

Reporte de caso

Manejo del síndrome de persona rígida con ozonoterapia como tratamiento coadyuvante. Reporte de caso

Management of stiff person syndrome with ozone therapy as adjunctive treatment. Case report

Estoneck Guevara Aguilar

Hospital General de Tlaxcala, Clínica Guadalupe.

Rogelio L Caporal Moreno

ISSSTE, Universidad Autónoma de Tlaxcala.

Palabras clave

Síndrome de
persona rígida,
Ozonoterapia,
ozono,
antiinflamatoria,
sensibilidad, dolor,
Anti-GAD +

Resumen

El síndrome de persona rígida afecta el sistema nervioso central, los signos clínicos que lo distinguen son: rigidez, espasmos musculares, sensibilidad que se incrementan ante estímulos externos generando contracciones musculares y dolor con agotamiento. Este padecimiento tiene una prevalencia 1 a 2 por millón y su incidencia es de 1 por millón por año lo que la hace una patología poco frecuente, desconocida y con tendencia progresiva al deterioro y la discapacidad. La etiología está asociada con medición de anticuerpos y puede ser la expresión de un síndrome paraneoplásico. El tratamiento farmacológico está basado en medicamentos relajantes musculares y medicamentos con mecanismo inmunomodulador o inmunosupresor y un plan complementario de rehabilitación. La terapia con ozono ejerce acciones como la antiinflamatoria, antiálgica, antioxidante, aumenta el flujo cerebral y actúa en la mitocondria permitiendo la producción de energía mediante la acción mitocondrial; resultando una terapia coadyuvante de elección para el manejo de esta patología.

El objetivo de este trabajo fue describir un caso clínico, que se considera relevante por su baja frecuencia de presentación, así mismo dar a conocer el resultado del manejo con la ozonoterapia como coadyuvante en comparación con el tratamiento convencional. Después de 6 meses de terapia integrada donde se incluyó el tratamiento con solución salina ozonizada y con ozono paravertebral, el paciente evolucionó de manera satisfactoria y se pudo incorporar a la vida social.

.
.
...

Keywords

Rigid person syndrome,
Ozone therapy, ozone,
anti-inflammatory,
sensitivity,
pain,
Anti-GAD +

Abstract

Rigid person syndrome affects the central nervous system, the clinical signs that distinguish it is: rigidity, muscle spasms, sensitivity that increase when faced with external stimuli, generating muscle contractions and pain with exhaustion. This condition has a prevalence of 1 to 2 per million and its incidence is 1 per million per year, which makes it a rare, unknown pathology with a progressive tendency to deterioration and disability. The etiology is associated with antibody measurement and may be the expression of a paraneoplastic syndrome. Pharmacological treatment is based on muscle relaxant drugs and drugs with an immunomodulator and immunosuppressant mechanism or suppressive mechanism and a complementary rehabilitation plan. Ozone therapy exerts actions such as anti-inflammatory, anti-allergic, antioxidant, increases brain flow and acts on the mitochondria allowing energy production through mitochondrial action; resulting a coadjuvant therapy of choice for the management of this pathology.

The objective is to describe a clinical case, which is considered relevant for its low frequency of presentation, as well as to publicize the result of management with adjuvant therapy (ozone therapy) compared to the result of 2 isolated and published cases, managed with treatment conventional

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Estoneck Guevara Aguilar (2021). Manejo del síndrome de persona rígida con ozonoterapia como tratamiento coadyuvante. Reporte de caso. *Ozone Therapy Global Journal* Vol. 11, nº 1, pp 113-123

Introducción

El Síndrome de persona rígida (SPS) es un trastorno neurológico raro con características autoinmunes. Se caracteriza por la progresiva rigidez severa de los músculos o rigidez más prominente que afecta a la columna vertebral y las extremidades inferiores.⁷

El nombre de síndrome del hombre rígido es atribuido a Moersch y Woltman de la Clínica Mayo. En su reporte, publicado en 1956, describieron un hombre de 49 años de edad, campesino de Iowa, el cual fue examinado en 1924 por quejas de contractura muscular y dificultad para la marcha y otros 13 pacientes con síntomas similares que también fueron examinados. Debido a que todos los pacientes eran hombres, utilizaron el término *Stiff Man Syndrome* (síndrome del hombre rígido); años después, Asher observó una mujer con la enfermedad y posteriormente, se comenzó a utilizar el término *Stiff Person Syndrome* (síndrome de la persona rígida).⁸

