion, its importance is that the Court favors the activity of ozonotherapy on an experimental basis in outpatient private clinics.

Conclusions on the regularization in Italy

Italy is a country where ozonotherapy has been taking a growing acceptance by both the administration and the judiciary. Both nationally and in some regions. Nationally the Ministry of Health - through the Superior Health Council - has accepted that ozonotherapy can be practiced in the treatment of "sciatica for herniated disc non eject (...) if

"the patient, due to the clinical condition (severe comorbidity, serious deficiencies that contraindicate organ surgery) or by personal choice does not wish to undergo surgical therapy, in cases of non-response to medical therapy it may be used for pain control oxygen-ozonotherapy intradiscal or intraforaminal or by intramuscular paravertebral injection."

It advises

"to obtain written informed consent of the patient (...)"

It states that the physician should act on his own responsibility, knowledge and belief, performing the medical practice of ozonotherapy fulfilling basic requirements regarding training, equipment and conditions of the facility, and acting in accordance with therapeutic protocols.⁵⁸

Moreover ozonotherapy is widely tolerated in the outpatient private clinics.

At the regional level, four administrations have spoken in favor of the private practice of ozonotherapy. In the Emilia-Romagna Region has been determined that the practice of ozonotherapy is the sole responsibility of the physician. In Lombardy it can practice in outpatient private clinics under condition of the patient's informed consent, that the equipment used are certified by the European Union. It prohibits its practice in beauty and fitness centers; and recommends the organization of appropriate training courses for physicians who practice the oxygen-ozonotherapy. In the Marche it can be performed "in outpatient private centers clinics provided do not violate the rules, regulations or priorities of the Health Authority" and clarifies that there are no rules preventing the practice of ozonotherapy.

The rulings of the Administrative Tribunal of Lazio are accurate in stating that the guidelines of the Ministry of Health, do not inhibit, and do not interfere in the therapeutic practice activity performed in outpatient private centers, as there is not serious and irreparable damage.

⁵⁷ Tribunale Amministrativo Regionale per il Lazio, Sezione III Ter, Ricorso Ord. N. 1298/03, Roma, 13/5/03. www.aepromo.org. Members area, legislation, other countries.

⁵⁸ Recommendations. Consensus conference. Lumbar paravertebral intramuscular injection of oxygen-ozone in radicular pain caused by herniated lumbar disc. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 20, 2006. Informes ISTISAN 08/9, ISSN 1123-3117. pp. 30 y 31 <http://www.iss.it/publ/rapp/cont.php?id=2173&lang=1&tipo=5&anno=2008>

GERMANY

Is the country that discovered ozone, is the world's highest number of ozone therapists,⁵⁹ and is headquarters to large worldwide companies with great influence in the medical ozone equipment market. However there are no regulations or laws on ozonotherapy whether at state or national level. Nevertheless it is widely tolerated in all of Germany.

There are judicial decisions that may be applied to the ozonotherapy.

The jurisprudence of the Federal Court of Justice and the Federal Social Court, has not being of use for a legislative or administrative recognition of the ozonotherapy. However, it has been useful to be widely tolerated by the central government and the states of that country.

Three German authors⁶⁰ indicate that a ruling in July 1996 of the Federal Court of Justice (Bundesgerichtshof - BGH)⁶¹ and one from the Federal Social Court (Bundessozialgericht - BSG)⁶² of the same month but of the previous year, made

“possible the acceptance of empirical medicine not only by the classical school but also by the legally recognized health insurance organizations.”

The condition, according to the Federal Court of Justice, is that the

“treatment method is available and is used that is suited to provide relief for the disease concerned or to act against its aggravation” (BGH 1996). “This presupposes a success of the treatment method applied in a number of treated cases sufficient to establish a certain prognosis”.

According to the three German authors

“it is thus possible to interpret § 2, Section 1, 3 SGB V in such a manner that such forms of treatment, even though they have not yet obtained recognition by the Federal Commission of Physicians and Health Insurance Organizations (Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen), are still in agreement with regulations because proof of their efficacy in a guaranteed number of cases speaks in their favour, and because no serious objections exist against them in the context of quality (...)”

To demonstrate the efficacy of medical technology, the Federal Social Court has stated that the potential success must be based on

“statistics on the number of treated cases and the efficacy of a new method conducted in a scientifically correct manner” (BSG 1995).

Both judicial decisions led to Beck et al. to extrapolate the case to the ozonotherapy,

“provided that every case of successful treatment with ozone is documented statistically in

59 11.000. Roberto Quintero Mariño. Anexo, Cuadro estadístico en artículo de Velio Bocci et al. , (2011). Oxygen-ozone therapy is at a cross-road. Revista Española de Ozonoterapia. Vol.1, no 1, pp. 74-86. <http://www.revistaespañoladeozonoterapia.es/index.php/reo/article/view/8/20>

60 Beck E. G., Wasser G., Viebahn-Hänsler R., “The Current Status of Ozone Therapy - Empirical Developments and Basic Research”, Forsch Komplementärmed. 1989; 5:61-75 engl. Vers. P. 26 y s.

61 Bundesgerichtshof (BGH) [Federal Court of Justice]: Urteil vom [Judgement pronounced on] 10. Juli 1996, Az. [File Reference]: IV ZR 135/96

62 Bundessozialgericht (BSG) [Federal Social Court]: Urteil vom [Judgement pronounced on] 5. Juli 1995, Az. [File Reference]: 1 RK 6/95

the scientifically correct manner (...)"

Bearing in mind that the Social Legal Code (SGB) determines that it is no longer possible to base success on each and every individual case the Medical Society for the Use of Ozone in Prevention and Therapy decided to publish statistical forms, for distribution to physicians upon request, to record the individual successes of the patients treated with ozonotherapy, to be duly registered. This will provide scientific basis to the successes obtained empirically and independently of the scientific research.

UNITED STATES OF AMERICA⁶³

The FDA and ozone

In 2005 Professor Velio Bocci wrote that the U.S. government agency Food and Drug Administration (FDA) had forbidden the use of ozone in most states of the United States; "this fact has negatively influenced a correct development of ozonotherapy, that, however, is more or less tolerated in other parts of the world." A serious obstacle to development lies - according to this author - that the United States has established itself as the ruling dogma that "**ozone is always toxic any way you deal with it**", sentence written to Bocci by one of the best U.S. ozone chemists in 1995. However, this professional would not discuss the issue of ozonotherapy with him despite his insistence.⁶⁴

According to Bocci, the U.S. the expanded dogma in the U.S that " '**ozone is always toxic and should not be used in medicine**' (...) is an absurd and unscientific idea and today we have a million reason for saying that it is totally wrong. It is disappointing that some influent American scientists still BELIEVE that is correct. The FDA decision has negatively influenced the Health Authorities of other countries and this fact is not surprising because today only a few super-developed countries have a dominant (and not necessarily always positive) influence over the world's medical resources." ⁶⁵

An investigator contacted the Food and Drug Administration asking for its position on the statements by Professor Bocci regarding the prohibition of ozonotherapy in most United States and requested the documentation on which the banned decision has been taken.

The laconic response received was:

"Ozone is not an FDA approved drug, and thus we do not have information to support regarding its safety or effectiveness for any therapeutic claim."⁶⁶

The answer unfortunately does not support the reasons why ozone has not been approved as a drug by the FDA in the United States.

⁶³ Información más detallada sobre Estados Unidos en "La ozonoterapia frente a la legislación: Hacia un análisis global de derecho comparado", Adriana Schwartz y Roberto Quintero Mariño, México, 2008. http://www.aepromo.org/pdf/ponencia_mexico.pdf

⁶⁴ Sentence underlined by Bocci. Velio Bocci. "Ozono a New Medical Drug", Springer, Dordrecht, The Netherlands. 2005, P. 2.

⁶⁵ Sentence underlined by Bocci. Velio Bocci. "Ozono a New Medical Drug", Springer, Dordrecht, The Netherlands. 2005, P. 232.

⁶⁶ RC, Division of Drug Information Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration. "This communication is consistent with 21CFR10.85(k) and constitutes and informal

The FDA says on ozone the following on its web page:⁶⁷

“Ozone is a toxic gas with no known useful medical application in specific, adjunctive, or preventive therapy. In order for ozone to be effective as a germicide, it must be present in a concentration far greater than that which can be safely tolerated by man and animals.

“ b) The predominant physiological effect of ozone is primary irritation of the mucous membranes. Inhalation of ozone can cause sufficient irritation to the lungs to result in pulmonary edema.

“c) A number of devices currently on the market generate ozone by design or as a byproduct. Since exposure to ozone above a certain concentration can be injurious to health, any such device will be considered adulterated and/or misbranded within the meaning of sections 501 and 502 of the act if it is used or intended for use under the following conditions: (...)

“(4) In any medical condition for which there is no proof of safety and effectiveness.”

States with laws of health freedom

As the FDA has jurisdiction over the entire U.S. territory, then the assertion of Bocci has fallen short. Ozonotherapy is not only not allowed in some states but all over the U.S. territory. However this strong finding, has nuances and limitations of major impact, when analyzed more closely and in comparative way the health laws in force in the various states comprising the United States. As it known this country has federal structure and its states have certain powers to legislate on matters that have been authorized.

Investigation carried out in accordance to the Foundation for the Advancement of Innovative Medicine (FAIM)⁶⁸ found 15 states that the FAIM has been called "Health Freedom States" and divided into three categories:

States with laws that protect patient access to alternative therapies practiced by licensed physicians:

Alaska,⁶⁹ North Carolina,⁷⁰ Colorado,⁷¹ Georgia,⁷² Indiana,⁷³ Massachusetts,⁷⁴ New York,⁷⁵ Ohio,⁷⁶ Oklahoma,⁷⁷ Oregon,⁷⁸ Texas⁷⁹ and Washington⁸⁰.

67 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=801.415>

Page accessed September 28, 2009

68 The laws of the states of United States were obtained from the FAIM website updated on February 14, 2002. The page was accessed on February and March 2008.

<http://www.faim.org/states.htm>. Sección "Legal Issues".

69 Alaska Statute, Section 08.64.326 (a) (8) (A), Enacted June 14, 1990.

70 North Carolina General Statute, Section 90-14 (a) (6). Enacted June 29, 1993; and Section 90-2 Medical Board. Approved August 1, 2003.

71 Colorado General Statute, Section 12-36-117. Enacted August 1997

72 Official Code of Georgia Annotated, Section 43-34-42.1 Enacted April 22, 1997

73 IC 25-22.5-1-2-.1. As added by P.L. 44-1998, SEC. 2. Amended by P.L. 49-1999, SEC. 1.

74 Massachusetts General Lay Annotated, Chapter 112, Section 7. Enacted in 1901. Despite of having been approved early in the XX century "the Massachusetts law has been and continues to be upheld as a health freedom law".

75 The New York Act, Chapter 558 of 1994, amended one section of the education law and two sections of the Public Health Law. Enacted July 26, 1994.

76 Section 47.31 of the Ohio Revised code. Enacted July 10, 2000.

77 The 1994 Medical Practice Statute, Statute Title 59, Section 59. Enacted June 8, 1994.

78 Oregon Revised Statutes, Section 677. 190. Subsection (1) Unprofessional Conduct. Enacted May 30, 1995.

79 Texas Administrative Code: 22 TAC 200.1-200.3 [regulation]. Adopted October 24, 1998. Although Article 16 of the Texas State Constitution (adopted in 1846) and Texas Medical Practice Act: TMPA 3.06 (adopted in 1907) established the health freedom, were never implemented.

80 Washington Revised Code Annotated, Section 18, 130, 180 (4). Enacted May 21, 1991.

State with a law that protects patient access to alternative therapies practiced by all licensed professionals in health care:

Florida.⁸¹

States with regulations protecting patient access to alternative therapies by licensed physicians:

Louisiana,⁸² Nevada,⁸³ and Texas.⁸⁴

Health freedom legislation in 15 states

The analysis of comparative law on the 15 states conducted by Schwartz et al,⁸⁵ was made on six specific themes: Definitions of non-conventional medicine and / or alternative medicine and / or complementary and / or integral; persons authorized to practice unconventional medicine; sanction to physician; patient rights; informed consent; participation in state medical boards; and non-discrimination of alternative medicine.⁸⁶

Conclusion: The ozonotherapy can be practiced in 15 U.S. states

Although ozone is not a drug approved by the Food and Drug Administration (FDA), the legal analysis carried out states that non allopathic medicine can be used in the following 15 U.S. states: Alaska, North Carolina, Colorado, Florida, Georgia, Indiana, Louisiana, Massachusetts, Nevada, New York, Ohio, Oklahoma, Oregon, Texas and Washington.

No regulation of the fifteen states specified ozonotherapy, but also no list any unconventional therapy. However reasonably may be interpreted as the ozonotherapy may be used in 15 states of the country, under the laws of health freedom - named for the Foundation for the Advancement of Innovative Medicine (FAIM)⁸⁷ - to be located as a non conventional therapy.

The practice of ozonotherapy will be subject to specific regulations of each of the 15 states. Basically these requirements can be summarized in two:

- The therapy is to be practiced by a medical professional licensed to practice the profession and with skills in the use of ozonotherapy.
- To prepare an informed consent that varies from state to state, where it is specified - among other points - the type of treatment to be done. In two states, informed consent must specify that ozonotherapy is still experimental and is not authorized by the FDA.

OTHER COUNTRIES

Extrapolation of applicable legislation to ozonotherapy

With the exception of Russia, Cuba, Spain and Italy no other countries have administrative regulations, laws, decrees, or judicial decisions specific to ozonotherapy. In Germany (judicial

81 Florida Statutes, 456. 41. Complementary or alternative health care treatments. Enacted May 8, 2001, FAIM says: The Florida law applies to all health care professions.

82 Title 46, Professional and Occupational Standards. Chapter 41. Integrative and Complementary Medicine. Enacted through publication in the Louisiana Register, November 2001, pages 1951-1954. It is a regulatory norm and not a law.

83 Chapter 630 of Nevada Annotated Code [Regulation]. Adopted August 26, 2000 by the Nevada State Board of Medical Examiners.

84 Texas Administrative Code: 22 TAC 200.1-200.3 [regulation]. Adopted October 24, 1998. Although Article 16 of the Texas State Constitution (adopted in 1846) and Texas Medical Practice Act: TMPA 3.06 (adopted in 1907) established the health freedom, were never implemented.

85 Adriana Schwartz y Roberto Quintero Mariño. "La ozonoterapia frente a la legislación: Hacia un análisis global de derecho comparado", México, 2008. http://www.aepromo.org/pdf/ponencia_mexico.pdf

86 More detailed information on United States in "La ozonoterapia frente a la legislación: Hacia un análisis global de derecho comparado", Adriana Schwartz y Roberto Quintero Mariño, México, 2008. http://www.aepromo.org/pdf/ponencia_mexico.pdf

87 The laws of the states of United States were obtained from the FAIM website updated on February 14, 2002. The page was accessed on February and March 2008.

<http://www.faim.org/states.htm>. Sección "Legal Issues".

rulings) and United States (analysis of state laws) we set extrapolations that allow us to conclude that ozonotherapy is widely tolerated in Germany and can be legally practiced in 15 U.S. states.

It is quite likely that other countries where the legal analysis of their laws would allow us to reach the conclusion that the practice of ozonotherapy would be permitted.

MÉXICO

The General Health Law, article 102 provides that

"[T]he Health Secretariat may allow for preventive, therapeutic, rehabilitative or research the use in human of drugs or materials for which have not yet enough scientific evidence of therapeutic efficacy or it is intended to modify the therapeutic indications of known products."

And the following article states that

"[I]n the treatment of a sick person, the physician may use new therapeutic resources or diagnostic, when there is founded potential saving life, to reestablish health or reduce the suffering of the patient, provided [the physician] has his written consent, or his legal representative, if any, or next of kin in bond, and without prejudice to meet the other requirements prescribed in this Law and other applicable provisions."⁸⁸

CHILE

An evaluation of the Ministry of Health, outlined the minimum requirements that the regularization of ozonotherapy should include:

- 1) "To avoid exposure of the respiratory tract to toxic concentrations of ozone among patients and who operate the equipment, particularly those who are most susceptible, such as patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease." [The Annex of the "Madrid Declaration on Ozonotherapy" has several points that have addressed this issue].
- 2) "To avoid potential indirect damage in patients who may have access to effective therapies against the disease, see delayed or suspend access to those induced by the supposed benefits of a therapy based on ozone. This is essential to the proper public education about it. "[The requirement of written informed consent indicating where the benefits and possible negative consequences of treatment, would be an effective means of patient education].
- 3) "To foresee that is not used any method of ozone administration involving the use of invasive techniques without meeting the minimum operator training and infection control standards (universal precautions)."⁸⁹

COLOMBIA

This country in 1998 regulated the practice of alternative therapies through Resolution 2927 of 1998 of the Ministry of Health.

⁸⁸ México, Ley General de Salud, Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984, actualizada el 18 de diciembre de 2007.

<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/index-indice.htm>

⁸⁹ "Ozonoterapia: efectividad y riesgos - Síntesis de evidencia", Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud del Ministerio de Salud de Chile. 2005, p.18 y s. www.aepromo.org. Members area, legislation, reports.

As per art. 7 of Law 1164 of 2007 it was set up a committee to alternative medicine, alternative and complementary therapies. These included traditional Chinese medicine, ayurvedic, naturopathic medicine and homeopathic medicine.

Article 19 of the law states that

"The professionals authorized to practice a profession in the area of health may use alternative medicine and procedures for alternative and complementary therapies within the scope of their profession, which must be authorized by the respective academic certification, issued by an institution of higher education legally recognized by the State."

Another paragraph of that article 19 says

"It should be understood for alternative medicine and therapies those practices techniques, procedures, approaches or knowledge using stimulation of the operation of natural laws for self-regulation of the human being in order to promote, prevent, treat and rehabilitate the health of the population from holistic thinking.

"It is considered alternative medicine, among others, traditional Chinese medicine, medicine Adyurveda, Naturopathic Medicine and Homeopathic medicine.

"Within the complementary and alternative therapies are considered among others, herbology, acupuncture, moxibustion, manual therapy and therapeutic exercise."

According to a working paper of the Bogotá District Health Department, alternative medicine and complementary therapies are different from each other. Complementary therapies are used alongside with conventional medicine. Alternative medicine is used instead of conventional medicine. (Proposed by promoting alternative medicine and complementary therapies on the public network attached to the Bogotá District Health Department)

It is worth recalling the view of the World Health Organization (WHO) who states that

"The terms 'complementary' and 'alternative' (and sometimes also 'unconventional' or 'parallel') are used to refer to a wide range of health practices that are not part of the tradition of a country, or are not integrated in its predominant health system."⁹⁰

Although the law 1164 of 2007 does not refer to the requirements for authorization of a medical activity, but to training, monitoring and control of health professionals, it could serve as a positive element for facilitating the regularization of ozonotherapy.

90 Organización Mundial de la Salud, "Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005", WHO/EDM/2002 1, p.8

IV. POINTS TO CONSIDER IN DEVELOPING THE STRATEGY TO REQUEST THE REGULARIZATION OF OZONETHERAPY

Political-administrative structure of the state

Basically states now have two different systems of political-administrative organization: Federal system and centralized system.

In the federal system some functions are the sole responsibility of the central government such as the currency, national defense, immigration, war, foreign relations, etc. Other functions are delegated to the states (or regions or autonomous communities, or provinces, or departments, etc.) with broad powers to legislate, provided that they comply with the country's constitution and national regulations. These may include education, health, transport, police, etc. The distribution of functions and powers between central government and the states vary widely from country to country and therefore are not always equal.

In the centralized system all decisions are taken by a system of central government. Regional and local authorities will only implement the decision taken at the national level.

There are states that although not defined as either as federal or centralized, they can have a semi federal organization as for example Spain. In this parliamentary kingdom important functions, among them health, are the responsibility of the autonomous communities.

However, although a country defined as a federal state in its constitution, it may happen that in everyday reality, may act as a centralized state, where the capital has enough influence to regional decision making.

In designing the strategy to follow in the process of regularization of ozonotherapy, it is crucial to know who has the authority to legislate and manage the health issue. If the states (or regions or autonomous communities, or provinces, or departments, etc.) have that authority would be better to design the search strategy of the regularization at the regional level instead of seeking at the national solution. This is the strategy used in Spain and it has been fruitful because most of its autonomous communities have regularized it. Nevertheless a community - Cantabria (October 6, 2010)⁹¹ - decided against it, claiming it was a national competence and not of its community. "No authorization on health techniques is granted by the community, because the preliminary recognition, to our knowledge, is competence of the Inter-Territorial Council within the Ministry of Health and Social Policy." All the other autonomous communities to whom it was asked to establish requirements to practice ozonotherapy did it.

In Russia, despite being a federal state the regularization was taken at the central level. In

91 Cantabria. Gobierno de Cantabria, Consejería de Sanidad, Dirección General de Ordenación, Inspección y Atención Sanitaria, Director General de Ordenación, Inspección y Atención Sanitaria, Fernando Villoria Díez. Letter of October 6, 2010 addressed to AEPROMO. www.aepromo.org. Members area, legislation, Spain.

Cuba, centralized state, the decision was made directly by the Ministry of Health. In Italy, although there are already national decisions on ozonotherapy, four regions have spoken explicitly on issues related to ozone.

It is therefore essential to decide in advance where to go, whether at the regional, or national level. The decision has to be taken by analyzing who has the power to decide in matters of health. The decision of this strategy "who to turn" requires legal knowledge on the political-administrative organization of the state, but also to know how it works in practice that organization.

What legal formalities must have the regularization?

Countries have very different ways of making their decisions: For written means (constitution, laws, decrees, regulations, rules, norms, statutes, regulations, followed by a long etc.); and sometimes verbally; and sometimes not saying nothing, leaving just to do. In the vast majority of countries where ozonotherapy is practiced the latter is what usually happens: Letting do, i.e., is the policy of tolerance.

In Cuba, the decision was made by means of a Ministerial Resolution signed by the Minister of Health.⁹²

In Russia by a Registry Identification Document issued by the Russian Federal Service for Control in the Public Health Area and Social Development.⁹³

In Spain initially the decision to ban the practice of ozonotherapy in outpatient private clinics by the Community of Madrid, was taken orally in 2006 and applied orally. Then in 2008 it was stated in writing.⁹⁴ Since then all the information issued regarding the requirements that must be taken to practice ozonotherapy has been made through letters addressed to AEPROMO, Spanish Association of Medical Professionals in Ozonotherapy.

In Italy the format of decision is very varied. It ranges from the letter addressed to the scientific association by the Ministry of Health,⁹⁵ to the circular sent to various government agencies,⁹⁶ to the memorandum,⁹⁷ etc. The formats are different.

What should be the ideal regularization format?

In countries the basic rule is the constitution and below it is the law which is usually approved

92 Resolución Ministerial 261, Ministerio de Salud Pública, 24 de agosto de 2009. www.aepromo.org. Members area, legislation, other countries.

93 Federal Control Service Area of Public Health and Social Development, Registry Identification Certificate FC-2007/014-y of February 15, 2007, addressed to the Scientific Center of Maternity, Gynaecology and Perinatology (117997, Moscow, UI Oparin Academy, No 4) and to the following collaborators: Nizhni Novgorod Medical State Academy, I.M. Sechenov Moscow State Academy, and Company OOO "Medozon".

www.aepromo.org. Members area, legislation, other countries.

94 Madrid. Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad, Dirección General de Ordenación e Inspección, Subdirector General de Autorización y Acreditación, Enrique Alexandre Royo. Letter of May 20, 2008 addressed to Roberto Quintero Mariño. www.aepromo.org. Members area, legislation, Spain.

95 Ministry of Health, Session President Curuccullo Franco, Superior Council of Health, letter to the Minister of Health, May 20, 2004, on the letter (May 5, 2004) sent by the President of the Italian Federation of Oxygen-Ozone, Prof. Leonardi, on the "Use of ozone in medicine as oxygen-ozone mixture."

96 Regione de Lombardia. Lucchina Carlo, Director General, Regional Board, General Health Directorate, Region of Lombardy. Fax of March 11, 2003 sent to various health organizations and to the Police Directorate for Health Protection (NAS) of Lombardy. www.aepromo.org. Members area, legislation, other countries.

97 Regione Emilia-Romagna. Sciarrone Franca, Departamento di Sanità Pubblica, Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna, Parma, 20-9-2007. International Journal of Ozone Therapy, World Federation of Oxygen-Ozone Therapy (WFOOT), volume 7 No. 1, April 2008.

by parliament (or congress or courts, etc.). There are different types of laws in accordance with the range of issues decided, and even there is a hierarchy among the different laws.

Is it ideal to have a national law? That is what is trying to get the FIO, Italian Federation of Oxygen-Ozonotherapy. Even there is a bill and members of the parliament have taken part in roundtable discussions organized by the FIO to promote the bill in the Italian parliament. Within the same line would be the Mexican Association of Ozonotherapy (AMOZON) which is looking for a regularization adopted by the national congress. Instead the Brazilian Association of Ozonotherapy (ABOD) is seeking the regularization through a decision taken by the Ministry of Health. The same desire has been expressed by Turkish ozonotherapists.

Certainly if the regularization were obtained through a law or decree, or resolution, or directive, and so on, either at the national or regional level and to be published in the Government Gazette, or in the Official Journal of the region, it would be an excellent result for both legal certainty and publicity. However it should not be ruled out any other formal way that administration often used for decision making, such as letters to scientific associations, or circulars to local authorities. What ultimately should matter to ozonotherapy scientific associations is to obtain from the authorities or legislators writing rules that will allow both ozonotherapists and patients to know in advance what should have a medical center to practice for legally the ozonotherapy.

Whatever the form adopted for the regulation of ozonotherapy, it is important to bear in mind that it is not enough that a law or government policy exists on ozonotherapy to be practiced without hindrance. If the rules do not have an effective implementation it will be a dead decision.

Importance of the comparative law assessment

It is axiomatic that the human body is the same in all parts of the world, if there are exceptions there would be anomalies of the nature. The legal world instead is quite the opposite. The legal system within a federal country may be very different in each of its states. And the legal system among countries are different, even among those that have their origins in a similar legal system such as the countries located in the tradition of the Roman system, or countries under the influence of common law, or the countries covered by Muslim or Islamic law.

Nevertheless in the current period of globalization, legal systems, more than ever before, tend to mix and influence each other. The most obvious is the European Union, where despite differences in legal systems that exist within its midst, has built a legal framework in force in all states of the union.

Hence the huge interest to know how ozonotherapy is regularized in different countries that have done it to compare it and extract the most beneficial to set an example for other countries. It is very convenient that public health agencies, and lawmakers know the normative development outside their borders.

International law

Increasingly there is growing international law binding on two or more countries, in areas as diverse as communications, transport, movement of capital and people, etc. This is particularly

important in Europe where the European Union has a legislative, judicial and regulatory power, which is mandatory in all its member states.

The decisions taken by international bodies such as the United Nations and its specialized agencies have varying degrees of validity depending on the legal formality that the decision has. Likewise, proposals or statements of private international organizations may have an impact on the internal decisions of the countries.

It is necessary to find out what international norms and what are their legal weight that may be useful to use to convince the states in their work to regularize the ozonotherapy.

Declaration of Helsinki

For example let us take the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The provisions of the Declaration may have a profound impact on the world of ozonotherapy and should wield some articles in favor of it.

The Declaration was designed to establish medical principles for medical research. However there are parts of the Declaration of Helsinki that can be perfectly assimilated to the context of the application of ozonotherapy, as the provision in paragraph 35 of the Declaration:

"35. In the treatment of a patient, where proven interventions do not exist or have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorized representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, this intervention should be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, made publicly available."⁹⁸

Elsewhere the World Medical Association recommends:

"In the treatment of the sick person, the doctor should have the freedom to use a new diagnostic method and therapy, whether in his view offers the hope of saving lives, restoring health or alleviate suffering."⁹⁹

Is the Declaration of Helsinki binding on States? If so, could one argue its contents to regulate the practice of ozonotherapy? The Declaration of Helsinki is a document issued by the World Medical Association (WMA), and as indicated by its own website:

"The World Medical Association (WMA) is an international organization representing physicians (...) created to ensure the independence of physicians, and to work for the highest possible standards of ethical behaviour and care by physicians, at all times (...) the WMA has always been an independent confederation of free professional associations."¹⁰⁰

98 WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964. Last amendment on the 59th WMA General Assembly, Seoul, Korea, October 2008. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. Page accessed December, 2011.

99 Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos, II. Investigación médica combinada con atención profesional (investigación clínica). Punto 5. Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964. Last amendment on the 41th WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989. Page accessed December, 2011.

100 <http://www.wma.net/en/60about/index.html>. Page accessed December 2011.

For an international document to be considered mandatory for one particular state, must meet several requirements, including:

To be approved by an international body representing the states, such as the UN, OAS, European Union, or by two or more states, etc.

The document to be called resolution, treaty, covenant, etc. But it should not be designed "declaration" or "charter" (in the meaning of declaration), because in principle is not binding on any state, although it has been approved by them.

To be signed by the representative of the State in the conference in which it was adopted.

To be later on ratified by the congress or parliament of that country. This procedure is applied differently in many countries, or even do not have to pass through congress or parliament.

To be the document published in the official gazette with the signature of the Head of State.

In principle, then the Declaration of Helsinki (which is a private document) is not binding on any state, because it does not meet the above requirements. Nevertheless, the status of legally binding vary substantially when a State decides to incorporate into its domestic law with binding character a declaration of an international public or private organization.

For example: The Universal Declaration of Human Rights, the most important document in the world today on human rights although not binding, has become the guiding instrument on matters related to human rights and fundamental freedoms. There is no country that has spoken out against the Declaration. Even several countries with constitutions or constitutional amendments passed after the approval of the Universal Declaration of Human Rights by the General Assembly of United Nations in 1948, explicitly refer to it in their constitutions. One of these countries is Spain.

Although the Universal Declaration of Human Rights is not binding, it has such moral power that has acquired legal validity of paramount significance.

The Declaration of Helsinki states medical principles for medical research related to humans. The Declaration may be considered as one of the most important documents on the ethics of human research, has ever written. Also given the representative nature of the World Medical Association, its Declaration has become of national and international reference, though not mandatory. It is certainly a declaration of global significance, due to the degree of representation that it has, and given the fact that countries medical associations are members of the World Medical Association.

However, the association to be a global organization representing physicians, has not capacity that its texts become legally binding. Furthermore, as the title indicates the document is only a declaration. Nevertheless, given the importance of its content, the Kingdom of Spain, for example, has incorporated it in its legislation, thus giving it a binding character. In several legal norms, Spain undertakes to respect the principles of the Declaration of Helsinki. The Royal Decree 414/1996 specifically confirmed the binding character when it says:

"It is imperative to apply the spirit of the Declaration of Helsinki (...)"¹⁰¹

101 Royal Decree 414/1996 of March 1st., which regulates medical devices. ANNEX X. Paragraph 2.1 "Clinical investigations must be conducted in accordance with the Helsinki Declaration, adopted in 1964 by the Eighteenth World Medical Assembly in Helsinki (Finland) last amended by the Forty-first World Medical Assembly in 1989 in Hong Kong. It is imperative to apply the spirit of the Declaration of Helsinki, to all provisions relating to the protection of people, and this in every stage of the clinical investigation from the very first consideration of the need and justification of the study to the publication of results."

http://noticias.juridicas.com/base_datos/Admin/rd414-1996.html

RESOLUTION of September 2, 2005, of the Carlos III Health Institute, to provide grants from the Program of Promotion of Biomedical Research in Health Sciences, for research studies on evaluation of health technologies in the context the National R + D + I 2004-2007, during year 2005. BOE September 21, 2005. Number 226.

Article 5. Principles that must be respected by the projects

5.1 "The research projects must respect the fundamental principles established in the Declaration of Helsinki (...)"

In contrast, other countries are less inclined to adopt the provisions of the Declaration of Helsinki. For example the United States. The FDA (Food and Drug Administration) said in 2008 that

“The final rule [of the FDA] replaces the requirement that these studies be conducted in accordance with ethical principles stated in the Declaration of Helsinki (Declaration) issued by the World Medical Association (WMA), specifically the 1989 version (1989 Declaration), with a requirement that the studies be conducted in accordance with good clinical practice (GCP), including review and approval by an independent ethics committee (IEC).”¹⁰²

Among the various reasons given, the FDA

“noted that the Declaration is a document that is subject to change independent of FDA authority and, therefore, could be modified to contain provisions that are inconsistent with U.S. laws and regulations. We further noted that although revisions to the Declaration could not supersede U.S. laws and regulations, the changes might be confusing for sponsors.”

We recommend to include in the applications for regularization the points of the Helsinki Declaration mentioned above. If the State has not explicitly committed to fulfill it, at least the Declaration does have a moral force that may oblige the state to take it into consideration. If the State has already committed to fulfill it its inclusion in the application of regularization has no argument.

Madrid Declaration on Ozonotherapy

It is worth making explicit the force that has the "Madrid Declaration on ozonotherapy" in the context of the regularization process. Mutatis mutandis, it has the same force as the Declaration of Helsinki. It is the first and only truly global document that exists on ozonotherapy. Twenty-six national and international associations of ozonotherapy have signed it, and there are other firms by other associations in the process of fruition. It is translated into ten languages and in the near future will join others. It is today the reference document and guide for the vast majority of ozonotherapists of the world who are implementing it daily. In addition it also has a specialized international committee, the International Scientific Committee (ISCO3) responsible for updating it when necessary.

The "Declaration of Madrid on Ozonotherapy" is not binding on any state. However, given the representation that it has today in the world of ozonotherapy, gives it an enormous moral force before the states due to the authority it has within the ozonotherapy associations and the upgradeability that the Declaration has.

The requirements listed in paragraph 5 of the Annex to the Declaration, are the proposals that the international community of ozonotherapy makes to the states so that they are imposed as

102 DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Food and Drug Administration 21 CFR Part 312 [Docket No. 2004N-0018] Human Subject Protection; Foreign Clinical Studies Not Conducted

necessary for all outpatient private clinics that want to include it in their health care offers.

Non conventional medicines and the Parliamentary Assembly of the Council of Europe

In the European context the decision of the Parliamentary Assembly of the Council of Europe on non-conventional medicines may be an important reference point.

“The Assembly - said the resolution - believes that a common European approach to non-conventional medicine based on the principle of patients’ freedom of choice in health care should not be ruled out. Resolution 1206 (1999).¹⁰³

Lobby

Everybody must be well aware that the work towards the regularization of ozonotherapy requires an enormous effort of conviction, time and energy. In other words it must be taken as an apostolate. There are several steps to turn.

The first step is to determine to whom it should be sent the application for regularization. To the central authorities? To the regional authorities? To answer these questions it is necessary to have an expert to advice on this legal issue. But it is not enough the legal component. An assessment on the political convenience to which authorities to send the request has to be done. In some federal countries, may be is more prudent to go to the central body, since in practice the state operates more like a centralized entity rather than federal.

The second step is to write down the scientific, medical and legal paper to be submitted to the authorities. It is advisable to consider several points: In most cases, the staff who will decide on the application, even if is a physician or specialized on health issues, is not necessarily an expert in ozonotherapy. Neither will have enough time, even though it desires, to know in depth and in detail the ozonotherapy. In his office is dealing with multiple issues and as ozonotherapy is not an issue of importance in his daily administrative activities, he may devote little attention to it.

Therefore it is convenient to forget to send in the attachment to the application books, papers, research, etc. The staff will not read them. Instead, the drafters of the document must spend time in writing the document in order to include all the key points of the application, with appropriate substantiated footer quotations, so that after reading, the health official may have a fair idea of what it is asked, why it is requested, and the reasons for asking. Avoid citations from third parties. Where possible should be citations of first hand. At the end of the application add the formal and educated paragraph, that if it required additional information, the signatory will be able to provide it. The drafters of the document must be able to provide the additional information if requested.

103 Resolution 1206 (1999). Council of Europe, Parliamentary Assembly A European approach to non-conventional medicines, Extract from the Official Gazette of the Council of Europe – November 1999.

The third step is to present the document in due form to the competent authority. However the work does not stop there. Because staff is busy dealing with different issues, the drafters after a reasonable period of time should contact the authorities to know what particular staff was assigned the task of reading the petition and possibly to draft a reply. Should be avoided to the maximum that the request is stored in a drawer and the answer is waiting.

From now on initiatives are varied and depend on the circumstances of each region or country, to make lobbying with the aim of getting a positive answer. It is convenient to be very well aware that the signatories of the application will have to make many telephone contacts, to frequent government offices, to attend meetings and to be very prepared for questions that may arise. All this is a time consuming exercise, leave the practice to attend meetings, etc.. So we talk about apostolate, knowing that the regularization of ozonotherapy will not fall by a miracle from heaven.

V. CONCLUSION

The ozonotherapy is increasingly practiced in different parts of the world. The existence of more than 40 national and international associations of ozonotherapy and more than 26 000 ozonotherapists well attest it. The authorities are speaking more frequently about this therapy, the media have echoed its practice, there have been cases that have reached the courts, research is being done despite having limited financial aid. However, for reasons of various kinds, the norms do not go to the rhythm of the wide application that the ozonotherapy is experiencing. Sometimes it becomes an obstacle, such as when it was banned in some place for several years in outpatient private clinics. This paper militates in favor of working for the regularization of ozonotherapy, taking as reference the measures adopted for its practice in some countries. Specific points are proposed in this paper, including the Declaration of Madrid on Ozonotherapy, domestic and international law, lobbying, the methodology to adopt, and others, to be taken into account when developing a strategy that can lead to the regularization of ozonotherapy in countries where it is being widely practiced.

BIBLIOGRAPHY

Beck E. G., Wasser G., Viebahn-Hänsler R., "The Current Status of Ozone Therapy - Empirical Developments and Basic Research", *Forsch Komplementärmed.* 1989; 5:61-75 engl. vers.

Bocci Velio. "Ozono a New Medical Drug", Springer, Dordrecht, The Netherlands. 2005.

Chile. "Ozonoterapia: efectividad y riesgos - Síntesis de evidencia", Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud del Ministerio de Salud de Chile. 2005, p.18 y s. www.aepromo.org. Members area, legislation, reports.

Cuba. Resolución Ministerial 261, Ministerio de Salud Pública, 24 de agosto de 2009. www.aepromo.org. Members area, legislation, other countries.

Italy. Consensus conference. Lumbar paravertebral intramuscular injection of oxygen-ozone in radicular pain caused by herniated lumbar disc. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 20, 2006. Informes ISTISAN 08/9, ISSN 1123-3117.

<http://www.iss.it/publ/rapp/cont.php?id=2173&lang=1&tipo=5&anno=2008>

Italy. Ministry of Health, Session President Curuccullo Franco, Superior Council of Health, letter to the Minister of Health, May 20, 2004, on the letter (May 5, 2004) sent by the President of the Italian Federation of Oxygen-Ozone, Prof. Leonardi, on the "Use of ozone in medicine as oxygen-ozone mixture."

Italy. Regione Emilio-Romagna. Sciarrone Franca, Departamento di Sanità Publica, Servizio Sanitario Regionale Emilio-Romagna, Parma, 20-9-2007. International Journal of Ozone Therapy, World Federation of Oxygen-Ozone Therapy (WFOOT), volume 7 No. 1, April 2008.

Italy. Regione de Lombardia. Lucchina Carlo, Director General, Regional Board, General Health Directorate, Region of Lombardy. Fax of March 11, 2003 sent to various health organizations and to the Police Directorate for Health Protection (NAS) of Lombardy. www.aepromo.org. Members area, legislation, other countries.

Italy. Regione Marche. Ruta Carmine, Servicio de Salud, Región Marche, Prot. N. 107395/S04/CR, Ancona, 23 de febrero de 2009. Document sent to Police Directorate for Health Protection. www.aepromo.org. Members area, legislation, other countries.

Italy. Tribunale Amministrativo Regionale per il Lazio, Sezione Prima, Ricorso N.º 10309/96, Roma, 26/9/96. www.aepromo.org. Members area, legislation, other countries.

Italy. Tribunale Amministrativo Regionale per il Lazio, Sezione III Ter, Ricorso Ord. N. 1298/03, Roma, 13/5/03. www.aepromo.org. Members area, legislation, other countries.

Heinz Konrad, "Considerações a respeito da legalidade da ozonioterapia no Brasil", 2009. Document sent by the autor to Roberto Quintero.

Heinz Konrad, "A história do ozônio medicinal no mundo e no Brasil", 2009. Document sent by the autor to Roberto Quintero.

Madrid Declaración on Ozonotherapy, June 4, 2010. http://www.aepromo.org/declaracion_madrid/Madrid_declaration.pdf

Mawsouf Nabil. Interview with Roberto Quintero, June 4, 2010.

México, Ley General de Salud, Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984, actualizada el 18 de diciembre de 2007.

<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/index-indice.htm>

Oliveira Magalhaes De Francisco N., MD, Dotta Luciana, MD, Sasse Andre, PhD, Teixeira Manoel J., MD, PhD, and Fonoff Erich T., MD, PhD. "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-E129 • ISSN 2150-1149

Padrón Cáceres Leoncio y Pérez Viñas Martha. "Integración de las prácticas de la medicina tradicional y natural al sistema de salud". Ideass Cuba, Innovación para el Desarrollo y la

Cooperación Sur-Sur.

Quintero Mariño Roberto. Anexo, Statistical Table in paper of Velio Bocci et al. (2011). "Oxygen-ozone therapy is at a cross-road". *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol.1, no 1, pp. 74-86. <http://www.revistaespañoladeozonoterapia.es/index.php/reo/article/view/8/20>

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

Russia. Federal Control Service Area of Public Health and Social Development, Registry Identification Certificate FC-2007/014-y of February 15, 2007, addressed to the Scientific Center of Maternity, Gynaecology and Perinatology (117997, Moscow, UI Oparin Academy, No 4) and to the following collaborators: Nizhni Novgorod Medical State Academy, I.M. Sechenov Moscow State Academy, and Company OOO "Medozon".

Russia. Federal Control Service Area of Public Health and Social Development, Annex to the Registry Identification Certificate FC-2007/014-y of February 15, 2007.

Schwartz Adriana, Quintero Mariño Roberto. "La ozonoterapia frente a la legislación: Hacia un análisis global de derecho comparado", México, 2008. http://www.aepromo.org/pdf/ponencia_mexico.pdf

Spain. Aragón. Gobierno de Aragón, Departamento de Salud y Consumo, dirección General de Planificación y Aseguramiento, Director, Manuel García Encabo. Carta de 18 de noviembre de 2010 dirigida a AEPRIMO. www.aepromo.org. members area, legislation, Spain.

Spain. Asturias. Gobierno del Principado de Asturias, Consejería de Salud y Servicios Sanitarios, Dirección General de Planificación y Evaluación, Servicio de Autorización de Centros y Servicios Sanitarios. Director General de Planificación y Evaluación, Arcadio Fernández Martínez. Letter of April 5, 2011 addressed to AEPRIMO. www.aepromo.org. members area, legislation, Spain.

Spain. Baleares. Govern de les Illes Balear, Margalida García Ordinas, Cap de Secció d'Inspecció de Centres, Est. i Serveis Sanitaris, Direcció General d'Avaluació i Acreditació. E-mail dated October 30, 2007 addressed to Roberto Quintero. www.aepromo.org. members area, legislation, Spain.

Spain. Canarias. Gobierno de Canarias, Salvador Raúl Ramos de la Plaza, Servicio Canario de la Salud, Dirección. Letter of October 3, 2007 addressed to Roberto Quintero. www.aepromo.org. members area, legislation, Spain.

Spain. Cantabria. Gobierno de Cantabria, Consejería de Sanidad, Dirección General de Ordenación, Inspección y Atención Sanitaria, Director General de Ordenación, Inspección y Atención Sanitaria, Fernando Villoria Díez. Letter of October 6, 2010 addressed to AEPRIMO. www.aepromo.org. Members area, legislation, Spain.

Spain. Castilla-La Mancha. Consejería de Salud y Bienestar Social, Dirección General de Ordenación y Evaluación. Jefa Servicio de Inspección Sanitaria, Soledad López Sánchez-Élez. Letter of May 13, 2010 addressed to AEPRIMO. www.aepromo.org. members area, legislation, Spain.

Spain. Castilla y León. Junta de Castilla y León, Consejería de Sanidad, Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación. Jefe de Servicio de Control Evaluación de Centros y Actividades Sanitarias, José María Fernández Fernández. Letter of May 12, 2010 addressed to AEPROMO.

Spain. Catalonia. Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, Direcció General de Recursos Sanitaris. Director General, David Elvira i Martínez. Letter of July 8, 2010 addressed to AEPROMO. www.aepromo.org, members area, legislation, Spain.

Spain. Extremadura. Junta de Extremadura, Consejería de Sanidad y Dependencia, Dirección General de Planificación, Formación y Calidad. Director General de Planificación, Formación y Calidad, José María Vergeles Blanca. Letter of September 17, 2010 addressed to AEPROMO. www.aepromo.org. Members area, legislation, Spain.