Poco frecuente con un reporte de 250 casos en 30 años con una incidencia de 1 por millón por año, los síntomas generalmente comienzan entre la cuarta y quinta décadas, aunque hay investigaciones que mencionan 4ta y 6ta (Gonzalo Guajardo, G. C. 2019). Afecta mujeres más que hombres, relación 2:1. En los 60 se clasifica dentro de las miopatías sin respaldo bien argumentado, demostrándose ausencia de alteraciones musculares en estudios histológicos, demostrándose por investigaciones y el desarrollo tecnológico dentro de las Ciencias Biomédicas, la Inmunología, así como las técnicas modernas de la histopatología; la existencia de trastornos autoinmunes en dicha enfermedad con la presencia de anticuerpos antidecarboxilasa glutámica ácida (antiGAD) positivos. Pero solamente se aíslan en 60 % de los casos. Alcanza una frecuencia mayor cuando la enfermedad se asocia a otros trastornos autoinmunes como la Diabetes Mellitus tipo 1, Tiroiditis crónica, Vitíligo, Dermatitis herpetiforme, Anemia perniciosa, Timomas, Miastenia gravis, Epilepsia, alopecia y la Insuficiencia corticosuprrenal, entre otras. La aparición de anticuerpos antianfifisina también está presente en esta enfermedad y alcanza mayor frecuencia y títulos cuando se acompaña de cáncer del pulmón o de mama. Existen otros anticuerpos relacionados cuando se acompaña o se asocia con otros trastornos autoinmunes de los citados anteriormente.⁶

Desde el punto de vista clínico aparece rigidez muscular dolorosa progresiva de larga evolución, con espasmos musculares dolorosos principalmente axiales y en miembros inferiores que conducen progresivamente a la invalidez; muerte por complicaciones, con ausencia de signos de enfermedad a nivel cerebral o médula espinal, pero con fibrilaciones y fasciculaciones, con exámenes neurológicos usualmente normales, así como tomografía y resonancia magnética de sistema nervioso central.

Se reconocen tres formas clínicas según con el predominio de los síntomas en la actualidad: la forma típica o Síndrome con el tronco rígido (en inglés, *Stiff trunc syndrome*), el Síndrome de las extremidades rígidas (*Stiff limbs* o *legs syndrome*), y la Encefalomiopatía con rigidez y mioclonía. Los criterios clínicos para el diagnóstico de la forma típica de la enfermedad son: clínica de comienzo lento y progresivo, rigidez muscular progresiva de predominio axial y espasmos musculares dolorosos. Existen variantes del síndrome de la persona rígida típico, entre las que podemos encontrar: el Jerking stiff-man, el focal stiff-man y el paraneoplastic stiffman.⁴⁻⁶ Su diagnóstico a veces se hace difícil por faltar algún elemento complementario que no esté disponible o sea negativo y por los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta. Se dice que los propios neurólogos con largos años de experiencia a veces ven 1 ó 2 casos en toda su carrera, otros ninguno.^{1,12}

El SPR, es una patología autoinmune, mediada por anticuerpos anti-ácido glutámico descarboxilasa (Anti-GAD), enzima que convierte el ácido glutámico en el neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA), presente en el cerebro y el cordón espinal. Se sospecha del origen autoinmune por 1) presencia de anti-GAD, que limita la síntesis del neurotransmisor GABA y por 2) la asociación de la enfermedad con otras patologías autoinmunes, como diabetes mellitus (Schwartz, D. A. 2017). La ácido glutámico descarboxilasa (GAD), es sintetizada principalmente en neuronas GABAérgicas presinápticas, en el sistema nervioso central y en las células de los islotes de Langerhans en el páncreas. Los anti-GAD se han encontrado en alrededor del 60-80% de los pacientes diagnosticados con el SPR. Se han reportado complicaciones como ansiedad, depresión, fracturas patológicas, rupturas musculares, disfagia y en etapas avanzadas la respiración también se ve afectada, dentro de las limitaciones que se encuentran en esta patología son marcha robótica, así como una disminución en la funcionalidad de extremidades inferiores y columna lumbar.²