Spain. Galicia. Xunta de Galicia, Consellería de Sanidade, Secretaría Xeral. Secretario General, Roberto Pérez López. Letter of March 2, 2010 addressed to AEPROMO. www.aepromo.org. Members area, legislation, Spain.

Spain. La Rioja. Gobierno de la Rioja, Consejería de Salud, Aseguramiento, Acreditación y Prestaciones. Directora General de Aseguramiento, Acreditación y Prestaciones, Carmen Sáenz Pastor. Letter of November 16, 2010 addressed to AEPROMO. www.aepromo.org. Members area, legislation, Spain.

Spain. Madrid. Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad, Dirección General de Ordenación e Inspección, Subdirector General de Autorización y Acreditación, Enrique Alexandre Royo. Letter of May 20, 2008 addressed to a Roberto Quintero Mariño. www.aepromo.org. Members area, legislation, Spain.

Spain. Madrid. Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad, Dirección General de Ordenación e Inspección. Director General de Ordenación e Inspección, Manuel Molina Muñoz. Letter of March 9, 2009 addressed to AEPROMO. www.aepromo.org. Members area, legislation, Spain.

Spain. Navarra. Gobierno de Navarra, Departamento de Salud, Sección de Régimen Interior, Jefa Sección de Ordenación e Inspección de Centros, Actividades y Prestaciones Sanitarias, María Fe Idoate Cervantes. Letter of November 29, 2010 addressed to AEPROMO. www.aepromo.org. Members area, legislation, Spain.

Spain. Resolution of September 2, 2005, of the Carlos III Health Institute, to provide grants from the Program of Promotion of Biomedical Research in Health Sciences, for research studies on evaluation of health technologies in the context the National R + D + I 2004-2007, during year 2005. BOE September 21, 2005. Number 226.

Spain. Royal Decree 414/1996 of March 1st., which regulates medical devices. ANNEX X. Paragraph 2.1

Spain. The Basque Country, Departamento de Sanidad y Consumo, Viceconsejería de Calidad, Investigación e Innovación Sanitaria. Dirección de Gestión del Conocimiento y Evaluación. Director, Gestión del Conocimiento y Evaluación, José Asua Batarrita. Letter of February 7,

2011 addressed to AEPROMO. www.aepromo.org. Members area, legislation, Spain.

Steppan Jim, Meaders Thomas, Muto Mario and Murphy Kieran J. "A Metaanalysis of the Effectiveness and Safety of Ozone Treatments for Herniated Lumbar Discs". *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21:534–548

United States. FDA. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Food and Drug Administration 21 CFR Part 312 [Docket No. 2004N–0018] Human Subject Protection; Foreign Clinical Studies Not Conducted Under an Investigational New Drug Application. 22800 Federal Register / Vol. 73, No. 82 / Monday, April 28, 2008 / Rules and Regulations

<http://www.regulations.gov/fdmspublic/component/main?main=DocumentDetail&o=0900006480537f08>

United States. The laws of the states of United States were obtained from the FAIM website updated on February 14, 2002. The page was accessed on February and March 2008.

<http://www.faim.org/states.htm>. Sección "Legal Issues".

Vidal Serrano Silvia y Hermosilla Gago Teresa. "Efectividad clínica de las intervenciones con Ozono". Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008, p. 16

WHO. Organización Mundial de la Salud, "Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005", WHO/EDM/2002 1, p.8

WMA (World Medical Association) "Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects". Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964. Last amendment on the 59th WMA General Assembly, Seoul, Korea, October 2008.

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>.

WMA (World Medical Association) "Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos, II. Investigación médica combinada con atención profesional (investigación clínica)". Punto 5. Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964. Last amendment on the 41th WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989.

artículo original

Tratamiento de las patologías discales y degenerativas de la columna vertebral con Plasma Rico en Factores de Crecimiento Plaquetario Ozonizados

Fernando Kirchner

Traumatología y Cirugía Ortopédica. Gabinet Medic
(Maresme, Barcelona, España)
Gabinet Medic Maresme
(Mataró, Barcelona, España)

Palabras clave

Plasma rico—pobre
en proteínas
ozono
disco intervertebral
articulaciones
columna.

Resumen

Los buenos resultados referidos por muchos autores en el tratamiento de enfermedades degenerativas: artrosis y la condromalacia en la rodilla; patologías agudas: fracturas donde se acelera la consolidación ósea ó en lesiones musculares y tendinosas, impulsó al equipo del Gabinet Médic Maresme (Mataró, España) a una nueva aplicación del Plasma Rico en Proteínas para el tratamiento en columna vertebral, realizando una terapia mixta, aplicando el PPRO3 ozonizado en disco intervertebral con lesión subaguda o crónica de protrusión o hernia discal (no las extruidas) y administrando, en el mismo tiempo, el PPPO3 en las articulaciones interfascetarias afectas de sobrecarga o en declarado pinzamiento artrósico.

Esta técnica se realiza en quirófano bajo sedación ambulatoria, con control médico del anestesista, teleguiadas con arco radioscópico en "C" de alta definición, ozonizando ambas fracciones del plasma inmediatamente antes de su aplicación en circuito cerrado y estrictas normas de asepsia con 2 gr de Cefazolina.

Este informe preliminar sobre cincuenta casos clínicos, incluye la columna lumbar y cervical desde diciembre 2010 - diciembre 2011.

Nuestros resultados:

- Potencialidad regeneradora del PRP-O3 con repercusión analgésica temprana.
- Capacidad regeneradora de las articulaciones posteriores debido al doble efecto PPP más ozono.
- Efecto antiséptico del ozono sobre el disco y estructuras vecinas.
- Carácter ambulatorio y mínimamente invasivo (con pocos riesgos) de esta técnica.
- Deja totalmente abierta la posibilidad a otros tratamientos o a más aplicaciones en consulta hasta llegar al punto ideal de resultado clínico y funcional.
- Resultados satisfactorios en el 85% de los casos.

Treatment of disc and degenerative pathologies of the spine with Ozonized Platelet Rich in Growth Factors

Keywords

*Plasma rich-poor
protein
ozone
disk
intervertebral joints
spine.*

Abstract

The good results referred by many authors in the treatment of degenerative diseases: Arthritis and Chondromalacia in the knee. Also in acute pathologies: fractures where speeds up time building bone, or muscles and tendons injuries prompted team Gabinet Médic Maresme (Mataró, Spain) to the application of Plasma Rich in Protein for treatment in the vertebral column making mixed therapy with the placement of the intervertebral disk with subacute or chronic injury of protrusion or herniated disk (excluding extruded herniation) and, at the same time, to administer the Poor Plasma Protein in posterior facet joint affected of overload or declared arthrosis clamping.

The technique is done in surgery room, under sedation ambulatory medical control of anesthetic, with radioscopy C-arm image intensifier with high definition.

Previously we apply ozone both fractions of plasma to their implementation in a closed circuit, strict rules of asepsis, with antibiotic-therapy (2 grams of Cefazolin as prophylactic dose)

It is this preliminary report on 50 clinical cases, both involving the lumbar spine as the cervical (december 2010-agost 2011).

Our results:

- Regenerative potentiality of the PRPO3 with early analgesic effect.*
- Regenerative capacity of posterior joints thanks to the double effect PPP more ozone.*
- Antiseptic effect of ozone on the disk and neighbor structures.*
- Technique ambulatory and minimally invasive with few risks.*
- Leave completely open to the possibility other treatments or more applications in consultation-room to the ideal point of clinical and functional outcome.*
- Satisfactory results in 85% of cases.*

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Kirchner, F. (2012). Tratamiento de las patologías discales y degenerativas de la columna vertebral con Plasma Rico en Factores de Crecimiento Plaquetario Ozonizados. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 2, nº 1, pp. 91-106.

1.-Introducción.

La columna vertebral ha sido objeto durante decenas de años de las más variadas técnicas quirúrgicas abiertas para el tratamiento de patologías congénitas como escoliosis, cifosis; agudas como fracturas, hernias discales etc. o crónicas como artrosis interfascetaria, canal estrecho de origen artrósico, etc.-

Sin embargo, el coste humano y hospitalario, sacrificio del paciente por los riesgos o efectos colaterales potenciales y la complejidad técnico-quirúrgico de estos procedimientos junto al tiempo de baja post-operatoria, llevó al colegio internacional de médicos dedicados a la columna a buscar procedimientos mínimamente invasivos (1) en sus abordajes. De esta manera, disminuyeron ampliamente los efectos colaterales o resultados no deseados, utilizando para ello los avances tecnológicos y farmacológicos.

Lyman Smith comenzó en 1963 con la técnica de Quimionucleolisis con Papaveína (2) y después de 30 años Nordby y David publicaron un estudio sobre 3000 casos con un 82% de éxito sobre los primeros 1000 pacientes, recalcando que abarataba el procedimiento en un 23% respecto a la discectomía abierta.

La microdiscectomía fue descrita por R W Williams en U.S.A. en 1975 y por Caspar en Europa en 1977. Consistía sencillamente, en minimizar la incisión cutánea, con laminectomía reducida, mejorar el instrumental quirúrgico y se comenzó con el uso de gafas de magnificación.

En 1975 Hijikata (3) describe por 1ª vez la discectomía (nucleotomía) por vía artroscópica con anestesia local y quitando el disco herniado con la clásica pinza pituitaria. En 1985 se describe la técnica por medio de aspiración pero en cualquier caso siempre se excluían los pacientes con hernias discales con fragmentos extruidos o con el espacio discal intervertebral colapsado.

También haciendo uso de una alta ingeniería y tecnología de avanzada se diseña el “YESS” Yeung Endoscopio Spine Surgery ó la “MED” en el año 2001 por Muramatsu pero en todos estos casos el coste del instrumental era sumamente elevado así como la curva de aprendizaje de dicha técnica, por lo cual se comenzó a utilizar métodos como la Nucleoplastia, la cual a través del uso de la radiofrecuencia - produce una coagulación bipolar controlada con temperaturas de entre 60-80 grados en el centro del núcleo pulposo y en la unión de éste con el anillo fibroso “cicatrizando” la ruptura del mismo, descomprimiendo el núcleo pulposo por la contracción de las fibras colágenas tipo I y coagulando-eliminando los nociceptores, con la ventaja del carácter ambulatorio del mismo, su corto tiempo de realización: 20-25 minutos y sus escasas complicaciones, pero con la desventaja de que su indicación es estrictamente para lesiones discales del anillo fibroso con cuadro clínico de dolor discógeno crónico y/o hernia discal contenida. También se utilizó mucho el IDET o Intra-Discal-Electro-Thermal anuloplasty.

En 1986 se comenzó a usar el laser para la discectomía percutánea que daba un índice de éxito entre 70-75 %, pero se dejó de utilizar debido a efectos colaterales por la alta temperatura, discitis y el elevado coste del láser.

La Rizólisis es una técnica considerada de las más “Mínimamente Invasivas” y se basa en la

denervación de las articulaciones posteriores o fascetarias (en inglés "facet joint") mediante radiofrecuencia. En uso desde 1976 por Shealy (4), consiste , en la aplicación de un electrodo sobre el brazo medial de la rama primaria posterior a nivel del vértice producido entre la base del "pilón facetario y la base de la apófisis transversa , causando en dicha rama una lesión tal (a 80 grados centígrados durante 90 segundos) que provoca el cese de la transmisión del dolor originado en su territorio de inervación siendo su indicación principal el dolor lumbar crónico con base degenerativa sobre las articulaciones cigoapofisarias (del inglés "z " joints).

La técnica es ambulatoria, mínimamente invasiva, sencilla, barata y sin efectos colaterales, pero debe ser realizada en quirófano con todos los principios de seriedad, orden, asepsia y buen equipamiento, siendo que, en columna lumbar, la radiofrecuencia nos lleva hasta los 80 grados centígrados, durante 90 segundos sobre el brazo medial del ramo posterior y en cambio cuando se aplica en columna cervical la radiofrecuencia sólo origina pulsos de 40-42 grados centígrados durante 20 milisegundos por cada segundo de los 120 segundos que se deja en total los electrodos en contacto con el nervio, y por eso se denomina Radiofrecuencia "Pulsada" o termo-modulación.

Cesar Vega en 1988 –en Italia- describe la infiltración intramuscular paravertebral con ozono con sus muy buenos resultados reconocidos en todo el mundo.

Los doctores Fabris y Leonardi (5) en 1991-1997 describen y trabajan en la Discólisis con Ozono con control fluoroscópico.

En el año 2001 los doctores Bonetti y Leonardi realizan las primeras discólisis con ozono bajo control de TAC o RMN.

En el año 2002, con un estudio multicéntrico internacional retrospectivo dirigido por el Doctor Alexandre (6) de Treviso, se presentaron resultados sobre 6665 pacientes tratados con Discólisis Percutánea con Ozono con unos resultados del 81 % de abolición del dolor y un 12,5 % de mejorados. A partir de entonces en toda Europa se realiza esta técnica con anestesia local y sedación ambulatoria, siendo sencilla y con mínimos efectos adversos.

Esta técnica es cómoda para el médico especialista (traumatólogo o neurocirujano) y también para los pacientes, económica en el gasto hospitalario ó para el paciente en lo privado y se vale de un "implante-medicación-molécula" muy noble e inocua como el ozono pero presenta el inconveniente de atender sólo el tema médico y cuadro clínico dependiente de la patología discal.

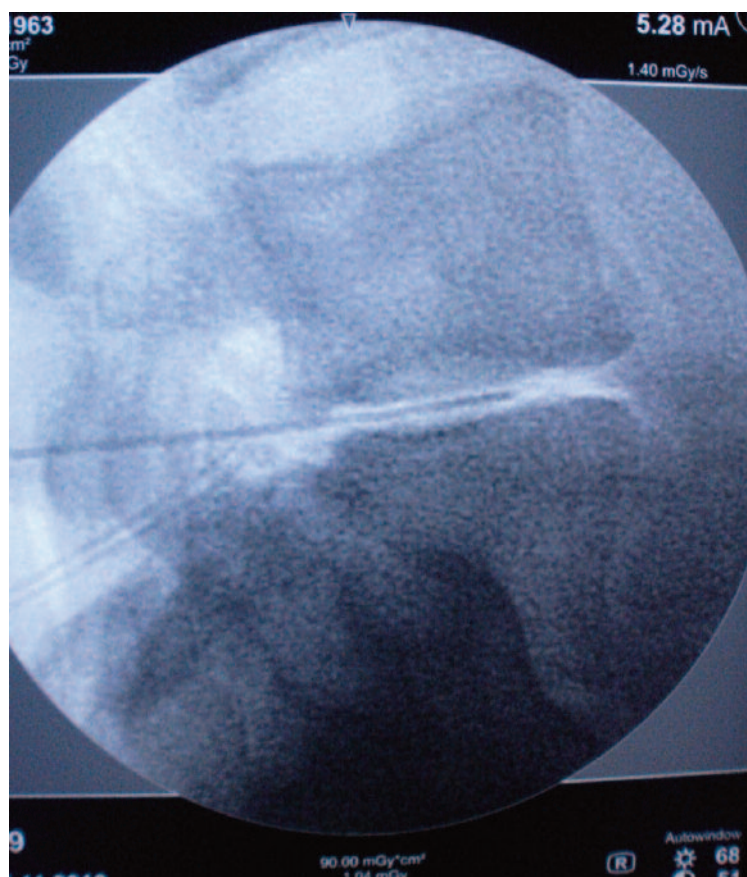
2.- Material y Método.

La intención del autor y colaboradores al diseñar esta técnica fue atender 1º. el problema discal: con protrusión; con rupturas radiales o completas del anillo fibroso o hernia discal (excluidas las calcificadas y las extruidas cuando ocupan más del 50 % del diámetro del saco dural) con o sin ciática. 2º. El problema artrósico interfascetario y su cuadro clínico con dolor en barra y propagación por cara lateral del muslo (cuando es en columna lumbar), así como el del canal

estrecho por artrosis y, 3°. Una prolongación del efecto analgésico logrado mediante la regeneración de los elementos anatómicos articulares interfascetarios, discos intervertebrales y otras estructuras vecinas, con vuelta del paciente a sus actividades habituales de trabajo o deportivas.

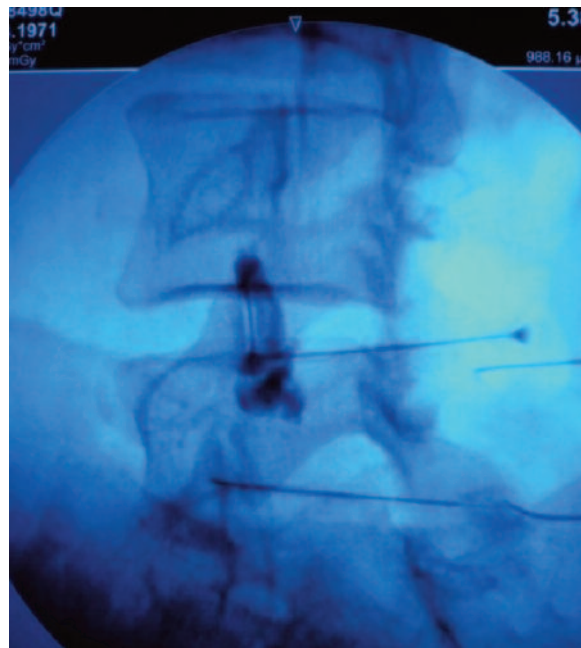
Para estos objetivos nos hemos valido del Plasma Rico en Plaquetas del cual usamos los dos fragmentos: Plasma Rico en Proteínas que usaremos (Fig1) para el tratamiento de la lesión discal y el Plasma Pobre en Proteínas que, lo usaremos en las articulaciones interfascetarias (Fig2) afectadas por sobrecarga ó por artrosis interfascetarias (Fig.3), ambas con estricto control radioscópico, siendo así-en sí mismo- ya muy efectivo en su efecto analgésico y regenerativo.

Figura 1



Discolisis L4-L5 con PRP O3 aguja chiba (superior) e infiltración e PPP O3, en articulaciones facetarias L4-L5 bilateral (agujas inferiores)

Figura 2



Infiltración de material de contraste en articulación interfacetaria L4-L5

Figura 3

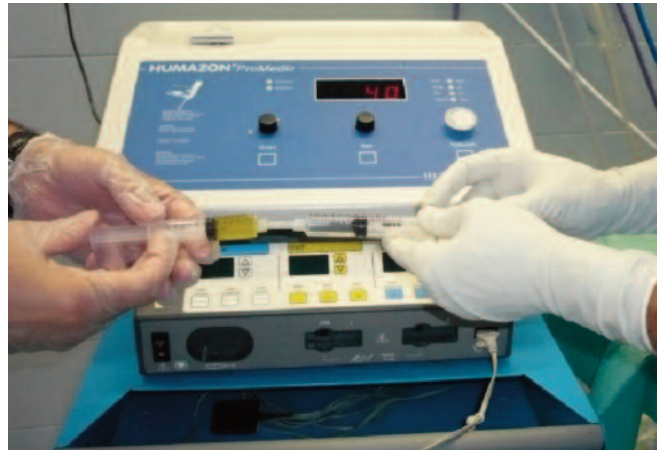


Infiltración Interfacetaria L4-L5 bilateral con PPP O3 bajo control fluoroscópico

Para potenciar los resultados y minimizar los riesgos de contaminación o infección con cuadros clínicos tan importantes como las discitis u otros (Fig4), OZONIZAREMOS este plasma a una concentración de 40-60 ú 80 microgramos por mililitro(7 y 8) en un volumen de 10 a20 c.c. e intercambiamos el plasma rico en plaquetas entre 3 y 5 veces con el ozono ya que está demostrado que la ozonización del PRP promueve la agregación plaquetaria y acelera la activación de las mismas con el cloruro cálcico, facilitando la formación de las sustancias pro-

agregantes (PGE2,tromboxano, etc) que a su vez también inducirá la formación de peróxidos abriendo rutas metabólicas curativas que estaban bloqueadas.

Figura 4

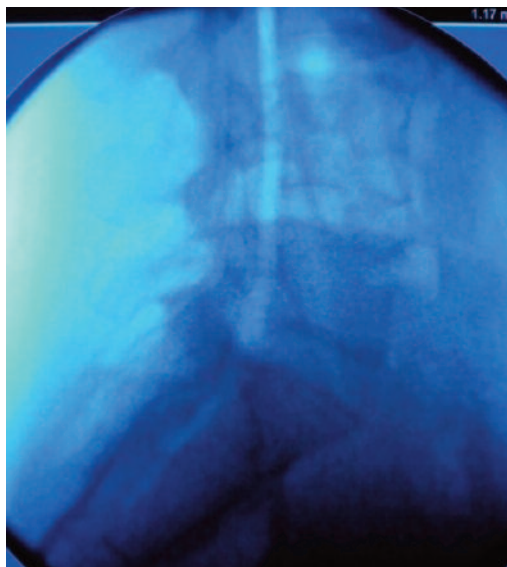


Ozonización de PRP y PPP con 10 cc de O3 a 40 (60 / 80) microgramos por ml

Finalmente, desechamos el ozono sobrante de la jeringuilla después de la mezcla y aplicamos el Plasma Rico en Plaquetas-Ozonizado con aguja específica, cervical ó lumbar.

En los casos en que se ha diagnosticado afectación artroscica interfascetaria avanzada con osteofitos que nos lleve a un canal estrecho, (Fig5) al terminar la discólisis colocamos 2 a 4 c.c. en el espacio peridural.

Figura 5



Infiltración Peridural con PRP O3

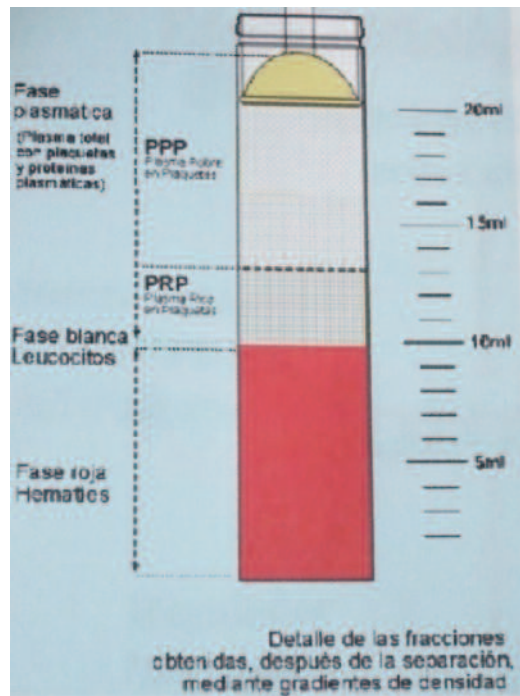
La hipótesis de nuestro método de trabajo en los procesos lesionales agudos o de carácter degenerativo está basado en los trabajos de investigación preclínica y de aplicaciones terapéuticas realizadas desde 1970 y que culminaron en el Instituto de Biotecnología de Vitoria (España) dirigido por el doctor Eduardo Anitua (9 y 10) y la colaboración del traumatólogo Miquel Sánchez (11, 12 y 13) en los cuales se demuestra el carácter regenerativo sobre los tejidos del aparato locomotor a través de los Factores de Crecimiento, que, liberados por los gránulos Alfa de las plaquetas (14 y 15), aceleran la regeneración de los tejidos lesionados mediante un mecanismo que reproduce las etapas fisiológicas iniciales de la reparación tisular mediante la regulación de las funciones celulares como: proliferación (mitosis) y supervivencia, degeneración o muerte programada (apoptosis), migración, comunicación intercelular y diferenciación celular (16, 17, 18, 19, 20 y 21), como sucede, por ejemplo, en una fractura ósea o ruptura tendinosa que toma como punto inicial de la reparación la formación de un hematoma o trombo en el cual se halla una alta concentración plaquetaria. También regulan la producción del colágeno, la síntesis de ácido hialurónico y la síntesis de matriz extracelular influyendo sobre el desarrollo o inhibición de la artrosis (22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 y 29). Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos de 2-3 micrones de tamaño carentes de núcleo derivados de sus células precursoras los megacariocitos (cada megac. produce entre 5.000 a 10.000 plaquetas) con una vida media de entre 8 a 12 días que desarrollan dos funciones: 1ª. hemostática, desencadenando una reacción en cadena al término de la cual el fibrinógeno-disuelto en el plasma, se convierte en fibrina y la segunda función de las plaquetas es actuar como transportador de distintas proteínas (más de 30) constituyentes de los factores de crecimiento (Fig 6) (30). Una vez concentradas por centrifugación a 1800 revoluciones por minuto durante 8 minutos (soportando la sangre entera dentro del tubo una inercia de 450 G), se obtiene una concentración de las mismas superior entre 3 a 5 veces de la fisiológica (30) con lo cual quedaría una cantidad teórica de un millón de plaquetas/ml (31 y 32). A este compuesto lo llamamos Plasma Rico en Plaquetas que- en el tubo con 20 ml. de sangre venosa (Fig7) del centrifugado- lo hallaremos inmediatamente por encima de los eritrocitos (cantidad según hematocrito), entremedio los leucocitos. La porción del plasma rico en plaquetas: unos 3 ml aproximadamente (de los 20 m.l. iniciales) y finalmente el plasma pobre en plaquetas: entre 4 y 6 ml (rico en fibrina y pobre en plaquetas). Toda esta división se obtiene según la densidad y peso molecular de cada fracción.

Figura 6



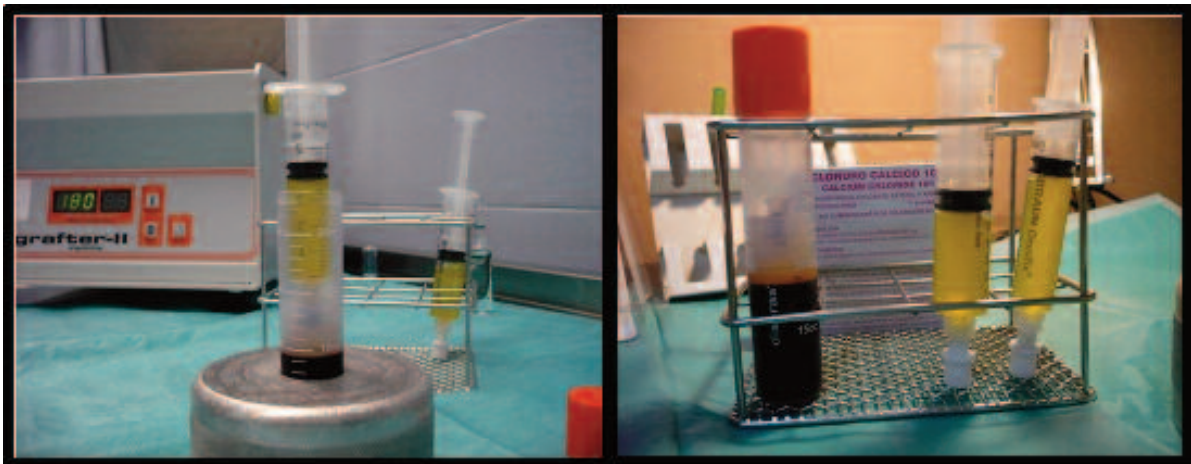
Factores de crecimiento existentes en diferentes tejidos: torrente circulatorio, hígado etc, que en total son 30.

Figura 7



Una vez rescatados estos 2-3 ml de PRP se lo activa con Cloruro Cálculo al 10 % (Fig8) y se produce la liberación de los Factores de Crecimiento por los gránulos alfa (unos 35 a 40) y que constituyen un 15 % del volumen total de las plaquetas.

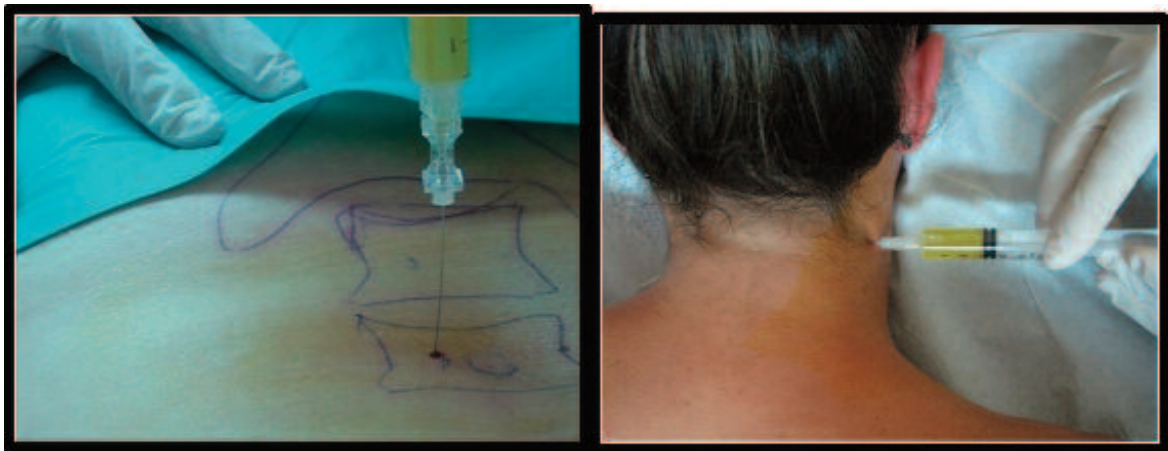
Figura 8



Sistema cerrado de obtención de Plasma Rico en Plaquetas por centrifugación a 1500 revoluciones por minuto, durante 8 minutos y activación del PRP y PPP con cloruro cálcico.

Estos factores de crecimiento estimularán receptores de la membrana celular de las células de los tejidos dañados sin entrar en ellas, provocando reacciones químicas en los neurotransmisores encargados de regular los procesos de reproducción y crecimiento celular favoreciendo la proliferación, migración y diferenciación celular y de esta manera quedará reproducida –lo más fielmente posible- el proceso fisiológico de reparación tisular pero este será absolutamente circunscripto a la zona lesional por nuestra infiltración en una dosis –por mayor concentración-mas importante que la fisiológica a la que agregamos el beneficio de la posibilidad de otra (Fig9) o más aplicaciones en consulta externa, si fuera necesario en casos excepcionales.

Figura 9



Aplicación de PRP O3 en columna lumbar y cervical en consultas externas

3- Técnica Intraoperatoria.

Régimen ambulatorio para el paciente con pre-operatorio de analítica y electrocardiograma. Ayuno de 6 horas ya que si es necesario se realiza sedación por la vía venosa que siempre colocamos. Y se prepara mejor la sangre que extraemos del paciente, libre de sobrecarga lipídica u otros contaminantes para una obtención más pura del plasma rico en plaquetas. Decúbito supino para las cervicales y prono para las lumbares (Fig10) con alza abdominal para compensar lordosis lumbar y-cuando es necesario- quiebre de camilla.

Figura 10



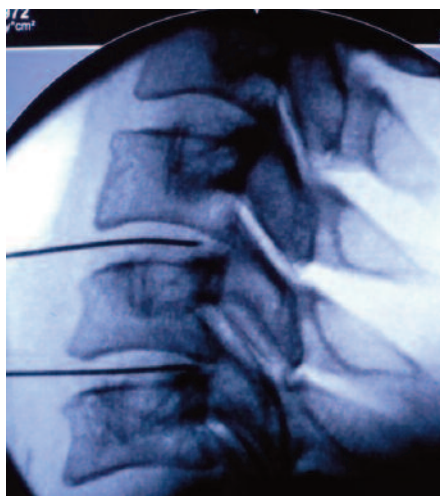
Aplicación de PRP O3 en columna cervical y lumbar en quirófano con control fluoroscópico.

Se extraen 20 ó 40 ml de sangre venosa por una vía diferente de la del anestesista que el enfermero procesará en otro sector del quirófano con guantes estériles y sin tomar contacto NUNCA la muestra de sangre o el plasma con el exterior de tubos, jeringas, palometas o agujas que se utilizan para el procedimiento y que son estrictamente de un solo uso.

Se colocan agujas de 0,7 por 90 ó 100 milímetros para columna lumbar y 0,7 por 60 milímetros para cervical ambas curvadas en sus 10 milímetros distales en “palo de golf” a unos 10-12 grados para poder maniobrar e infiltrar el PPP-O3 en la articulación interfascetaria colocando 1,5 ml aproximadamente en cada articulación.

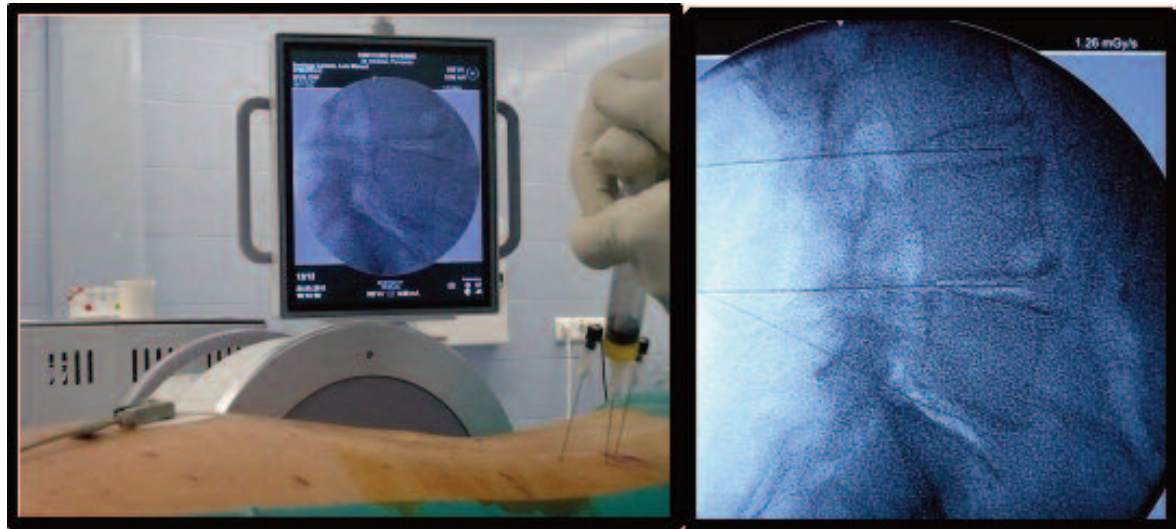
Inmediatamente procedemos a la discólisis donde colocaremos el PRP-O3 en cantidad de 1-1,5 ml en cada disco cervical afectado (Fig11) y 2 ó 3 mililitros en los discos lumbares. (Fig12) En los casos en que tratamos más de un disco el anestesista coloca por vía parenteral 2 gramos de Cefazolina.

Figura 11



Doble discólisis con PRP O3 C4-C5 / C5-C6 en quirófano

Figura 12



Triple discolisis lumbar con PRP O3 en quir

Resultados.

En este reciente estudio preliminar y pendiente aún de un seguimiento a largo plazo se trataron 82 pacientes con la técnica antes descrita y los datos para obtener los resultados de la misma se ha basado en el recuento estadístico tomando el instrumento de evaluación del dolor de mayor difusión que es el cuestionario del dolor de Mc Gill descrito por Melzack en 1975 del cual hemos utilizado su forma abreviada (short-form) : MPQ-SF.

El objetivo más importante de esta evaluación estadística es saber en que medida mejoró el dolor cervical y/o lumbar considerando el mejor grado analgésico sólo cuando el paciente refiere estar “asintomático” pudiendo realizar sus tareas habituales, trabajo y hobbies así como su actividad deportiva habitual.

La primera información estadística nos refiere que se trata de una población donde más del 55 por ciento tiene entre 60 y 90 años y que por lo tanto la patología tanto discal como articular interfascetaria es de tipo degenerativo por la edad.

La segunda está referida al sexo donde se distribuye en forma muy pareja entre varones y mujeres: 58 % en columna lumbar a favor de las mujeres y sin embargo a nivel cervical se compensa con un 57 % a favor de los hombres.

Pero sin lugar a dudas la conclusión más importante está referida al porcentaje de pacientes con remisión total del dolor es decir que manifestaban estar “asintomáticos” a los 6 meses y que llega a un 90 % y aunque es un porcentaje muy alto, un solo año de experiencia, la falta de más casos tratados: 82 casos clínicos y un seguimiento más prolongado, llaman a la calma respecto de cifras pero también se debe recalcar el grado de analgesia que es visible al

inicio pero recién pasadas las semanas es cuando el paciente y el especialista notan mayor seguridad en la marcha (canal estrecho), mayor amplitud de movimiento en todos los casos y finalmente el dolor que va menguando a medida que la función cerebral acepta un nuevo orden sin dolor a partir de los tres meses. (Fig13)

Figura 13

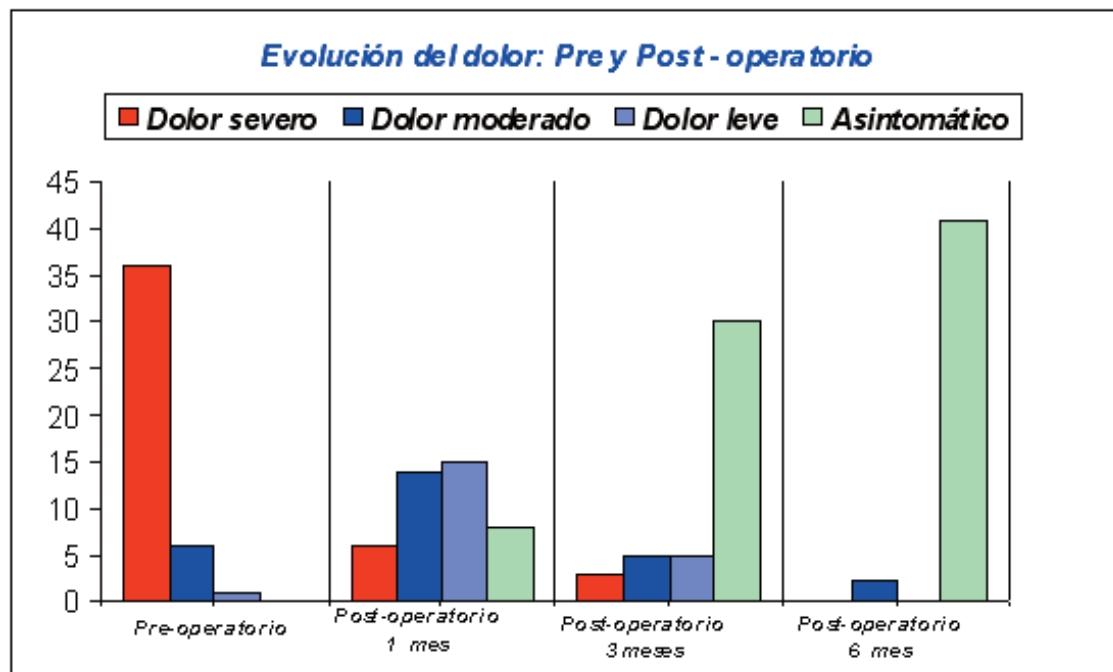


Tabla evaluativa de la disminución de la sintomatología de los pacientes a lo largo de los primeros 6 meses.

También es importante destacar que si bien en varios pacientes que se presentaron a la consulta con un historial de más de 25 años de dolor y a las 24- 48 hs post-tratamiento ya referían alivio importante, la curva de disminución del dolor llega a su máximo conforme nos acercamos a los 6 meses y esto nos hace reflexionar en que estamos trabajando con técnicas y productos regenerativos que a medida que transcurren los primeros meses mejoran la calidad del resultado final y esto desde ya es importante para la información que pueda dar el médico en la consulta respecto de los resultados con esta técnica y a las expectativas del paciente.

Conclusiones.

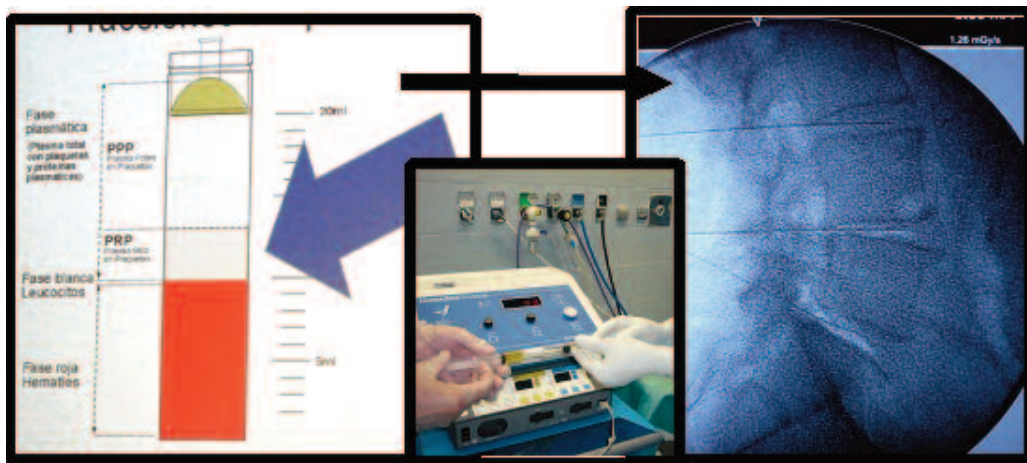
El tratamiento de las patologías discales y degenerativas que afectan a las articulaciones interfascetarias de la columna vertebral representan entre ambas más del 95 % de las afecciones globales de la misma y han sido objeto de infinidad de tratamientos quirúrgicos abiertos y más recientemente mínimamente invasivos para solucionar diferentes problemas patológicos.

Nos hemos valido de una técnica ya aplicada con éxito en muchas patologías a nivel óseo, tendinoso, articular, muscular, ligamentario, epidérmico, ocular, etc. dando excelentes

resultados tanto en la patología aguda: fracturas, rupturas tendinosas y lesiones condrales, como así también en lesiones crónicas, por ejemplo la pseudoartrosis o fracturas inveteradas, y en la patología degenerativa por excelencia: la artrosis tanto para ralentizar su evolución como para mejorar su cuadro clínico de dolor y merma de la movilidad.

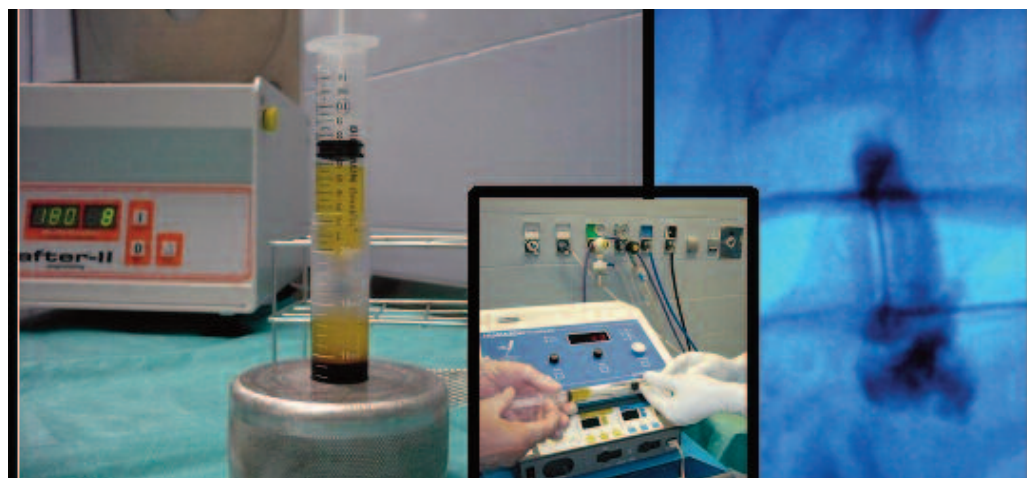
Así el Plasma Rico en Factores de Crecimiento (Fig14) que estimula y acelera la regeneración de los tejidos ha sido aplicado por primera vez, a nivel discal con su fracción Rica y en las articulaciones interfascetarias con su fracción Pobre. (Fig.15), ambas ozonizadas previamente, dando una eficacia de un 90 % de los casos en este estudio preliminar y mostrándose como una técnica: Autóloga-Segura-Eficaz-Económica, con muy buenos resultados analgésicos y, que resulta asequible en la curva de aprendizaje para el médico y satisfactorio para los paciente. Queda pendiente para este grupo de trabajo- y otros que ya lo aplican - en aumentar el número de pacientes tratados y la evaluación del seguimiento de los mismos para determinar la duración de sus efectos.

Figura 14



Por cada 20 ml de sangre venosa obtenemos 3-4 ml de PRP O3 que ozonizamos a 40 mcgr / ml e infiltramos en los discos afectados.

Figura 15



Uso del PPP O3, para tratamiento de la artrosis o sobrecarga interfascetaria en columna

Referencias.