Respecto a la fisiología el SPR se asocia con anti-GAD. La GAD es la enzima responsable de convertir el glutamato a GABA y existe en dos isoformas: GAD65 y GAD67. La función de ambas está sincronizada para producir y regular los niveles fisiológicos de GABA; GAD67 produce los niveles basales de GABA, mientras que GAD65 juega un rol importante al producir GABA cuando es requerido en situaciones de estrés. La producción de anticuerpos se observa en primera instancia contra GAD65 y no contra GAD67; se han hecho reportes que los anti-GAD tiene como diana en el 60% de los pacientes el antiGAD65. El GABA es el neurotransmisor inhibitorio más importante a nivel del cerebro y médula espinal, lo que explica los síntomas de rigidez y los excesivos espasmos musculares. Éste es sintetizado en neuronas GABAérgicas en el sistema nervioso central y en las células del páncreas, razón por la cual se asocia a diabetes mellitus tipo 1, en quienes se encuentra los niveles de anti-GAD entre 50-100 UI/mL. Aproximadamente el 70% de los pacientes con SPR presenta niveles elevados de anti-GAD, además de anticuerpos contra proteínas sinápticas.²

El tratamiento del SPR se realiza con diazepam, vigabatrin, baclofeno, inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) y plasmaféresis (Tab. 1).²

Tabla 1. Fármacos para el tratamiento de los síntomas

FÁRMACO	ACCIÓN	DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS
Benzodiacepinas ejemplo diazepam, Clonazepam	GABA- α agonista	Diazepam 5-100 mg Clonazepam 1-6 mg	Sueño, vértigo, disartria, depresión respiratoria
Baclofen	GABA- β agonista	Vía hora 560 mg Intratecal 50-800 μ g/día	Somnolencia y vértigo
Antiepilépticos ejemplo levetiracetam, gabapentina	Levetiracetam	2000 mg Gabapetina 3600 mg	Variables
Otras opciones: tizandine, dantrolene, toxina botulínica, fármacos que modulan el proceso inmunológico			
IgIV	Desconocida	2g/kg	Anafilaxia, trombos, cefalea, meningitis aséptica
OZONO	Antiinflamatorio, detoxificante, equilibra el estado redox celular.	En 250 solución salina al 0.9% a 3 microgramos/NmL. Burbujeo constante 10 min + Glutación 600 mg + 1 g Vit C en 50 de fisiológica.	Estrés oxidativo Embolia gaseosa
Nota: Castro Apodaca Modificada.			

El propósito de este trabajo fue evidenciar la acción de la ozonoterapia como tratamiento coadyuvante en el Síndrome de Persona Rígida y ver su utilidad en comparación con casos tratados de manera convencional.

Presentación del caso

Paciente masculino de 52 años de edad con diagnóstico de síndrome de persona rígida de 9 años de evolución manejado en el IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social). Inicia con movimientos tórpidos debilidad y rigidez en músculos inferiores, así como dolor discapacitante en el dorso del tronco, se agregan espasmos en ambos miembros inferiores (muslos y piernas). Posteriormente en menor grado en miembros superiores, también en abdomen y en la espalda que le impedía flexionarse. Fue tratado con Diazepam, Valproato de Magnesio, Clonazepam, Baclofeno y otros que no recuerda, sin mejoría, con evolución tórpida y cada vez más discapacitante. Recibe Ig IV cada 6 meses. Decide acudir a terapia con ozono fuera de la institución.

El paciente niega presencia de antecedentes crónico-degenerativos, alérgicos. Operado por cirugía de trauma por accidente automovilístico hace 4 años, ha requerido internamientos frecuente para manejo del dolor (1-2 por mes) vive en casa propia pensionado por invalidez, niega toxicomanías.

Datos de interés al examen físico

Cuello: sin alteraciones. Cardiovascular: ruidos cardíacos rítmicos y de buena intensidad. Presión arterial 80/70. Frecuencia cardíaca: 72 por min. Abdomen: Plano, no hernias de la pared, con marcada contractura muscular de la pared. Sistema Osteomioarticular: marcada contractura de los músculos paravertebrales dorsales y lumbares; espasmos musculares dolorosos, lordosis marcada, con contractura de los músculos de ambos muslos y pantorrillas. Al examinarlos experimentan espasmos dolorosos. Ambos pies de predominio derecho con énfasis en el 1er cotejo, el cual tiene que mantener con el zapato para que no se hiperextienda. En varo-equino, hipereflexia patelar. No moviliza dichos miembros por la marcada rigidez y exageración de los espasmos al intentarlo y le ocasiona dolor. No es posible lograr los movimientos de las articulaciones de las caderas, rodillas y tobillos. Los músculos: Cuello igualmente rígido que le dificulta los movimientos de flexión-extensión, rotación y latero flexión. Evaluación Neurológica: AV 20/100OI, 20/50 OD reducción del campo periférico del ojo derecho, Fondo de ojo normal, nistagmo horizontal y rotatorio no agotable, hipostesia de la 3ra rama del trigémino derecho, weber lateralizado a la derecha, Rine + derecho, Swabach sin acortamiento. Fuerza paraparesia espástica con marcada hipertonía y espasmos dolorosos frecuentes sobre todo al examinarlo. Escala EPN (Escala de puntuación nominal del dolor en 9-10, Escala de tono muscular y reflejos (Oxford) se evaluó en 1, la escala de espasticidad Ashworth se evaluó en 3-4, la de reflejos o Serdel se evaluó en 4. No trastornos sensitivos a ningún nivel. No Hoffman ni Tromner. Hipoestesia en guante y calcetín que es cambiante, no meníngeos ni atáxicos marcha claudicante con apoyo con flexión mayor en la derecha sin presencia de patrón neurológico. No toma de pares craneales. Fondo de ojo sin alteraciones.