- 1 International Course for Percutaneous Endoscopic Spinal Surgery and Minimal Invasive Technics .Curso anual del Bethania Hospital en Zurich – Suiza desde 1982 hasta la fecha promovido por la Sociedad Internacional Cirugía Espinal Minimamente Invasiva.
- 2 Smith L, Garvin PJ, Jennings RB, Gesler RM. Enzymedissolution of the nucleus pulposus. Nature 1963 ;198 :1311-1312.
- 3 Hijikata S, Yamagishi M, Nakayama T, Omori K. Percutaneous discectomy :a new treatment method for lumbar disc herniation. J Toden Hosp..1975 ; 39 : 5 – 13.
- 4 Shealy CN. Percutaneous radiofrequency denervation of spinal facets. An alternative approach to treatment of chronic back pain and sciatica. J Neuros. 1975 ; 43: 448 – 451.
- 5 Fabris G, Lavaroni A, Leonardi M : Discography. Edición del centauro 1991.
- 6 A. Alexandre ,et al :Intradiscal Injection of O2-O3 to treat disc herniations.
- 7 Adriana Schwartz, Gregorio Martínez-Sánchez, Lamberto Re: Factores de crecimiento derivados de plaquetas y sus aplicaciones en medicina regenerativa. Potencialidades del uso del ozono como activador. Revista Española de Ozonoterapia Vol 1 No.1 2011 :54-73
- 8 Valacchi G, Bocci V :Studies on the biological effects of ozone :10. Release of factors from ozonated human platelets. Mediators Inflamm. 1999, 8 pag, 205-9.
- 9 Factores de Crecimiento plasmático. Una revolución terapéutica: Ideas y Trabajos Odontostomatológicos 2001: 2(2): 90-94
- 10 Pasmatische Wachstums-factoresn-eine therapeutische Revolution. BDIZ Kinkret 2002, 2: 46-15
- 11 Anitua E, andía. Un Nuevo enfoque en la regeneración ósea. Ed. Eduardo Anitua, Puesta la Día Publicaciones 2000
- 12 Sánchez M Azofra, Anitua E, Andía I, Padilla S, Mújica I. Use of autologous plasma rich in growth factors in the treatment of a large, non-traumatic avulsion of articular cartilage a case report. Med Sci Sport Exer, 2002
- 13 Sanchez M. Azofra J, Anitua E, Andía I, Padilla S, Mujika I, Enhanced Achilles tendon healing with autologous plasma rich in growth factors Br J Sports Med 2003.
- 14 Re L, Martínez – Sanchez G, Perez-Davison G, Sirito M Role of Ozono/Oxygen in Fibroblast Growth Factor Activation. Discovering the Facts. International Journal of Ozone Therapy 2010, 9:55:8
- 15 Bennett NT, Schutlz Gs Growth Factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. Am J Surg 1993, 165 (6): 728-7373
- 16 Bennett NT, Schutlz Gs Growth Factors and wound healing Par II Role in normal and chronic wound healing Am J Sug 1993, 166 (1): 74-81
- 17 Anitua e et al. Plasma rich in growth factors, preliminary results of use in the preparation of sites for implants Ing J. Oral Maxillofac. Implants 1999 14: 529-535

- 18 Anitua et al, Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration, *Journal of Thrombosis Haemostasis* 91: 5-15, 2003
- 19 Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Salduendo M, de la Fuente M, Azofra J, Andria I, Reciprocal actions of platelet-secreted TGF-B1 on the production of VEGF and HGF by human tendon cells. *Plastic REconstructo Surg*, 2007, 119-959-959
- 20 Borzini et al, Tissue regeneration and in loco administration of platelets derivates, Clinical autcomes heterogeneous products, and heterogeneity of effect or mechanisms, *Transfusion*, 2005, 45: 1759-1767
- 21 Anitua E, Sanchez M. Nurden AT, Zalduendo Ma, de la Fuente M, Azofra J. Andia I. Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor producion by synovial fboblasts from arthritic patient, *Rheumatology* 2007, 46: 1769-1772
- 22 Arthrex ACP double Syringe system Arthrex biosystem Catalogo Instrumente GmbH Augustinus str 11c 50226. Frechen, Germany.
- 23 Cabot J et al Tecnica combinada de factores de crecimiento y ozonoterapia en la artrosis de rodilla. Primer congreso de AEPROMO. Nuevos horizontes en ozonoterapia, Pontevedra, 5 de junio 2009.
- 24 Orozco Delcios L. et al Artrosis y lesiones del cartílago articular tratamientos actuales y perspectivas de nuevas terapias. Extractos de los capitulos redactados para el libro "Fisioterapia del Aparato Locomotor" de E. Vilar y S. Sureda. Ed MacGraw-Hill Interamericana 2005
- 25 Radice F et al. Uso de concentrado autologo rico en factores de crecimiento en la reconstrucción del ICA, *Revista Argentina de Artroscopia* 15:31-40, 2008
- 26 Richter et al. Alternative und visionene zur Verbesserung der Knorpelregeneration. *Trauma Berufskrankh* 4:100-103, 2002
- 27 Sanchez M Et al Aplicación de Plasma Autologo rico en factores de crecimiento en cirugía artroscopica. *Cuadernos de artroscopia* 10: 12-9. 2003
- 28 Sánchez M Azofra J, Anitua E, Andia I, Padilla S, Santisteban J, Mújica I, Plasma Rich in Growth Factors to treta an articular cartilage avulsion, a case report *Med Sci Sports Exer* 2003, 35, 1648-1652
- 29 Sanchez Met al. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatement of the knee OA A retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* 2008-26-910-13.
- 30 Metha s. Watson JT Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications. *J Orthop Trauma* 2008, Jul: 22 (6): 432-8
- 31 Kevy SV, Jacobson MS Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel. *J. Extra Corpor Techno.* 2004 Mar, 36 (1): 28-35
- 32 Marx RE, Platelet-rich plasma: evidence to support its use *J Oral Maxillofac Surg* 2004 Apr 62 (4): 489-96.

artículo original

Efectos del aceite ozonizado en la Conjuntivitis Hemorrágica Epidémica

Dra. Mirta Copello Noblet

Directora Centro Nacional de Referencia de Retinosis Pigmentaria.
Jefe de servicio oftalmología. Hosp. Salvador Allende. Habana, CUBA

••**Dra. Silvia Menéndez Cepero**

Jefa Sección Ozonoterapia Centro ProDanza. Habana, CUBA

•••**Dra. Adriana Schwartz Tapia**

Presidenta de AEPROMO. Dir. Clínica Fiorela, España

Palabras clave

ozono,
conjuntivitis hemorrágica
epidémica,
conjuntiva,
Oleozon,
aceites ozonizados

Resumen

La Conjuntivitis Hemorrágica Epidémica (CHE) es una inflamación conjuntival de etiología viral, autolimitada que afecta a todas las edades y cursa de forma epidémica. Sus síntomas fundamentales son sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, fotosensibilidad, malestar general y dolor. Sus signos críticos son hemorragias subconjuntivales, reacción folicular y adenopatías pre auriculares. También se observa secreción serosa, quémosis, queratitis superficial punteada y ptosis palpebral. Teniendo en cuenta el poder germicida de amplio espectro del OLEOZON (aceite de girasol ozonizado), así como su cierto carácter antiinflamatorio, el objetivo de este trabajo fue evaluar la efectividad de este medicamento en su forma de colirio para el tratamiento de la CHE. En el Hospital Docente "Dr Salvador Allende" fueron atendidos 20 pacientes con CHE en Octubre del 2009. De ellos 12 recibieron tratamiento con OLEOZON colirio (1 gota dos veces al día) y 8 conformaron el grupo control los cuales recibieron tratamiento convencional (fomentos fríos, antiinflamatorios no esteroideos, yodoxuridina en colirio ó interferón alfa-2b recombinante). Todos los pacientes tratados con OLEOZON tuvieron una rápida evolución hacia la curación. A las 72 h mostraban signos de gran mejoría y a la semana estaban totalmente curados. Ninguno de los pacientes presentó complicaciones. En el grupo control la evolución fue más prolongada, fundamentalmente en los pacientes que presentaron complicaciones (3 con queratitis). El tratamiento de la CHE con OLEOZON colirio brinda resultados muy positivos en esta patología

Clinical experience in the treatment of Epidemic Hemorrhagic Conjunctivitis with OLEOZON collyrium

Keywords

ozone,
Epidemic Hemorrhagic
Conjunctivitis,
conjunctiva,
OLEOZON, ozonized oils

Abstract

Epidemic Hemorrhagic Conjunctivitis (EHC) is a self-limited, conjunctiva inflammation of viral etiology which affects all ages and takes place in epidemic form. Its main symptoms are sensation of foreign bodies, lacrimation, photosensitivity, general discomfort and pain. Its critical signs are subconjunctival hemorrhages, follicular reaction and pre-auricular adenopathy. Also, serous secretion, chemosis, superficial punctate keratitis and palpebral ptosis are observed. Taking into account the broad spectrum germicide power of OLEOZON (ozonized sunflower oil), as well as its degree of anti-inflammatory character, the aim of this study was to evaluate the effectiveness of this medication in its collyrium form for the treatment of EHC. In "Dr. Salvador Allende" Clinical Hospital, 20 patients were treated with EHC in October, 2009. Twelve of them received treatment with OLEOZON collyrium (one drop twice per day) and 8, making up the control group, received conventional treatment (cold compresses, non steroidal antiinflammatory drugs, yodoxuridine in collyrium or recombinant alfa-2b interferon). All patients treated with OLEOZON underwent a fast evolution toward recovery. In 72 h, they showed signs of great improvement and in 1 week they were totally cured. No patients presented complications. In the control group the evolution was more prolonged, mainly in patients showing complications (3 with keratitis). Treatment of EHC with OLEOZON collyrium provides with very positive results in this disease.

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Mirta Copello Noblet, Silvia Menéndez, Adriana Schwartz Tapia (2012). Efectos del aceite ozonizado en la Conjuntivitis Hemorrágica Epidémica. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 2, nº 1, pp. 107-120.

Introducción.

La Conjuntivitis Hemorrágica Epidémica es una enfermedad viral, infecciosa muy contagiosa, que presenta frecuentes brotes epidémicos con rápida diseminación entre los colectivos, con períodos cortos de incubación y con evolución aproximada de 10 días.

Se reporta su aparición en 1969 en países como Ghana (con el nombre de Apolo 11), en la India, Inglaterra y países asiáticos. En el hemisferio occidental se presentó por vez primera en 1981, y en Cuba en ese mismo año siendo en esta ocasión el Enterovirus 70 el causante.

Los virus Enterovirus 70 y Coxsackies A-24 son los responsables de millones de casos ocurridos en estos últimos 20 años. El Coxsackies A24 produce un cuadro clínico de moderado a severo, presentando hemorragia subconjuntival solo el 6%. Presenta una recuperación completa de 1 a 2 semanas, teniendo como complicación mas frecuente una sobre infección por bacterias siendo el *Staphylococcus aureus* como agente más implicado.

En el Enterovirus 70 el cuadro clínico es más aparatoso, apareciendo la hemorragia subconjuntival en el 28 al 100% de los casos. La complicación que más frecuente se presenta en estos pacientes es la Queratitis subepitelial transitoria por invasión del virus a la córnea, cuya recuperación puede ser de 10 días hasta semanas con un tratamiento enérgico adecuado para combatir esta complicación.

El cuadro clínico de la conjuntivitis hemorrágica epidémica se caracteriza por edema parpebral, secreciones serosas o mucoides, ocasionalmente sanguinolentas, hemorragia subconjuntival que inicialmente pueden ser petequias confluyendo posteriormente y tomando disposición en forma de sábanas. También pueden presentarse ocasionalmente adenopatías preauriculares.

Entre los síntomas presentes están: sensación de arenilla, visión borrosa, dolor ocular y fotofobia y como síntomas generales puede acompañarse de fiebre, malestar general, mialgias y síntomas respiratorios.

Los aceites de origen vegetal se han convertido en vehículos adecuados para la terapéutica con ozono. En este sentido el más comúnmente utilizado es el aceite de oliva. El carácter germicida del aceite de oliva ozonizado fue comprobado utilizando *Staphylococcus aureus*⁴ como modelo experimental obteniéndose, después de aproximadamente 13 horas, un 99 % de muerte del microorganismo. Como control se escogió el aceite de oliva no ozonizado y se pudo observar crecimiento significativo en este grupo.

Existen otros estudios microbiológicos y químicos sobre el aceite de oliva ozonizado,^{5,6} así como experiencia en aplicaciones clínicas del mismo en el tratamiento de la vulvovaginitis, impétigo, sinusitis agudas y crónicas, forunculosis, queratosis senil; y en la Medicina Veterinaria por su acción bacteriana, fungicida y virucida.^{7,8}

Al ozonizar los aceites vegetales, se obtiene una serie de compuestos químicos (ácidos, aldehídos, ozónidos y peróxidos) los cuales poseen un carácter germicida haciéndolo útil para el tratamiento de heridas infectadas, fístulas y otros procesos sépticos locales. Además, estos

peróxidos desempeñan varias funciones en el organismo que incluyen:9 estimulación de varios sistemas enzimáticos de óxido-reducción, por lo que influyen positivamente sobre el transporte de oxígeno a los tejidos y en la cadena respiratoria mitocondrial; bloqueo de los receptores virales y muerte de células infectadas por virus, así como un efecto sinérgico de reforzamiento de la capacidad fagocitaria.

En el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) se realizó un estudio sobre la sustitución del aceite de oliva por el aceite de girasol. Ambos aceites ozonizados fueron evaluados por su poder microbicida, utilizando como modelo experimental, el crecimiento de la especie de levadura *Cándida tropicalis*. Se emplearon como controles los aceites sin ozonizar. Los resultados mostraron la factibilidad del empleo del aceite de girasol con ventajas económicas sobre el aceite de oliva. Además se comprobó que los aceites sin ozonizar no producían inhibición del crecimiento de esta levadura.10

El aceite de girasol ozonizado (OLEOZON) es un líquido oleoso, algo viscoso, de color amarillo claro y de olor característico, de aspecto lechoso, libre de materiales sólidos. Es una mezcla compleja, fundamentalmente formada por triglicéridos insaturados, triglicéridos modificados con funciones ácidas y aldehídos, hidroperóxidos, ozónidos y agua en emulsión. Además de sus ventajas económicas ha pasado satisfactoriamente pruebas preclínicas de irritabilidad dérmica y oftálmica, estudios de toxicidad aguda, ensayos de mutagenicidad y teratogenicidad,11,12 los cuales garantizan la inocuidad del mismo. También se realizaron estudios in vitro que demostraron la acción antibacteriana del OLEOZON.13

Desde fines de 1986, se vienen realizando diferentes investigaciones sobre las posibilidades terapéuticas del OLEOZON en diversas enfermedades.14-25

El OLEOZON tópico está registrado en Cuba para el tratamiento de la epidermofitosis y el impétigo26,27 y el OLEOZON oral para la giardiasis.28

Teniendo en cuenta el carácter germicida de los aceites vegetales ozonizados, el objetivo general de este estudio fue evaluar la efectividad del OLEOZON colirio en el tratamiento de la conjuntivitis epidémica y como objetivos específicos los siguientes:

1. Identificar la respuesta al tratamiento de los pacientes tratados con OLEOZON colirio y con tratamiento convencional.
2. Identificar características clínicas basales y evolutivas de los pacientes tratados con OLEOZON colirio y con tratamiento convencional.
3. Evaluar los posibles efectos adversos con la aplicación de ambos tratamientos...

Pacientes y Método.

Se realizó un estudio epidemiológico, observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo en el Centro Oftalmológico Dr. Salvador Allende, La Habana, Cuba, cuyo universo estuvo conformado por la totalidad de los pacientes que acudieron al mismo con diagnóstico confirmado de conjuntivitis hemorrágica epidémica en el período entre septiembre y octubre

de 2009. Se seleccionó una muestra aleatorizada de los primeros 20 de estos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes entre 18 y 59 años.
2. Pacientes que en el momento del examen inicial no tenían complicaciones del segmento anterior.
3. Aceptación de participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con otra enfermedad ocular o sistémica, aguda o crónica.
2. Pacientes con el antecedente de ingestión de drogas antiagregante plaquetaria en a semana anterior a la inclusión.
3. Pacientes con más de 24 horas de instalada la enfermedad.

La muestra se conformó de la siguiente manera:

Doce pacientes con tratamiento de OLEOZON colirio y fomentos frescos y 8 pacientes con tratamiento convencional (fomentos frescos de suero fisiológico, Yodoxuridina, Tropicamida, Antiinflamatorio no esteroideo cada 8 horas, Interferón Alfa 2B recombinante una gota cada 8 horas.

Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos de acuerdo a una tabla de números aleatorios, mediante un programa computarizado.

Primer grupo: incluyó 12 pacientes que fueron tratados con 2 gotas oculares de OLEOZON, una vez por día, la que se aplicaba por los investigadores, durante 7 días.

Segundo grupo: Incluyó 8 pacientes que fueron tratados con el tratamiento convencional de esta enfermedad, con base en el empleo local de interferón recombinante y sistémico y además antiinflamatorios sistémicos no esteroideos durante 7 días.

Se tomaron medidas generales como aislamiento del paciente, medidas higiénicas sanitarias y tratamiento sintomático. Se llenaron los documentos de Consentimiento Informado en conformidad al tratamiento y el de enfermedad de Declaración Obligatoria.

Ambos grupos tuvieron seguimiento clínico diario hasta la remisión completa de la enfermedad, con el objetivo de identificar reacciones adversas al tratamiento indicado. Los pacientes tuvieron un seguimiento total de 10 días. Diariamente se le realizaban examen biomicroscópico con lámpara de hendidura para el examen de segmento anterior.

El estudio se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones recogidas en la Declaración de Helsinki (1964), en la revisión adoptada por la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia (octubre de 2000). En todos los casos incluidos en la serie se obtuvo previamente el consentimiento informado de cada paciente.

Criterios de Evaluación

Nos basamos en cuatro síntomas y un signo los cuales son: edema parpebral, hemorragia subconjuntival, secreciones, adenopatía preauricular y sensación de arenilla.

Edema parpebral:	5 mm
(Altura de la hendidura interparpebral)	7mm
	10 mm

Hemorragia subconjuntival:	Conjuntiva bulbar afectada totalmente
(afectación)	Conjuntiva bulbar superior
	Conjuntiva perilímbica

Secreciones:	Mucoserosas
	Lagrimeo
	Ausente

Adenopatía preauricular:	Presente y dolorosa
	Presente e indolora
	Ausente

Sensación de arenilla:	Intensa
	Moderada
	Ausente

Criterios de mejoría a las 72 horas y a los 7 días

Significativos:
Edema parpebral: Mejoría significativa: de 7 a 10 mm
Hemorragia subconjuntival : Perilímbica
Secreciones: Ausente
Adenopatía preauricular: Ausente
Sensación de arenilla: Ausente

Bueno:

Edema Parpebral: de 4 a 6mm

Hemorragia subconjuntival : Conjuntiva bulbar superior Secreciones: Lagrimeo

Adenopatía preauricular: Presente e indolora

Sensación de arenilla: Moderada

Regular:

Edema Parpebral: de 1 a 3mm

Hemorragia subconjuntival : Presencia de inyección ciliar

Secreciones: Mucoides

Adenopatía preauricular: Presente e indolora

Sensación de arenilla: Moderada

Malo:

Edema Parpebral: de 1 a 3mm

Presencia de inyección ciliar

Secreciones: seromucoides

Adenopatía preauricular: Presente y dolorosa

Sensación de arenilla: Moderada

Dolor intenso

Resultados.

Distribución de pacientes según características basales y grupos de estudio.

Característica	GTO (n=12)	GTC (n=8)
Edad (años)/rango		
Media/rango	37/28-47	38/28-51
Sexo		
Femenino n (%)	8 (66,66)	5 (62,5)
Características raciales n (%)		
Piel blanca	3 (25,0)	2 (25,0)
Piel no blanca	9 (75,0)	6 (75,0)

GTO, grupo de tratamiento con OLEOZON colirio; GTC, grupo de tratamiento convencional.

Las variables sociodemográficas edad, sexo y características raciales eran muy similares en ambos grupos.

Distribución de pacientes según características clínicas basales de la enfermedad y grupos de estudio.

Característica n (%)	GTO (n=12)	GTC (n=8)
Dolor	8 (66,7)	4 (50,0)
Sensación de arenilla	12 (100,0)	8 (100,0)
Hiperemia conjuntival	12 (100,0)	8 (100,0)
Secreción conjuntival	12 (100,0)	8 (100,0)
Edema parpebral	12 (100,0)	8 (100,0)
Fotofobia	2 (16,7)	3 (37,5)
Adenopatía preauricular	8 (66,7)	5 (62,5)
Hemorragia subconjuntival	12 (100,0)	8 (100,0)
Reacción folicular	9 (75,0)	4 (50,0)

GTO, grupo de tratamiento con OLEOZON; GTC, grupo de tratamiento convencional.

Las características clínicas basales de ambos grupos eran similares, con valores discretamente superiores en el grupo de tratamiento con OLEOZON colirio, a excepción de la fotofobia.

Distribución de pacientes según valoración clínica a las 72 horas y grupos de estudio

Característica n (%)	GTO (n=12)	GTC (n=8)
Dolor	0	3 (37,5)
Sensación de arenilla	2 (16,7)	4 (50,00)
Hiperemia conjuntival	1 (8,3)	3 (37,5)
Secreción conjuntival	0	3 (37,50)
Edema parpebral	2 (16,7)	4 (50,0)
Fotofobia	0	2 (25,0)
Adenopatía preauricular	0	4 (50,0)
Hemorragia subconjuntival	8 (6,6)	6 (7,5)
Reacción folicular	0	2 (25,0)

GTO, grupo de tratamiento con OLEOZON colirio; GTC, grupo de tratamiento convencional.

La valoración clínica a las 72 horas de tratamiento en ambos grupos arrojó los siguientes resultados. En general, la evolución de todos los síntomas y signos de ambos grupos fueron muy satisfactorio, siendo más rápida en los casos tratados con OLEOZON, observando teniendo en cuenta los criterios de mejor como lo más llamativo la desaparición o mejoría de la sensación de arenilla (100/16,7%), de la secreción conjuntival (100/0%), la hemorragia conjuntival (100,0/6,6%) y edema parpebral de (100/ 16,7%).

Distribución de pacientes según valoración clínica y grupos de estudio a los 7 días.

Característica n (%)	GTO (n=12)	GTC (n=8)
Dolor	0	3 (37,5)
Sensación de arenilla	0	4 (50,00)
Hiperemia conjuntival	0	3 (37,50)
Secreción conjuntival	0	3 (37,50)
Edema palpebral	0	4 (50,00)
Fotofobia	0	3 (37,50)
Adenopatía preauricular	0	4 (50,00)
Hemorragia subconjuntival	2 (16,66)	3 (37,5)
Reacción folicular	0	0

GTO, grupo de tratamiento con OLEOZON colirio; GTC, grupo de tratamiento convencional

Finalmente se realiza la valoración clínica a los 7 días de tratamiento en ambos grupos. En general, la evolución de todos los síntomas y signos fue más rápida en los casos tratados con OLEOZON colirio. Con respecto a la hemorragia subconjuntival no existieron diferencias significativas pues como conocemos la desaparición total de la misma toma un tiempo discretamente prolongado de (10 a 15 días).

Distribución de pacientes según respuesta al tratamiento y grupos de estudio.

Respuesta n (%)	GTO(n=12)		GTC (n=8)	
	72 h	7 días	72 h	7 días
Significativa	10 (83,33)	2 (16,66)	-	-
Buena	2 (16,66)	-	-	6 (62,5)
Regular	-	-	-	3 (37,5)
Mala	-	-	-	-

GTO, grupo de tratamiento con OLEOZON; GTC, grupo de tratamiento convencional

La respuesta terapéutica fue más rápida en el grupo de tratamiento con OLEOZON colirio (83,33%). Alas 72 horas de iniciado el tratamiento, ningún caso se consideró con evaluación regular ó mala, teniendo una recuperación efectiva sin complicaciones a los 4 días. En el grupo control 5 pacientes tuvieron una respuesta buena al tratamiento a los 5 días y 3 pacientes respuesta regular debido a una queratitis subepitelial transitoria como complicación cuya evolución se prolongó 7 días más.

Efectos adversos.

Se consideró el escozor cuando se aplicaban ambos tratamientos, siendo este más acentuado cuando se utilizaba el aceite ozonizado.

Lo anterior se debe a que el pH de los colirios es cercanos al pH lagrimal (7,45), mientras que el del aceite ozonizado es ~5. También debido a su carácter oleoso permanece más en contacto con la superficie ocular inflamada.

Visión borrosa aproximadamente una hora en aquellos pacientes tratados con Oleozon debido a la presencia de la película oleosa en la superficie corneal.

Mecanismos de acción germicida.

El OLEOZON puede atacar grupos sulfhídricos de hongos y bacterias. Estos grupos sulfhídricos se encuentran unidos a proteínas, los cuales cuando son atacados por los productos del OLEOZON se oxidan, dañándose la estructura de la proteína ocurriendo su posterior degradación. Si esta proteína se encuentra unida al ADN del agente biológico (bacteria, hongo o virus), este sufre daño, el cual puede ser irreversible. Además, si esta proteína es una enzima vital del germen (hongo, bacteria o virus) se afecta el ciclo de vida del agente biológico y su crecimiento, quedando inhibido o muerto.²⁸⁻³⁵

Por otra parte, se conoce que el OLEOZON provoca toxicidad sobre el agente biológico, oxidando componentes de membrana, modificando la estructura molecular del receptor por lo que no puede reconocer a la célula a la cual va a parasitar. Ha sido ampliamente publicado que en caso de los virus, que los productos del OLEOZON (ácidos, aldehídos, hidroperóxido, ozónidos) atacan a la N-acetil glicosamida, molécula por la cual varios virus se anclan a la célula, por lo que el virus no puede anclarse a la célula y la inhibe.²⁸⁻³⁵

De forma general los aceites vegetales ozonizados tienen efectos in vitro ya estudiados y publicados que aportan un posible mecanismo germicida directo, sobre agentes biológico (hongos, virus, bacterias) estos son:³⁶⁻³⁸

- 1-Oxidación directa de biomoléculas presentes en membranas, capsida, etc.
- 2-Degradación del ADN (bacteriano, fúngico y posiblemente viral).
- 3-Ataque directo a grupos sulfhídricos presentes en proteínas de membranas, asociadas al ADN, o formadoras de canales de sodio y/o potasio.
- 4- Los compuestos presentes en los aceites ozonizados provocan un ambiente de estrés oxidativas para los agentes biológicos (virus, bacterias, protozoo, hongos). Dicho ambiente no es soportado por estos agentes ya que los mismos no cuentan con una capacidad antioxidante, por lo que se inhiben deteniéndose su crecimiento y a veces mueren.

Conclusiones.

Debido al gran carácter germicida del OLEOZON colirio se logró una evolución más rápida hacia la curación en los pacientes aquejados de la conjuntivitis Hemorrágica Epidémica comparado con el Grupo control.

Centro de Estudio de Investigaciones y Evaluaciones Biológicas (CEIEB)
Instituto de Farmacia y Alimentos
Universidad de La Habana
Laboratorios LIORAD
Ave. 23-#-21425 e/ 214 y 222, La Coronela, La Lisa.
C.P. 13600, Ciudad Habana, Cuba.
E-mail: gaston@icieb.sld.cu



Revisado por: Msc. Jacqueline Dranquet Vaillant
Jefe de Aseguramiento de la Calidad
(Nombre, Firma)

Fecha: 05/05/2006

Página 6 de 12

Informe de Resultados del Protocolo N.º 06/89

Conclusiones

El estudio de la Irritabilidad Oftálmica del OLEOZON® Tópico procedente del Centro de Investigaciones del Ozono cumple con los requerimientos establecidos en el Plan de Garantía de la Calidad del CEIEB.

Fecha de emisión: 05/05/2006


MSc. Jacqueline Dranquet Vaillant
Jefe de la Unidad de Garantía de la Calidad
CEIEB-IFAL-UH

Referencias.

1. Interferón y Biotecnología Vol. 1, No. 3, 23-28 (1984)
2. Control de Enfermedades Transmisibles en el Hombre, Publicación Científica de OPS No. 538, 15ª edición 1992
3. Mandell, Douglas and Bennetts. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fourth Edition. Churchill Livingstone, New York, 1995
4. Washüttl J.; Viebahn, R.: Ozonizierter Olivenöl zusammensetzung und desinfizierende Wirksamkeit. OzoNachrichten, 1, 25, 1982.
5. Streichsbier, F. et al.: Mikrobiologische Untersuchungen an ozonisiertem Olivenöl. Fette Seifen Anstrichmittel, 84 Jhrg. Nr 8, 304-308, 1982.
6. Rainbauer H. et al.: Chemische Untersuchungen an ozonisertem Olivenöl. Fette Seifen Anstrichmittel, 84 Jhrg. Nr.5, 188-191, 1982.
7. Schulz S.: Ozonisiertes Olivenöl. Experimentelle Ergebnisse bei der Wundheilung. OzoNachrichten 1, Heft 2, 1982.
8. Shonbauer M. et al.: Ozono in der Behandlung rezidivierender Soorkepliden. OzoNachrichten 3, Heft 2, 1984.
9. Viebahn R.: The biochemical processes underlying ozone therapy. OzoNachrichten 4, Heft, 1985.
10. Contreras R., Gómez M., Menéndez S. y otros: Efecto de la sustitución del aceite de oliva por el aceite de girasol, sobre la actividad antimicrobiana del aceite ozonizado. Memorias de la Primera Conferencia Nacional de aplicaciones del Ozono. CNIC, 9 y 10 de Diciembre, 1988. Revista CNIC. Ciencias Químicas. Vol. 20, 1-2-3, Enero-Diciembre, 1989.
11. Fernández Y., Menéndez S., Gómez M.: Evaluación mutagénica del aceite ozonizado administrado intragastricamente. Memorias de la Primera Conferencia Nacional de Aplicaciones del Ozono. CNIC 9 y 10 de Diciembre, 1988. Revista CNIC. Ciencias Biológicas. Vol 20, 1-2-3, p.14-16, Enero-Diciembre, 1989.
12. Rodríguez, M.D., Menéndez, S., Gómez, M. y otros.: Estudio teratogénico del aceite ozonizado. Primer Congreso Iberoamericano de Aplicaciones del Ozono. CNIC-CIMEQ, C. Habana, p. 11, Nov. 1990.
13. Novoa M. del C., Menéndez S., Gómez M.: Estudio in vitro de la acción antibacteriana del aceite de girasol ozonizado. Primer Congreso Iberoamericano de Aplicaciones del Ozono. CNIC-CIMEQ, C. Habana, p. 19, Nov. 1990.
14. De las Cagigas T., Menéndez S. y otros: El aceite ozonizado en las infecciones de la piel y su aplicación en el consultorio del médico de la familia. Memorias de la I Conferencia Nacional de Aplicaciones del Ozono. CNIC 9 y 10 de Diciembre, 1988. Revista CNIC, Ciencias Biológicas. Vol 20, 1-2-3 p.81 Enero-Diciembre, 1989.
15. Grillo R., Falcón L., Menéndez S. y otros: Tratamiento del Herpes Simple Genital con aceite ozonizado. Estudio preliminar. Primer Congreso Iberoamericano de Aplicaciones del Ozono. CNIC-CIMEQ, C. Habana, p. 24, Nov. 1990.

16. Morris G., Menéndez S. y otros: Tratamiento con ozono en ginecología. Primer Congreso Iberoamericano de Aplicaciones del ozono. CNIC-CIMEQ, C. Habana, p. 24, Nov. 1990.
17. De las Cagigas T., Menéndez S. y otros: El aceite ozonizado y su eficacia en la Epidermofitosis. Memorias del Primer Congreso Iberoamericano de Aplicaciones del Ozono. CNIC-CIMEQ, C. Habana, p. 21, Nov. 1990.
18. Falcón L., Grillo R., Lorenzo W., Gómez M., Menéndez S, Moya S. Tratamiento de la epidermofitosis con aceite ozonizado tópico. Memorias del Primer Congreso Iberoamericano de Aplicaciones del Ozono. CNIC-CIMEQ, C. Habana, p. 21, Nov. 1990.
19. Krivatkin S.L., Gromov A.L., Krivatkina E.V. Ozonotherapy in out - patient dermatological practice. Proceedings of the 12 TH Ozone World Congress (Lille, France). Vol 3: Ozone in Medicine, p.157, May 1995.
20. Mena L, Menéndez S, Omechevarría E. Efectos del ozono en el tratamiento de la gingivoestomatitis herpética aguda. Revista Cubana Estomatol 1994;31:14-19.
21. Cruz O, Menéndez S, Martínez ME, Clavera T. Aplicación del aceite ozonizado en el tratamiento de la alveolitis. Rev Cubana Estomatol 1997;34(1):21-24.
22. Zamora Z, González R, Guanche D, Merino N, Hernández F, Menéndez S, et al. Antioxidant mechanism is involved in the gastroprotective effects of ozonized sunflower oil in ethanol-induced ulcers in rats. Mediat Inflamm 2007. Published on line 2007, doi:10.1155/2007/65873.
23. Zamora Z, González R, Guanche D, Merino N, Menéndez S, Hernández F et al. Ozonized sunflower oil reduces oxidative damage induced by indomethacin in rat gastric mucosa. Inflamm Res 2008;57(1):39-43.
24. Camps AM, Claro JN, Cuesta A. Aplicación tópica del OLEOZON como alternativa de tratamiento en lesiones causadas por fricción en caballos de tiro; considerando algunos indicadores hematológicos. REDVET 2006;VII(12). <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n121206.html>.
25. Zamora Z, Pérez E, Moleiro J. OLEOZON® como tratamiento de la dermatomicosis del conejo. REDVET 2007;VIII(3). <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n030704.html>.
26. Menéndez S., Falcón L., Simón D.R. and Landa N. Ozonized sunflower oil in the treatment of tinea pedis, Mycoses, 45:329-332 (2002).
27. Menéndez S, Fernández M, Amoroto M, Uranga R, Acuña P, Benítez JE et al. Eficacia y seguridad del OLEOZON® tópico en el tratamiento de pacientes con impétigo. Rev Panamericana de Infectología, 2007; 9(2):23-29.
28. Amoroto M, Fernández M, González ME, Escobedo A, Palomino A, Acosta M. Eficacia del aceite ozonizado (OLEOZON®) en el tratamiento de la giardiasis. Ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto y controlado. Rev. Cubana de Farmacia, 2002;36(2):173-175.
29. Martínez G, Hernández R, Díaz M. Determinación de Hidroperóxidos en Aceite de Girasol Ozonizado. Rev Grasas y Aceites 2005;56(2):148-153.
30. Martínez G, Ledea O, Díaz M. Measurement of Peroxidic Species in Ozonized Sunflower Oil Rev Ozone Science & Engineering 2006;28:1-5.

31. Lezcano I, Moleiro J, Gómez M. Actividad in vitro del OLEOZON® frente a agentes etiológicos de infecciones en la piel. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* 1998;29:209-212.
32. Ledea O, González M, Hernández C, López A, Moleiro J, Rosado A. Validación de un método espectrofotométrico para la determinación del contenido de aldehídos en el aceite de girasol ozonizado OLEOZON®. *Revista CENIC Ciencias Químicas* 2005;36(3):149-155.
33. Díaz M, Gavin J, Ledea O, Hernández F, Alaiz M, Garcés R. Spectroscopic characterization of ozonated sunflower oil. *Rev Ozone Science & Engineering* 2005;27(3):247-253.
34. Díaz M, Hernández F, Álvarez I, Vélez H, Ledea O, Moleiro J. La Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear Protónica en el seguimiento de la reacción del ozono con los ácidos grasos insaturados. *Revista CENIC Ciencias Químicas* 1998;29:89-95.
35. Sechi LA, Lezcano I, Núñez N, Espim M, Dupre I, Pinna A. Antibacterial activity of ozonized sunflower oil (OLEOZON®), *Journal of Applied Microbiology* 2001;90:279-284.
36. Martínez G, Merino N, Sam S, Cenarega T. Efecto histológico y bioquímico del OLEOZON® en el modelo de la cola de ratón. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* 1997;28:31-35.
37. Vigna I, Menéndez S. Eficacia de la ozonoterapia en gatos con diferentes enfermedades oftalmológicas. *RECVET* 2007;11(11). <http://www.veterinaria.org/revistas/recvet/n111107.html>.
38. Fernández I, Curtiellas V, Sánchez E, Gómez M. In vitro antimicrobial activity of ozonized theobroma oil against *Candida albicans*. *Ozone Science and Engineering* 28:1-4, 2006.
39. Fernández I. et al. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas* Vol.39, No 2, 2008.

artículo original

Las aplicaciones médicas de los aceites ozonizados, actualización

G. Martínez- Sánchez¹

L. Re ^{1,2}

Gema Perez-Davison¹

Rosemeres Horwat Delaporte³

¹ Medinat srl Clinic, Camerano, Italy.

² Pharmacology, D.I.S.M.A.R., University of Ancona, Italy.

³ Departamento de Fonoaudiologia - Faculdade Global de Umuarama – FGU, Brasil

Palabras clave

ozono
compuestos ozonizados
aceites vegetales
aceites ozonizados

Resumen

Las primeras evidencias sobre el uso clínico de los aceites ozonizados aparecen en la literatura científica desde 1859. Para la realización de este trabajo se tuvieron en cuenta los aspectos generales y las principales aplicaciones clínicas de los aceites ozonizados que aparecen en las base de datos entre 1859 y 2011. Los productos de la oxidación que se generan tras la reacción del ozono con los ácidos grasos y otros sustratos, forman compuestos con actividad germicida, inmuno-estimulante y reparadora de tejidos. Su estabilidad y beneficios biológicos posibilitan su uso en múltiples patologías, lo cual está avalado por estudios preclínicos y clínicos. Los preparados de aceite de girasol y oliva son los más utilizados y la vía de administración más común es la tópica, aunque hay evidencias de sus efectos positivos por vía oral. Es necesario continuar con el trabajo investigativo con estos preparados para un mejor conocimiento de sus mecanismos de acción y para ampliar y fundamentar el espectro de aplicaciones en el campo de la medicina.

Medical uses of ozonized oils, an up-date

Keywords

ozone,
ozonated compounds,
vegetable oils,
ozonated oils

Abstract

Early evidence on the clinical use of ozonated oils first appear in scientific literature in 1859. This paper reviews the general and main clinical applications of ozonated oils that have appeared in scientific literature between 1859-2011. The oxidation products generated after the reaction of ozone with fatty acids and other substrates can acts as a germicide, immune stimulant and tissue restoration agent. The biological activities and stability of the ozonated oils allows the development of standard formulations that deliver the benefits of ozone, supported by pre-clinical and clinical studies. The main clinical studies that support the use of ozonized oils apply ozonized sunflower oil or ozonized olive oil in different clinical conditions. The applications are essentially for external use, however there is evidence of immune-stimulating and repair effects when used orally. A deep study of the biological effects of various formulations already on the market will support the scientific basis of the use of ozonized oil in different pathologies.

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

G. Martínez- Sánchez, L. Re, Gema Perez-Davison, Rosemeres Horwat Delaporte (2012). Las aplicaciones médicas de los aceites ozonizados, actualización. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 2, nº 1, pp. 121-139.

1. Introducción.

En la actualidad el manejo de las infecciones es en extremo complejo. El fenómeno de la resistencia a los antibióticos es cada vez más frecuente así como la aceleración de la gravedad de las infecciones en pacientes inmunocomprometidos.¹ La prevalencia de las infecciones a nivel mundial es alta: lesiones traumáticas, heridas infectadas, úlceras, escaras, lesiones herpéticas, infecciones por hongos, picaduras de insectos y otras escapan al control de los antibióticos convencionales. En este escenario inciden factores relacionados con la resistencia microbiana y con elementos sociales.² El ozono, las aguas y aceites ozonizados tienen un amplio espectro germicida pero permanece desconocido para una gran parte de los sistemas de salud.

El ozono tiene un poder germicida muy elevado, su gran desventaja es que es sumamente inestable, por lo cual debe ser generado prácticamente antes de ser utilizado. Sin embargo, una reacción controlada del ozono con ácidos grasos produce derivados oxidados con una elevada actividad germicida que pueden ser estabilizados por un periodo de hasta 2-3 años. Los aceites ozonizados encuentran múltiples aplicaciones en infecciones de la piel, diversos tipos de dermatitis, infecciones vaginales y procesos infecciosos estomatológicos, entre otros.³⁻⁶ Incluso han sido utilizados en el tratamiento de radiodermatitis secundarias a la radioterapia del cáncer.⁷

El presente trabajo tuvo como objetivo realizar una actualización bibliográfica sobre los aspectos generales y los principales resultados clínicos referidos al uso de aceites ozonizados. La búsqueda y localización de la información, incluyó una revisión de artículos científicos en la Base de Datos MedLine/PubMed, entre los años 1859-2011, los textos especializados en el tema⁸⁻¹⁰ y la base de datos del ISCO3,¹¹ para lo cual se utilizaron en lo fundamental los descriptores siguientes: aceites ozonizados, ozonidos, terpenos ozonizados y ozonización. Se localizaron las fuentes de información primaria (artículos originales) en inglés, español e italiano. La búsqueda bibliográfica incluyó artículos científicos de revisión, de resultados experimentales y presentaciones en eventos científicos.

2. Desarrollo.

2.1. Formación de derivados de la ozonización de ácidos grasos

La reacción de ozonización de los aceites vegetales se basa en el burbujeo con ozono de estos sustratos bajo condiciones de reacción controladas. Durante esta reacción se forman diferentes sustancias como: lipoperóxidos, ozónidos, aldehídos, cetonas entre otras.¹² Los ácidos grasos presentes en los aceites vegetales desde el punto de vista químico son ácidos carboxílicos con una cadena alifática que puede ser monoinsaturada o tener varias insaturaciones (ácidos grasos poli-insaturados AGPI).

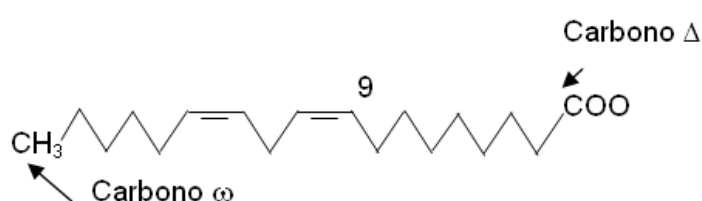
Los AGPI son los más susceptibles a la oxidación. Para su nomenclatura se han establecido diferentes reglas, se denomina el carbono del grupo ácido carbono Δ , y el carbono terminal del grupo CH₃, carbono ω . Al numerar los carbonos que participan en el doble enlace, solo se hace referencia al que posee la numeración menor, a ese número se le suele anteponer la letra Δ que indica la presencia de una insaturación. Los dobles enlaces también se pueden

especificar por su localización a partir del carbono donde se ubica el primer doble enlace, pero a partir del -CH₃ (carbono ω) (Fig.1). Los AGPI se pueden clasificar en 3 series, si se toma en cuenta que los dobles enlaces adicionales se adicionan solo entre el átomo de carbono donde se localiza el primer doble enlace (a partir del carbono ω) y el carbono del grupo -CO₂H, por ello las series son ω 3, ω 6 y ω 9. La composición de los ácidos grasos es en general variable (Tabla 1), dentro de estos compuestos los insaturados son los que reaccionan más fácilmente con el ozono para rendir los productos de oxidación que constituyen los principios activos.

Fig. 1

9-12 octadecanodienoico (serie ω 6)

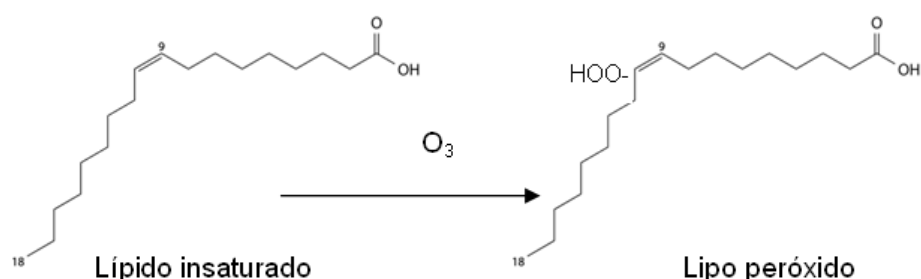
18:2(9-12) 18 Δ ⁹⁻¹²



Ejemplo de nomenclatura de los ácidos grasos poli-insaturados: Ácido linoleico

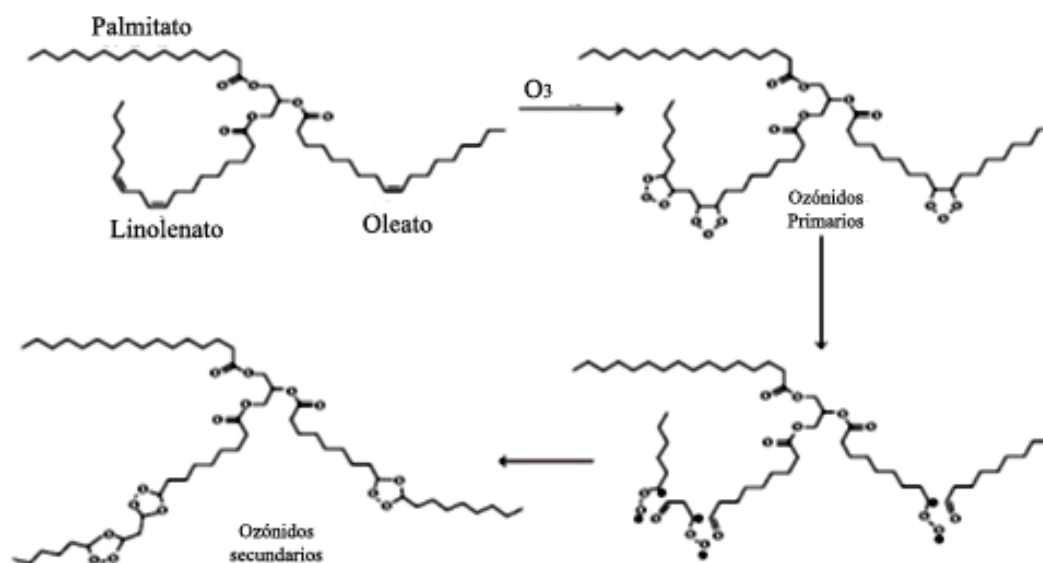
Los ozónidos se forman mediante reacciones de adición del ozono frente a compuestos insaturados en general. Su descomposición es rápida para formar aldehídos, cetonas y peróxidos.¹³ Los lipo-peróxidos se forman esencialmente a partir de los AGPI y un radical de alta reactividad. En la fase de iniciación un radical como el hidroxilo extrae un átomo de hidrógeno de un ácido graso insaturado para producir el radical lipídico, el cual se reorganiza y forma un dieno conjugado que en su reacción con el O₂ da lugar al radical peroxilo, con suficiente reactividad como para atacar otro lípido y conducir a la propagación de la peroxidación lipídica. En la fase de terminación y en presencia de hierro se producen aldehídos y otros compuestos (Fig.2). Además de peróxidos simples se pueden formar formaldehído¹², peróxidos complejos (Fig. 3), di-peróxidos y poli-peróxidos,¹⁴ la pérdida de la insaturación de los lípidos se correlaciona con un incremento de la viscosidad del aceite durante la reacción.¹⁵

Fig. 2



Reacción simplificada de formación de lipo-peróxidos a partir de un lípido insaturado y el ozono.