Exámenes complementarios: Biometría hemática con Hemoglobina 17.4, hematocrito: 51.3 % leucograma: $5,85 \times 10^9/L$, Neutrófilos 45.6, linfocitos 45.5, velocidad de sedimentación globular 10 mm/h, glicemia 96 mmol/L. Pruebas de función renal: creatinina 0.86, urea 29, BUN13.6, BUN/CREAT 15. Estudios de función hepática todos normales: TGP, TGO, GGT, Fosfatasa Alcalina, Proteínas Totales y fraccionadas. Estudio de lípidos colesterol 211, HDL34, LDL 157, Trig 207, Índice aterogénico de 6.2. Inmunoglobulina G 975, A 395, M 80, captación de hierro 266, saturación de Hierro 38 Coagulograma normal. Electrocardiograma trazado normal. Radiología del Tórax marcada lordosis. Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de cráneo sin alteraciones. Grupo sanguíneo O+, Rh +, tiempo de protrombina 13 s, tiempo de tromboplastina 30,4 s. Cloruro 10, electrolitos séricos normales. Radiología del Tórax lordosis, compatible con cambios pulmonares crónicos de enfisema y cardioangiosclerosis, hepatomegalia asociada a CCL no agudizada, Electroencefalograma (EEG) sin evidencias de isquemias o necrosis. Antivuerpos antidescarboxilasa del ac. glutámico: positivo a 553,9(Limites de 0-1.5) Electromiografía: Músculos cuádriceps sural, sartorio, gemelos ambas extremidades inferiores; se observa actividad continua de las unidades motoras, anormal en reposo, con distribución difusa sin datos de desmielinización. Tanto el paciente como sus familiares recibieron información verbal y por escrito sobre el tratamiento de ozonoterapia quienes firman un consentimiento informado previo al tratamiento.

El Generador de Ozono utilizado fue un equipo Marca Ozono Bio3 con N° de serie 503 de 3 potencias con certificación por COFEPRIS y clave SCIAN 334519.

El dispositivo de administración de la Solución Salina fue armado in situ para cada paciente conforme a las normas e instrucciones dadas en el diplomado español de AEPROMO. Se utilizó por tanto, Solución Salina al 0.9% en frasco de cristal marca PISA y /o pipeta de cristal presentada en el diplomado internacional de ozonoterapia español dirigido por la Dra. Adriana Schwartz 2019.

1. Se le instaura el protocolo de ozonoterapia sistémica y local que consistió en: infiltraciones intramusculares paravertebrales a dosis iniciales de $10 \mu g/NmL$, volumen de 3 mL a distancia de 1,5 cm del proceso espinoso a nivel lumbar L4-L5 a frecuencia de 2 sesiones por semana iniciales durante 3 semanas con dosis de incremento gradual hasta $20 \mu g/NmL$ 1 sesión por semana hasta 15 sesiones en total. La evolución fue medida con 4 escalas y por laboratorio mediante Anti GAD. (Ver tabla 2).
2. Administración de Solución Salina Ozonizada (SSO3) A $3 \mu g/NmL$ con una frecuencia inicial de dos sesiones por semana, durante 3 semanas. A partir de mejoría evidente, se espacian las sesiones a una por semana durante cuatro semanas manteniendo la concentración de $3 \mu g/NmL$ posterior 1 por mes hasta 4 sesiones. En total recibió 14 sesiones de ozono sistémico.