Fig. 3



Representación esquemática de diferentes estructuras químicas que se forman durante la reacción del ozono con los ácidos grasos insaturados. Los ozonidos primarios son inestables, se reorganizan para dar lugar a los ozonidos secundarios, conocidos también como ozonidos de Criegee (Modificado de Travagli et al. 2010).⁴⁹

Las proporciones de uno u otro producto de la reacción depende de numerosos factores. Cuando estos aceites se producen de manera industrial es necesario controlar diversas variables, tales como: tipo de generador de ozono (forma, materiales con que se construye, tipo de burbujeador, tipo de agitador, entre otros) y condiciones de reacción (tiempo de reacción, presencia de agua o catalizadores, temperatura, flujo y concentración de ozono, velocidad de agitación, entre otros). El uso de una fuente de oxígeno de alta calidad y concentración es de gran importancia, la generación de ozono a partir de aire (con un elevado contenido en nitrógeno) puede llevar a la generación de derivados nitrogenados potencialmente tóxicos. De igual manera el control de la calidad del aceite durante el proceso productivo y la del producto final, mediante ensayos físico químicos es de gran importancia para lograr un producto de calidad farmacéutica.

Existen diversas patentes que emplean como sustrato de la ozonización desde aceites vegetales (ej. oliva, girasol, coco, cacao, aguacate, almendra, palma, sésamo, jojoba entre otros), aceites esenciales o sus componentes (geraniol, linalol, canfeno, farnesol, entre otros) y aceite de hígado de animales.¹⁶ En principio un sustrato con un mayor número de insaturaciones es más susceptible a reaccionar con el ozono. Por ejemplo el aceite de girasol con predominio en su composición de ácidos grasos con doble insaturación será más reactivo que el aceite de oliva con predominio de ácidos grasos mono insaturados (Tabla. 1). Estos dos últimos aceites son los más empleados, en este caso el criterio de selección se basa en que son los que tienen un mayor número de estudios que soportan sus aplicaciones medicas. Un estudio que comparó ambos aceites encontró similar espectroantimicrobiano entre ellos, con la única excepción fue la actividad antimicrobiana frente a *Pseudomona aeruginosa*, donde

a bajo índice de peróxido el aceite de girasol fue más efectivo, mientras que a levado índice de peróxido sucedió lo contrario.¹⁷

2.2. Métodos de preparación de los aceites ozonizados

Aun cuando lo ideal resulta preparar los aceites ozonizados a nivel industrial, bajo parámetros optimizados, se pueden obtener para uso clínico pequeñas cantidades de aceites siguiendo normas relativamente simples. Se ozonizan bien los aceites refinados de girasol, oliva, maíz y otros. La ozonización se lleva a cabo bajo diferentes concentraciones y tiempos de burbujeo en dependencia de la aplicación que se le pretende dar al aceite. Por ejemplo:

-para la aplicación interna (administración por vía oral), se parte de 100 mL de aceite que se burbujea con una concentración de ozono de 20 µg/mL, por 10 min, o a una concentración mayor 40 µg/mL por 5 min.

-para la aplicación externa, se parte de 100 mL de aceite y se burbujea con una concentración de ozono de 20-24 µg/mL por 15 min o a una concentración de 40-50 µg/mL por 8 min.¹⁸

El aceite ozonizado se debe almacenar en un recipiente de vidrio ámbar. Su estabilidad depende de la temperatura de almacenamiento. Según datos recientes, el aceite ozonizado conserva su actividad a temperatura ambiente durante 3 meses y en refrigeración (4-8 °C) durante 2 años.¹⁹ Existen diferentes generadores de ozono médico que prevén la posibilidad de ozonizar aceite mediante dispositivos adjuntos. Por los problemas de estabilidad, para uso ambulatorio es preferible disponer de aceite recién elaborado.

Por otra parte los métodos de preparación industriales emplean reactores elaborados con materiales resistentes al ozono (p.ej., acero inoxidable o vidrio) y tuberías de silicona. Los reactores varían en su forma, diseño de los burbujeadores, paletas de agitación y sistemas de control de la temperatura de reacción entre otros.

2.3. Estabilidad de los aceites vegetales ozonizados

El desarrollo de métodos y estrategias para preservar los aceites vegetales ozonizados y por tanto oxidados, ha sido una tarea ardua. En general los aceites oxidados continúan rutas de descomposición muy difíciles de detener. El resultado de la oxidación de los aceites es el desarrollo de una rancidez (término utilizado para describir la oxidación de las grasas) acompañada de sabor y olores desagradables, además del cambio en las propiedades físicas (p.ej. incremento de la viscosidad). Aunque el deterioro de los aceites puede provenir de otras causas distintas a la oxidación como la acción de enzimas o microorganismos, la oxidación es, la causa más importante desde el punto de vista práctico. La luz, el calor y ciertas impurezas, tales como el agua y los metales, aceleran ese proceso. Se conoce que los peróxidos son los compuestos de descomposición primaria de la oxidación de las grasas y aceites. En la reacción secundaria, los productos de descomposición que resultan de la oxidación son los peróxidos, aldehídos, ácidos, entre otros.¹⁸

La reacción entre un aceite vegetal y el ozono es una reacción de oxidación en la que se forman compuestos peroxídicos que elevan considerablemente el índice de peróxido del aceite tratado y por ende favorecen sus procesos de oxidación y degradación posterior. Las reacciones que ocurren después de la reacción de ozonización, en las etapas de almacenamiento y preparación de formulaciones, son tan complejas que es imposible desarrollarlas al detalle por lo que solo mencionaremos las tres más importantes: formación de ácidos, des-polymerización y auto-transformación de los derivados de hidroperóxidos.

Durante la ozonización de estos aceites y después durante el almacenamiento del producto, se observa la formación de ácidos libres tanto volátiles como no volátiles, en pequeñas cantidades. Esto demuestra que tiene lugar la oxidación de una parte de los aldehídos con el ozono y el oxígeno molecular a un estado de oxidación superior, correspondiente a los ácidos grasos y una auto-oxidación de los hidroxil-hidroperóxidos.^{10,18}

Asimismo, durante el almacenamiento del aceite vegetal ozonizado se observa una ligera disminución de la viscosidad, como consecuencia de la des-polymerización de los poli-peróxidos que se forman durante el proceso. Los compuestos formados entre el óxido de carbonilo y el compuesto prótico en el medio reaccionante, son capaces de auto-descomponerse, quedando el aldehído y el hidroperóxido en equilibrio dinámico.¹⁰

Estas reacciones en su conjunto provocan que los aceites vegetales ozonizados durante su almacenamiento modifiquen sus propiedades químicas, físicas y microbiológicas. Por todos estos factores, el conocimiento sobre la estabilidad de los aceites vegetales ozonizados constituye una premisa fundamental para preestablecer su tiempo de vida útil con buenas condiciones de calidad y por tanto desarrollar formulaciones aptas para su comercialización a gran escala.¹⁰

2.4. Indicadores de calidad del aceite ozonizado

Los aceites ozonizados destinados a uso médico deben ser preparados según las buenas prácticas de fabricación que regularmente sigue la industria farmacéutica. Lo cual implica entre otros elementos el uso de materias primas de partida de alta calidad y el control de indicadores de calidad durante el proceso productivo. Este último debe hacerse fijando parámetros de reacción estables con la finalidad de obtener siempre un producto final de calidad homogénea.

El control de calidad de los componentes activos de los aceites ozonizados debe comprender estudios químicos, físicos, biológicos y microbiológicos. Los estudios químico/físicos deben garantizar la estabilidad y homogeneidad del principio activo. Por otra parte, las propiedades que se le atribuyan al aceite deben ser demostradas por estudios pre-clínicos y clínicos, al igual que la ausencia de toxicidad.

Desde el punto de vista químico la valoración del contenido de lipoperóxidos y aldehídos, el índice de yodo, el índice de saponificación se encuentran entre los elementos fundamentales a valorar. Desde el punto de vista físico se debe tener en consideración el índice de acidez, la densidad y la viscosidad. Estos ensayos deben ser realizados por métodos estándares, reconocidos por las farmacopeas y deben hacerse de manera progresiva con vistas a garantizar la estabilidad de los preparados.¹⁵

2.5. El mecanismo de acción de los aceites ozonizados

El mecanismo de acción exacto sobre la actividad biológica de los aceites ozonizados es aún desconocido. Sin embargo existen varias hipótesis que intentan explicarlo. Una de ellas plantea que es probable que los trioxonidos estables al entrar en contacto con los exudados de las heridas que se encuentran a una temperatura de aproximadamente 37°C, se descompongan y generen ozono, este ozono formaría peróxido de hidrógeno y lipoperóxidos que serían los responsables de los efectos regenerativos y desinfectantes.⁸ Se plantea que la liberación lenta de ozono en las heridas favorece el proceso de cicatrización, no solo por la desinfección local sino también por favorecer a nivel local la liberación de citocinas con efectos reparadores.^{5,20}

Con relación a los efectos antimicrobianos, se ha demostrado que no solo los ozonidos son responsables de estos efectos, sino también otros componentes de los aceites.¹⁰ Cuando se pone en contacto el aceite ozonizado con un microorganismo se pueden apreciar severas afectaciones en su citoplasma.⁴ Además de originar una reducción en el contenido de ácidos nucleicos que se corresponde con una reducción de la actividad lipasa, amilasa, keratinasa y ureasa.²¹

En síntesis, los mecanismos antimicrobianos y cicatrizantes de los aceites ozonizados pudieran responder a:

- 1) Oxidación directa: la liberación de ozono, trioxolanos y lipoperóxidos pudiera destruir directamente los microorganismos mediante su oxidación.^{4,5}
- 2) Citotoxicidad: compuestos como trioxolanos, lipoperóxidos y aldehídos, son citotóxicos para los microorganismos y pueden inactivar rutas enzimáticas claves para su supervivencia.²¹
- 3) Liberación de factores de crecimiento: Diversos componentes de los aceites ozonizados pueden liberar factores de crecimiento como PDGF, TGF- β y VEGF que pueden incidir en la remodelación tisular.²²
- 4) Pre-condicionamiento oxidativo: la oxidación local de los tejidos por los componentes de los aceites ozonizados pueden estimular mecanismos antioxidantes endógenos^{23,24} y promover la reparación de los tejidos.²⁵

2.6. Aplicaciones médicas de los aceites ozonizados

Existen reportes del uso médico de los aceites ozonizados (en particular de aceites de coco, girasol e hígado) desde 1859.²⁶ Mientras que el uso de grasas y aceites ozonizados como cosméticos tiene sus antecedentes en Francia alrededor del año 1950. Las cremas preparadas con ellos eran aplicados sobre la piel para explotar las propiedades estimulantes, descongestionantes y regenerantes de la epidermis (WO0137829 A1).²⁷ Una vez reconocidas las propiedades germicidas de este tipo de preparados, comenzaron a aplicarse en numerosas patologías de origen microbiano y trastornos post operatorios (US984722,²⁸ US5270344,²⁹ US5364879,³⁰ US2356062,³¹ US3504038³² úlceras gástricas, WO0137829 A1),²⁷ infecciones intestinales US5364879,³⁰ giardiasis WO0137829 A1,²⁷ tinea pedis, herpes genital, *Helicobacter pylori* hemorroides y escaras.¹⁰

Las formulaciones a base de aceites ozonizados han demostrado ser muy eficientes en el tratamiento de áreas mucosas o cutáneas infectadas. Existen numerosos fármacos o cosméticos en el mercado que utilizan como principio activo los aceites ozonizados. Por ejemplo: Oxaktiv® (Pharmoxid Arznei GmbH & KG, Alemania), OleoForte® (NaturOzone, España), Ozonia 10® (Innovares, Italia), OzoneBella® (Econika, Rusia), (OleoSan®, Medinat srl., Italia), Oxizon® (Ozon Yagi Kremleri, Turkia), Bi-ono® (Enterprise Pharma srl. Italia). El más estudiado desde el punto de vista clínico es el aceite de girasol ozonizado producido en Cuba bajo la marca comercial Oleozon®. Algunos ejemplos de las aplicaciones clínicas de los aceites ozonizados soportadas por estudios publicados se describen a continuación.

2.6.1. Estudios preclínicos

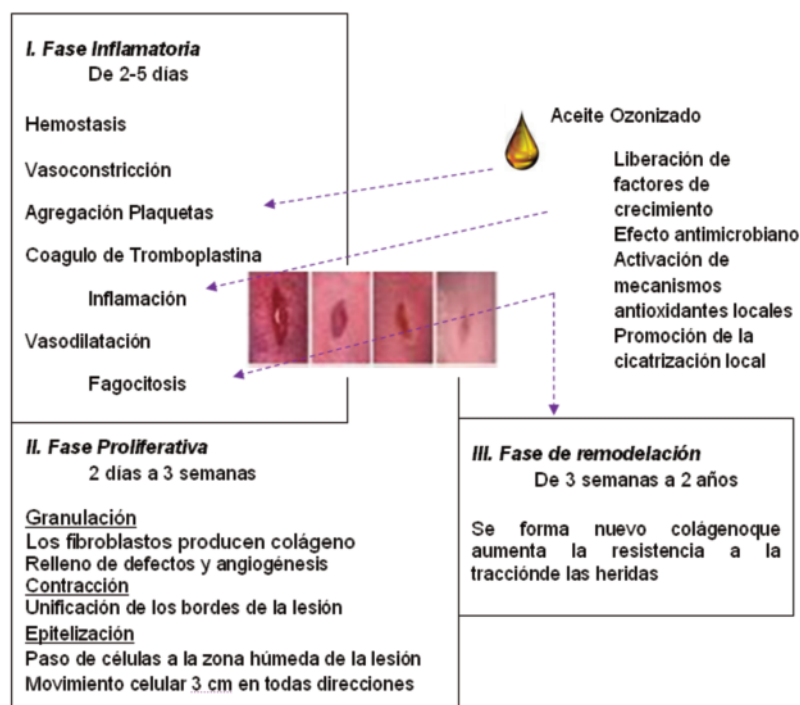
Un estudio evaluó el efecto terapéutico del aceite de oliva ozonizado sobre el proceso de cicatrización de heridas en un modelo de conejillos de indias. A los animales se les provocó una herida experimental de 6 mm. El estudio utilizó como control aceite de oliva no ozonizado y otro grupo sin tratamiento. En los animales tratados con el aceite ozonizado se produjo una reducción significativa del área de la herida después de los 5 y 7 días de tratamiento. Por otra parte, los estudios histológicos evidenciaron una mayor formación de fibras de colágeno y un elevado número de fibroblastos en los animales tratados con el aceite ozonizado a los 7 d. Los estudios inmuo-histoquímicos demostraron una sobre expresión de el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor transformante de fibroblastos beta (TGF- β) y factor de crecimiento vascular (VEGF), pero no para el factor de crecimiento de fibroblastos en el grupo tratado con aceite ozonizado a los 7 d.²² Este estudio hace evidente que en la aceleración del proceso de cicatrización inducida por el aceite ozonizado, están involucrados los factores de crecimiento.

Una parte importante del mecanismo de acción de los aceites se basa en su actividad antimicrobiana, su espectro antimicrobiano es variable y dependiente de la concentración de hidroperóxidos, pero no es un efecto lineal. Por ejemplo, un estudio que analizó la actividad antifúngica de aceites ozonizados con índices de peróxidos entre 500 a 800 mmol/kg identificó el aceite con índice de peróxido de 650 mmol/kg como el que presentó una mejor actividad antimicrobiana.²¹ El mismo fenómeno de efectividad a dosis medias se verificó en un estudio en ratones, relacionado con la valoración de la velocidad de cicatrización tras la aplicación de aceite de sésamo ozonizado. En este caso aceites con índices de peróxidos <1000 o >3000 retardaron el proceso de cicatrización, mientras que este se vio favorecido por el que presentaba un índice de peróxido de alrededor de 1500.²⁰

Se ha demostrado también que el *Staphylococcus aureus* es una de las cepas más sensibles, mientras que la *Pseudomonas aeruginosa* muestra una sensibilidad menor.¹⁰ Una característica importante de estos aceites es su amplio espectro antimicrobiano, por lo cual son adecuados en el tratamiento de infecciones mixtas, como es el caso de la úlcera del pie diabético neuroinfectioso.³³ Se han encontrado efectos beneficiosos en general cuando se ha aplicado a cepas resistentes de *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, y también frente a hongos de los géneros *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microsporum*, levaduras como la *Candida albicans* y protozoos como la *Giardia lamblia*.^{3,21,34} Sin dudas la actividad antimicrobiana es transcendental como parte del mecanismo de los aceites en la cicatrización

de heridas, pero no parecen ser los únicos mecanismos involucrados. La liberación de factores de crecimiento,^{22,35} la activación de mecanismos antioxidantes locales,^{23,24} y la activación de otros mecanismos de reparación de los tejidos²⁵ parecen ser parte de su modo de actuar (Fig. 4).

Fig.4



Mecanismo probable mediante el cual los aceites ozonizados participan en el proceso de cicatrización.

2.6.2. Estudios clínicos

Estomatología

Estudio del efecto del aceite de girasol ozonizado (Oleozone®) en la periodontitis. Este estudio clínico de fase III a simple-ciego se realizó en 84 pacientes mayores de 35 años de ambos géneros. El grupo tratado (42 pacientes) fue tratado tópicamente con el aceite y el grupo control con igual número de pacientes se trató con la terapia convencional (clorhexidina 0,2 %). La evolución de los pacientes se siguió por 9 meses y se evaluaron indicadores clínicos, radiográficos y microbiológicos. Al final del estudio un 98 % de los pacientes tratados con aceite ozonizado evolucionó de manera satisfactoria frente al 78 % de los tratados con la terapia convencional.^{10,36}

Los efectos del aceite de girasol ozonizado en la alveolitis se describen en un estudio comparativo del uso de aceite de girasol ozonizado Oleozone® vs. Alvogil® (iodo) como único tratamiento por vía tópica más un antibiótico por vía oral. El grupo en estudio estuvo

conformado por 100 pacientes adultos, que se distribuyeron al azar en dos grupos de 50 integrantes cada uno. La evolución se siguió cada 72 h por personal médico. El criterio de curación seguido fue la disminución o desaparición del dolor y la formación de tejido de cicatrización. Se alcanzó la cicatrización en el 43 % de los pacientes tratados con el aceite ozonizado y en el 41 % de los tratados con iodo, sin diferencias significativas entre los grupos. No obstante el proceso de cicatrización fue más rápido en los pacientes tratados con el aceite ozonizado y requirieron solo de 2 a 3 visitas médicas mientras que los pacientes tratados con iodo requirieron de 4 a 6.³⁶

Otro estudio refiere el tratamiento de la gingivitis con úlceras necrosante aplicando aceite de girasol ozonizado. En este estudio clínico fase III con asignación aleatoria, un grupo de 48 pacientes afectado de esta patología fueron agrupados de manera aleatoria a 2 grupos. El grupo tratado (24 pacientes) recibieron la aplicación local tres veces al día del aceite ozonizado sobre la lesión por 7 d. El grupo control (24 pacientes) fueron tratados con la terapia convencional (enjuagues con una solución de perborato de sodio), tres veces al día por 7d. Los pacientes se evaluaron a los 3 y 7 días de iniciado el tratamiento. El 75 % de los pacientes tratados con aceite de girasol ozonizado sanaron, en contraste en el grupo control el éxito fue solo en el 29,2 % con diferencias significativas ($p < 0,01$) con respecto al grupo tratado con aceite ozonizado.³⁶

La aplicación de aceite ozonizado en el tratamiento de conductos radiculares infectados ha sido también objeto de investigación. En este estudio participaron 200 pacientes adultos que presentaban fístulas mono-radiculares en los dientes o áreas refractarias radiolúcidas. Los pacientes fueron distribuidos al azar en dos grupos de 100 pacientes cada uno. A los pacientes del grupo tratado con aceite ozonizado se le introdujo dentro de la cavidad una mota de algodón impregnada en el aceite. Los pacientes del grupo control se trataron con el agente bactericida Cresophen® (Dexametasona, P-Clorofenol, Timol). La evolución de ambos grupos se siguió cada 48 h con mediciones radiológicas y clínicas, al principio y al final del tratamiento. La mejoría del grupo tratado con el aceite ozonizado (91 %) fue significativamente ($p < 0,01$) superior a la alcanzada en el grupo control (55 %).³⁶

Además de los efectos germicidas de los aceite que pueden explicar los efectos clínicos anteriormente descritos, en el caso del uso en estomatología, se ha demostrado en modelos experimentales que su aplicación tópica puede tener efectos benéficos sobre la densidad ósea y en la calidad de la osteo integración en torno a un implante dental.³⁷

En el tratamiento de la gingivo-estomatitis se estudio un grupo de 100 niños entre 0 y 15 años afectados de gingivo-estomatitis aftosa. La principales manifestaciones de la enfermedad eran: fiebre, anorexia, salivación, dolor, entre otros. El grupo bajo estudio (60 pacientes) se trataron con aplicaciones locales de aceite de girasol ozonizado y los pacientes del grupo control con la terapia convencional (yodoxuridina, hibitane o boroglicerina). Entre los días 3 a 7 de tratamiento el 75 % de los pacientes tratados con aceite ozonizado y el 6 % de los pacientes del grupo control habían sanado con diferencias significativas de $p < 0,001$ entre los grupos.³⁶

La efectividad del aceite de oliva ozonizado en la gingivoestomatitis herpética fue referida desde 1950.³⁸ Posteriormente un estudio en el cual participaron 113 pacientes con antecedentes de

gingivoestomatitis herpética fueron tratados diariamente con aceite de girasol ozonizado. En un 76,9 % de los pacientes los síntomas desaparecieron tras 3 d de tratamiento. El microorganismo oportunista más frecuente aislado de las lesiones fue *Staphylococcus aureus*.^{10,36} Otro estudio que involucró 2596 pacientes demostró una efectividad de un 92,7 % con un 0,3% de efectos colaterales.¹⁰

Dermatología

El efecto del aceite de girasol ozonizado también fue estudiado en el tratamiento del impétigo (causado fundamentalmente por bacterias de los géneros estreptococos y estafilococos). Un estudio clínico de fase III realizado en 136 niños con edades entre 0 a 14 años demostró la eficacia de aceite de girasol ozonizado en el 92,9 % de los casos, sin diferencias significativas con respecto a la eficacia del grupo tomado como control al cual se le aplicó mupirocina y en el que se alcanzó un 100% de respuesta satisfactoria. En ambos grupos los tratamientos se aplicaron 3 veces al día y la variable principal fue la respuesta clínica.¹⁰ Un análisis costo eficacia demostró que el tratamiento con aceite ozonizado redujo los costos del tratamiento en un 30%.³⁹

En el mecanismo infectivo que origina la tinea pedis intervienen hongos del género *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microsporum*. Un estudio de fase III en 200 pacientes que padecían tinea pedis involucró a 100 pacientes que fueron tratados con aceite de girasol ozonizado y 100 tratados con la terapia convencional (ketoconazol 2 %), la aplicación se realizó dos veces al día por seis semanas. La efectividad se siguió mediante la observación de la desaparición de la lesión y la negatividad del estudio microbiológico. La efectividad total fue de 75 % para el aceite ozonizado y de 81 % para el ketoconazol sin diferencias significativas entre los grupos. No se observaron eventos adversos durante el estudio, el aceite aventajó en costos al ketoconazol.^{3,10} Un estudio posterior fase IV con 2596 pacientes corroboró una alta eficacia del tratamiento (92,7 %) con un bajo porcentaje de efectos adversos (0,3 %).⁴⁰

Los aceites ozonizados son muy efectivos en el tratamiento de la onicomiasis. Un estudio clínico de fase III comparó la efectividad del aceite de girasol ozonizado con la crema de ketoconazol en 400 pacientes que padecían de onicomiasis. Los pacientes fueron distribuidos a los grupos al azar y recibieron 2 veces al día el tratamiento correspondiente por 3 meses. Los pacientes fueron considerados curados cuando la uña recuperó su color, espesor y crecimiento y lo anterior se correspondiera con un estudio microbiológico negativo. El porcentaje de pacientes curados tras el tratamiento con el aceite ozonizado fue de 90,5 % mientras que en el grupo tratado con ketoconazol fue de 13,5 %. Después de un año de seguimiento los pacientes tratados con el aceite ozonizado presentaron un 2,8 % de reinfección mientras que en el grupo tratado con ketoconazol este indicador fue de un 44,4 %. Lo anterior demostró la absoluta superioridad en cuanto a su efectividad, del aceite ozonizado frente a la terapia convencional.⁴¹

Las úlceras de los miembros inferiores causadas por la insuficiencia venosa crónica son lesiones generalmente infectadas por una flora microbiana variable. Los efectos de aceite ozonizado fueron estudiados en 120 pacientes con este padecimiento, con lesiones de al menos 5 años de evolución que fueron tratados con dieta hiposódica, reposo venoso, fármacos analgésicos

y cura de la úlcera con cloruro de benzalconio (1/5000) dos veces al día. Los pacientes se dividieron en 2 grupos de 60 sujetos cada uno. En el grupo en estudio se aplicó después de la desinfección aceite de girasol ozonizado y en el grupo control una crema con el antibiótico correspondiente a la sensibilidad de las cepas aisladas de la lesión. La mejoría de los síntomas en el grupo tratado con aceite ozonizado se observó a las 72 h y la aparición de tejido de granulación a los 5 d. La desaparición de los síntomas y la evolución de la lesión fue superior en el grupo tratado con el aceite (95 % a los 15 d) comparado con un 11% en el grupo tratado con antibiótico.¹⁰

Otro estudio clínico analizó la evolución de escaras en 20 pacientes subdivididos en dos grupos de 10 cada uno. A un grupo se le administró aceite de girasol ozonizado dos veces al día y al otro una crema antibiótica que correspondió a la sensibilidad del germen detectado en el antibiograma. La velocidad de cicatrización de las lesiones fue superior en los pacientes tratados con el aceite ozonizado.³⁶

Múltiples lesiones con infecciones mixtas también han sido tratada con aceites ozonizados con gran éxito terapéutico como fistulas y heridas quirúrgicas⁶, quemaduras⁸, úlcera de decúbito,⁴² necrosis ósea,⁴³ conjuntivitis, úlceras corneales, queratitis, blefaritis,¹⁰ foliculitis y escaras.⁴⁴

Ginecología

Un estudio en 67 mujeres con infección causada por el virus del papiloma humano (HPV) a nivel vaginal o en el cérvix, comprendió la aplicación vaginal de aceite de girasol ozonizado. El tratamiento se efectuó diariamente y se mantuvo por 15 d. Los resultados evaluados mediante exámenes citológicos demostraron una efectividad de un 94 %.³⁶

El Herpes simplex genital también ha sido objeto de experimentación clínica con el aceite de girasol ozonizado. Un estudio que abarcó 20 pacientes con este diagnóstico y propensos a recaídas, se trató 2 veces al día durante 9 meses siguiendo un grupo control paralelo que fue tratado con solución fisiológica y loción de zinc. El grupo tratado con aceite ozonizado tuvo una evolución satisfactoria en cuanto a su efectividad y reducción de recaídas.¹⁰ Debemos señalar en este caso que una limitante de este estudio fue el uso de un tratamiento control inespecífico.

Un estudio a doble ciego en 60 mujeres afectadas de vulvovaginitis por *Candida albicans* que se dividieron en 2 grupos (uno tratado con óvulos que contenían como principio activo aceite de girasol ozonizado y otro grupo con óvulos de nistatina). Los tratamientos se mantuvieron por 10 d y en ambos casos se trató también a la pareja sexual. Al final del estudio los resultados microbiológicos y clínicos demostraron un 100 % de curación en los sujetos tratados con óvulos de aceite de girasol ozonizado y un 50 % en los del grupo control. No se reportaron efectos adversos.¹⁰ Resultados igualmente satisfactorios se reportaron durante el tratamiento de la vulvovaginitis causada por *Candida*, tratada con manteca de cacao ozonizada.⁴⁵

Oftalmología

La queratitis de origen viral (inflamación de la córnea) fue tratada con 3 aplicaciones diarias de aceite de girasol ozonizado hasta la desaparición de los síntomas. El estudio se llevó a cabo en 30 pacientes, como control se tomaron los pacientes que eran sometidos a la terapia convencional (yodoxuridina, homatropina, anti-inflamatorios). La mejoría en los pacientes tratados con el aceite ozonizado fue evidente a las 48 h y los tiempos de curación fueron inferiores a los del grupo control. A los 6 días de tratamiento se declaró curado el 70 % de los pacientes tratados con aceite de girasol ozonizado contra un 11 % de curación en los tratados con la terapia convencional. Estas proporciones a los 30 días fueron de 98 % y 62% respectivamente.¹⁰

3. Otras aplicaciones de los aceites ozonizados.

En el tratamiento de la amigdalitis aguda con aceites ozonizados, un grupo de 15 pacientes que la padecían fueron tratados diariamente mediante aplicación en el área orofaríngea. A los pacientes se les practicó un estudio microbiológico antes y después del tratamiento. El primer exudado reveló la presencia de *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* entre otros. Al final del tratamiento todos los pacientes se curaron, lo cual fue demostrado desde el punto de vista microbiológico.³⁶

Resulta muy interesante un trabajo publicado en 1859 que describe el uso de aceites de girasol, coco e hígado de bacalao en pacientes con diferentes afecciones, fundamentalmente tuberculosis. Los aceites se preparaban enriqueciéndolos con oxígeno y exponiéndolos a las radiaciones UV del sol. Eran administrados por vía oral de 2 a 3 veces al día y en general se observaban buenos resultados clínicos.²⁶ Sobre la base de observaciones experimentales y clínicas recientes se llega a la conclusión de que el aceite ozonizado debe ser considerado como alternativa de la terapia de quemaduras químicas del tracto digestivo, y se recomienda prescribirlo en dosis de 30 mL 3 veces al día.^{18,46}

Cuando se administra por vía oral el aceite vegetal ozonizado ejerce no sólo acción antiinflamatoria. En investigaciones en pacientes con diferentes enfermedades infecciosas se demostró su influencia sobre la corrección inmunológica en los indicadores de la inmunidad celular y humoral, tanto en la específica como en la no específica. En todos los casos, independientemente de la patología infecciosa estudiada la aplicación de aceite ozonizado incluida en la terapia base (5 mL dos veces al día) permitió en breve plazo la normalización del contenido absoluto y porcentual de los linfocitos T, disminuyó la cantidad de linfocitos B, incrementó la fagocitosis. La aplicación del aceite vegetal ozonizado condujo a la normalización o al incremento de la defensa humoral no específica, la actividad bactericida y de lisozimas del suero sanguíneo.¹⁸

Con estos fines, en el uso oral el aceite se aplica al inicio una dosis de 5 mL, 20-30 min después de las comidas, probablemente para favorecer su absorción, 2-4 veces al día, que se aumenta paulatinamente hasta 20 mL 2-4 veces al día.¹⁸ En el tratamiento de la giardiasis se emplea como máximo 1 mL de aceite dos veces al día, la primera dosis en ayuno y la segunda una

hora y media después de la última comida (con el estómago vacío, para favorecer su acción sobre el parásito). Cuando se aplican dos ciclos de 10 d separados por un descanso de 7 días la efectividad terapéutica alcanza y un 64.3 %, Un tratamiento continuado por 30 d alcanza una efectividad del 70%.¹⁰

La aplicación tópica de aceite de girasol ozonizado al 30% (índice de peróxido de 700) más ácido lipoico 0,5 % (Bioperoxoil®) ha demostrado efectos reductores de la concentración de ácido láctico y una mejoría de la recuperación de la fatiga muscular causada por la actividad física.^{47,48}

4. Recomendaciones para la utilización de los aceites ozonizados.

Las recomendaciones para la utilización de los aceites ozonizados se basa fundamentalmente en la concentración peróxidos en el aceite (IP, se refiere al índice de peróxidos). Por ejemplo: Para la administración oral de aceite ozonizado (en enfermedades del tracto gastrointestinal y post-cirugías del tracto intestinal) se debe utilizar IP=400.

Para aplicaciones a más largo plazo (algunas horas) en mucosa vaginal, rectal, nasal, úlceras tróficas en fase de epitelización, cuidados del cuero cabelludo y piel se debe utilizar IP=400-600.

En heridas, úlceras tróficas y quemaduras en fase de clara y franca granulación se debe utilizar IP=800.

En psoriasis, enfermedades virales e infestación por hongos de la piel, se debe utilizar IP=1200. Para aplicaciones de corto tiempo (1-10 min) de tratamiento en enfermedades de las encías, virus y hongos de la piel de difícil tratamiento por resistencia, por ejemplo: Queilitis angular, tricofitosis de la cabeza y otras se debe utilizar IP=2400-2800.¹⁸

La medición del IP requiere técnicas analíticas espectrofotométricas que por lo regular no están disponibles en la clínica, es por ello que para saber el IP del aceite que se utiliza es recomendable el uso de los que se preparan de forma industrial, cuyo IP viene analizado durante el proceso de control de calidad. Debemos aclarar que un mayor IP no guarda relación lineal con la efectividad terapéutica.

5. Estudios toxicológicos y efectos adversos.

Se han realizado diversos estudios sobre la toxicidad de los aceites ozonizados, en particular para el aceite de girasol ozonizado se han estudiado a nivel preclínico los estudios de mutagénesis, genotoxicidad, teratogénesis y los estudios toxicológicos básicos. En todos los casos los indicadores de toxicidad son bajos.¹⁰ En los estudios clínicos donde se han empleado estos aceites en general no se reportan efectos colaterales^{5,6} o la magnitud de su aparición es muy baja (0,3% fundamentalmente: prurito, sensación de quemadura, eritema y edema).¹⁰ Por la vía oral, se ha reportado la presencia de vómitos en un 2,6 % de los pacientes.¹⁰

6. Conclusiones.

El uso clínico de los aceites ozonizados en enfermedades infecciosas presenta numerosas ventajas con respecto a las terapias convencionales. Abaratamiento de los tratamientos, efectos similares o superiores a los antibióticos tradicionales, un amplio espectro antimicrobiano y un bajo índice de eventos adversos son algunas de las ventajas. Los productos de la oxidación lipídica que se generan tras la reacción del ozono con los ácidos grasos y otros sustratos, generan compuestos con actividad germicida, inmuno-estimulante y reparadora de tejidos. La estabilidad de los preparados ozonizados permite el desarrollo de formulaciones convencionales para su uso clínico. El estudio más profundo de los efectos biológicos de estos preparados reforzará las bases científicas de su empleo en diferentes patologías.

Referencias.

1. Nicolau DP. Current challenges in the management of the infected patient. *Curr Opin Infect Dis.* 2011 Feb;24 Suppl 1:S1-10.
2. Cohen JM, Wilson ML, Aiello AE. Analysis of social epidemiology research on infectious diseases: historical patterns and future opportunities. *J Epidemiol Community Health.* 2007 Dec;61(12):1021-7.
3. Menendez S, Falcon L, Simon DR, Landa N. Efficacy of ozonized sunflower oil in the treatment of tinea pedis. *Mycoses.* 2002 Oct;45(8):329-32.
4. Sechi LA, Lezcano I, Nunez N, et al. Antibacterial activity of ozonized sunflower oil (Oleozone). *J Appl Microbiol.* 2001 Feb;90(2):279-84.
5. Valacchi G, Fortino V, Bocci V. The dual action of ozone on the skin. *Br J Dermatol.* 2005 Dec;153(6):1096-100.
6. Matsumoto A, Sakurai S, N NS. Therapeutic effects of ozonized olive oil in the treatment of intractable fistula and wound after surgical operation. In: IOA MTC (ed). 15th Ozone World Congress. London, UK: Speedprint MacMedia Ltd, 2001:77-84.
7. Jordan L, Beaver K, Foy S. Ozone treatment for radiotherapy skin reactions: is there an evidence base for practice? *Eur J Oncol Nurs.* 2002 Dec;6(4):220-7.
8. Bocci V. *Ozone A New Medical Drug.* Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2005. 295 p.
9. Viebahn-Hänsler R. *The use of ozone in medicine.* 5th ed. Germany: ODREI; 2007. 1-176 p.
10. Menéndez s, González R, Ledea O. *Ozono, aspectos básicos y aplicaciones clínicas.* La Habana: CENIC; 2008.
11. ISCO3. ISCO3 OZONE. Zotero, 2011.https://www.zotero.org/groups/isco3_ozone

12. Guinesi AS, Andolfatto C, Bonetti Filho I, Cardoso AA, Passaretti Filho J, Farac RV. Ozonized oils: a qualitative and quantitative analysis. *Braz Dent J.* 2011;22(1):37-40.
13. Diaz M, Lezcano I, Alvarez I. H-NMR studies of the ozonization of methyl oleate. *Bol Soc Chil Quim.* 1997;42:349-53.
14. Tellez GM, Lozano OL, Gomez MFD. Measurement of Peroxidic Species in Ozonized Sunflower Oil. *Ozone: Science and Engineering.* 2006;28:1-5.
15. Segal A, Zanardi I, Chiasserini L, Gabbriellini A, Bocci V, Travagli V. Properties of sesame oil by detailed ¹H and ¹³C NMR assignments before and after ozonation and their correlation with iodine value, peroxide value, and viscosity measurements. *Chem Phys Lipids.* 2010 Feb;163(2):148-56.
16. Travagli V, Zanardi I, Bocci V. Topical applications of ozone and ozonated oils as anti-infective agents: an insight into the patent claims. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2009 Jun;4(2):130-42.
17. Díaz MF, Hernández R, Martínez G, et al. Comparative Study of Ozonized Olive Oil and Ozonized Sunflower Oil. *J Braz Chem Soc.* 2006;17(2):403-7.
18. Schwartz A, Martinez-Sanchez G, Re L. Guía para el uso médico del ozono. Fundamentos terapéuticos e indicaciones. Madrid; 2011.
19. Miura T, Suzuki S, Sakurai S. Structure elucidation of Ozonized Olive Oil 15th World Congress of the International Ozone Association Medical Therapy Conference. London, 2011:72-6.
20. Valacchi G, Lim Y, Belmonte G, et al. Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. *Wound Repair Regen.* 2011 Jan;19(1):107-15.
21. Geweely N. Antifungal Activity of Ozonized Olive Oil (Oleozone). *Int J Agri Biol.* 2006;8(5):671-8.
22. Kim HS, Noh SU, Han YW, et al. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *J Korean Med Sci.* 2009 Jun;24(3):368-74.
23. Zamora Z, Gonzalez R, Guanche D, et al. Ozonized sunflower oil reduces oxidative damage induced by indomethacin in rat gastric mucosa. *Inflamm Res.* 2008 Jan;57(1):39-43.
24. Zamora Rodriguez ZB, Gonzalez Alvarez R, Guanche D, et al. Antioxidant mechanism is involved in the gastroprotective effects of ozonized sunflower oil in ethanol-induced ulcers in rats. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:65873.
25. Silveira AM, Lopes HP, Siqueira JF, Jr., Macedo SB, Consolaro A. Periradicular repair after two-visit endodontic treatment using two different intracanal medications compared to single-visit endodontic treatment. *Braz Dent J.* 2007;18(4):299-304.
26. Thompson T. Observation on the Medical Administration of Ozonized Oils. *Med Chir Trans.* 1859;42:349-60.

27. WO0137829(A1), Gomez-Moraleda MA, Melegari P, Aglio RD; Composition comprising ozonized oils and/or other ozonized natural and/or synthetic products and their use in pharmaceutical, cosmetic, dietetic or food supplement compositions in human and veterinary medicine. 2001.
28. US984722, Twombly AH; Composition Yielding Ozone. 1911.
29. US5270344, Herman S; Method of treating a systemic disorder using trioxolane and diperoxide compounds 1993.
30. US5364879, Herman S; Medical uses of trioxolane and diperoxide compounds. 1994.
31. US2356062, Charles J; LATIMER LAB INC assignee. Therapeutic Composition. 1944.
32. US3504038, Beal RE; Ozonization of vegetable oils in an improved aqueous medium 1970.
33. Martinez-Sanchez G, Al-Dalain SM, Menendez S, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol.* 2005 Oct 31;523(1-3):151-61.
34. Hernandez F, Hernandez D, Zamora Z, et al. Giardia duodenalis: effects of an ozonized sunflower oil product (Oleozone) on in vitro trophozoites. *Exp Parasitol.* 2009 Mar;121(3):208-12.
35. Schulz S. [A new model for integral measuring of wound healing processes in small laboratory animals, tested with ozonized olive oil (author's transl)]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 1981 Feb 5;88(2):60-4.
36. US20060074129, Mirabal JM, Menendez-Cepero S, et al.; Method for obtaining ozonized oils and vegetable fats and use of said products for pharmaceutical and cosmetic purposes CU patent US20060074129. 2006.
37. El Hadary AA, Yassin HH, Mekhemer ST, Holmes JC, Grootveld M. Evaluation of the effect of ozonated plant oils on the quality of osseointegration of dental implants under the influence of cyclosporin a: an in vivo study. *J Oral Implantol.* 2011 Apr;37(2):247-57.
38. Goldstein LS. The treatment of acute herpetic gingivostomatitis with ozonide of olive oil. *N Y State J Med.* 1950 May 15;50(10):1252.
39. Alfonso K, Collazo M, Fernandez M, Ballagas C. Cost-efficacy Analysis of Topical Ozonized Oil versus Mupirocin Cream in the Treatment of Impetigo. *Latin Am J Pharm.* 2008;27(4):512-8.
40. Menéndez S, Re L, Falcón L, et al. Safety of Topical Oleozon® in the Treatment of Tinea Pedis: Phase IV Clinical Trial. *International Journal of Ozone Therapy* 2008;7:55-9.
41. Menendez S, Falcon L, Maqueira Y. Therapeutic efficacy of topical OLEOZON((R)) in patients suffering from onychomycosis. *Mycoses.* 2010 May 17.
42. Beck EG, Viebahn-Hansler R, Wasser G. Current status of ozone therapy - Empirical developments and basic research. *Forschende Komplementarmedizin.* 1998;5(2):61-75.
43. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-

II study. Oral Oncol. 2011 Mar;47(3):185-90.

44. Parodi F. Gel Ossigeno-Ozono. International Journal of Ozone Therapy. 2009;8:162-3.

45. Lezcano I, García G, Martínez G, et al. Effectiveness of ozonated cocoa butter for the treatment of vaginal candidiasis. Rev CENIC Cien Biol. 1998;29(3):206-8.

46. Lipatov SG. Aplicación del aceite ozonizado en el tratamiento de daño químico del tracto alimentario por intoxicación con ácido acético. Ekaterimburg, 2000.

47. Paoli A. The Effects of sport Massage with Mineral Oil, Ozonated Oil and Passive Recovery on Performance and Fatigue Perception in Competitive Amateur Cyclists. International Journal of Ozone Therapy. 2011(Monography III World Congress of Oxygen-Ozone Therapy):57-8.

48. Catela-Cardoso C, Dall'aglio R, Rimonti D, Rodriguez KL, Ferreira LR. Ozonized Sunflower Oil Associated to Lipoic Acid in the Prevention of Muscle Fatigue in Formula 1 Race Pilots. International Journal of Ozone Therapy. 2011(Monography III World Congress of Oxygen-Ozone Therapy):64.

49. Travagli V, Zanardi I, Valacchi G, Bocci V. Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review. Mediators Inflamm. 2010;2010:610418.