3. Cada sesión de SSO3 fue acompañada de administración I.V. de Glutati3n 600 mg + Vit C 1 g diluidos en 50 mL de Soluci3n Fisiol3gica. En total recibió 8.4 gr de glutati3n y 14 gr de Vit. C

Tabla 2. Evoluci3n

	Laboratorios	Escala del dolor (EPN)	Escala Oxford Tono muscular y reflejos	Escala Ashworth. Espasticidad	Escala de Serdel Reflejos
INICIALES	Anti- GAD 533.9UI/mL	9-10	1	3-4	3-4
4 semanas	Sin resultado	5	3	2-3	2
6 meses	= 250UI/mL	2	4-5	1	1
<p>Nota:</p> <p>Anti GAD (anti 3cido glutamicodescarboxilasa) el valor de referencia normal de 0 – 4.99UI/mL</p> <p>EPN (escala de puntuaci3n nominal) 0 = sin dolor a 10= peor dolor</p> <p>Escala Oxford 5 = normal a 0 = Par3lisis total</p> <p>Escala Ashworth 0 = Normal a 4 = Rigidez</p> <p>Escala de Sardel 0 = Normal a 4 = hipereflexia</p>					

Fuente: Expediente cl3nico

Discusi3n

Los anticuerpos anti-GAD no son espec3ficos para el SPR, la poblaci3n normal lo expresa hasta en el 1% de los evaluados, son positivos hasta en el 5% en diferentes s3ndromes neurol3gicos, como son: la ataxia cerebelosa, la encefalitis l3mbica con mioclonos y la epilepsia del l3bullo temporal (Miguel Angel Serra et al 2015). La severidad cl3nica de la enfermedad no tiene relaci3n con el valor de los t3tulos de anticuerpos medidos en suero y l3quido cefalorraqu3ideo; hay reportes de pacientes que desarrollan una enfermedad severa con t3tulos bajos y viceversa, mientras otros con la enfermedad tienen t3tulos s3ricos negativos. ⁶

Los anticuerpos antianfifisina y antigeferin –proteínas sinápticas– se expresan en síndromes paraneoplásicos asociados con tumores de seno, ovario, carcinoma pulmonar de célula pequeña, carcinoma de célula renal, carcinoma tiroideo, cáncer de colon, timoma, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, colangiocarcinoma.¹³ En el SPR como en los síndromes paraneoplásicos se forma una defectuosa endocitosis del neurotransmisor generada por el anticuerpo.⁷ Para el SPR en personas con cáncer se propone un mecanismo patológico directo de los anticuerpos, lo que se demostró por experimentos de laboratorio con ratones que fueron infundidos con anticuerpos específicos antianfifisina, los cuales desarrollaron el síndrome clínico, con anomalía en los estudios de electromiografía y positividad de los anticuerpos en el sistema nervioso central.⁶ La participación de las células T y B en el SPR no es definida. Se propone que las células de la microglía y las células B funcionan como células presentadoras de antígenos (antígeno GAD65) al linfocito T, perpetuando su efecto en el sistema nervioso central, y las células B se vinculan con la generación de poblaciones oligoclonales de anticuerpos.⁶

Si analizamos la evolución del padecimiento, los casos revisados en la bibliografía son femeninas de entre 50 y 60, estamos en presencia de una entidad de progresión en el tiempo, llevando cada vez más a discapacidad hasta un estado de invalidez. En ocasiones cuando comienza la enfermedad y con el avance de la misma, afecta a personas aún en edades productivas. En contraste las actividades intelectuales se conservan. En la misma pueden presentarse en la evolución complicaciones y una afectación psíquica importante con hospitalizaciones frecuentes. Los músculos de la respiración y deglución, así como los de la cara pueden estar afectados en los casos más avanzados. Una de las más graves complicaciones descritas en ese caso es una de ellas con vigilancia de más de 3 años con Insuficiencia ventilatoria que obliga a estos pacientes a ser ingresados en Unidades de Terapia intensiva. Otra como las úlceras por presión por el encamamiento.

Conclusiones

La evolución del tratamiento convencional contrasta con la del paciente manejado con ozonoterapia que logró regresar a su actividad productiva después de 6 meses de manejo continuo con la terapia establecida. Esta asociación de terapias logró un efecto antiinflamatorio, antiálgico y por tanto se considera una opción de manejo coadyuvante exitoso para este tipo de pacientes. Se deberán realizar estudios clínicos más amplios para demostrar la real eficacia de la asociación de la ozono terapia en esta patología.

Referencias Bibliográficas

- 1.- Adriana Schwartz, Scientific Secretary of ISCO3, Gregorio Martínez-Sánchez, President of ISCO3. International Scientific Committee of Ozone Therapy ISCO3. ISCO3/EPI/00/04 Potential use of ozone in SARS-CoV-2 / COVID-19 Official Expert Opinion of the International Scientific Committee of Ozone Therapy (ISCO3) ISCO3/EPI/00/04 (March 10, 2020). Approved by ISCO3 on 13/03/2020 Original drafters of the paper.
- 2.- Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID. 11 de Agosto de 2020. Servicio Canario de Salud. Gobierno de Canarias.
- 3.- Morteza Izadi, et all. Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review, International Immunopharmacology; Volume 92, March 2021, 107307.
- 4.- Giovanni Ricevuti, et all. Oxygen-ozone immunocutaneous therapy in COVID-19 outbreak: facts and figures, Ozone Therapy 2020; Volume 5:9014.
- 5.- Vivian Barroto Rodríguez, Antonio Jiménez Tapia. Ozonoterapia, propuesta justificada para la prevención y rehabilitación en COVID-19, Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación. 2020;12(3):e520
- 6.- Velio Álvaro Bocci. Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. State of the Art. Archives of Medical Disease; Volume 37, Issue 4, May 2006, pages 425-435
- 7.- Gregorio Martínez Sánchez, Adriana Schwartz, Vincenzo Di Donna. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19; Antioxidants (Basel). 2020 May 6;9(5):389. doi: 10.3390/antiox9050389.
- 8.- Declaración Internacional de Madrid sobre la Ozonoterapia (3era Edición). 22 de Marzo 2020. "Por la unificación de criterios en la práctica de la Ozonoterapia".
- 9.- ISCO3 Follow-up to the preliminary results about use of O₂/O₃ in the treatment /prevention of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). SOP: ISCO3/ RES /01/03 Version: 12 ENG Date: 01/09/2020 Page 1 of 4
- 10.- V. Bocci. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today; J Biol Regul Homeost Agents. Apr-Sep 1996;10(2-3):31-53.
- 11.- V. Bocci. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine?; Br J Biomed Sci. 1999;56(4):270-9.
- 12.- Soumya Nagashri Manjunath, et all. Recent case studies on the use of ozone to combat coronavirus: Problems and perspectives. Environ Technol Innov. 2021 Feb;21:101313. doi: 10.1016/j.eti.2020.101313. Epub 2020 Dec 13.
- 13.- Adriana Schwartz, Gregorio Martínez Sánchez. La ozonoterapia y su fundamentación científica, Revista Española de Ozonoterapia vol. 2, nº 1. pp. 163-198, 2012.
- 14.- Adriana Schwartz, Manual de Ozonoterapia Clínica, Medizeus. Soluciones Médicas.
- 15.- Adriana Schwartz, et all. Complementary application of the ozonized saline solution in mild and severe patients with pneumonia COVID-19: A non-randomized pilot study. March 2021 Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research 9(2):126-142
- 16.- Marcos Edgar Fernández-Cuadros, et all. Effect of Rectal Ozone (O₃) in Severe COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results. S N Comprehensive Clinical Medicine (2020) 2:1328–1336

17.- Daiana Yulissa Pena-Lora, et all. Uso de ozonoterapia rectal en paciente anciana con neumonía grave por COVID-19. Revista Española de Geriatría y Gerontología, Volume 55, Issue 6, November–December 2020, Pages 362-364

18.- Husham A. Razzaq, et all. Utilization of Ozone as a Complementary Therapy for COVID-19 Patients. International Journal of Psychosocial Rehabilitation, Vol. 24, Issue 07, 2020 ISSN: 1475-7192

19.- Alberto Hernández, et all. Ozone therapy for patients with SARS-COV-2 pneumonia: a single center prospective cohort study. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.03.20117994>.this version posted June 12, 2020

20.- Adriana Schwartz, Gregorio Martínez Sánchez. Potential use of ozone in SARS-CoV-2 / COVID-19 Official Expert Opinion of the International Scientific Committee of Ozone Therapy (ISCO3) ISCO3/EPI/00/04 (March 10, 2020). Approved by ISCO3 on 13/03/2020. SOP: ISCO3/EPI /00/04. Version: 4 Draft, Date: 9/03/2020, Page 1 of 15

21.- Jacqueline Díaz Luis, et all. Efecto modulador de la ozonoterapia sobre la actividad del sistema inmune. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter vol.29 no.2 Ciudad de la Habana abr.-jun. 2013

22.- Travagli V, Zanardi I, Silvietti A, Bocci V. A physicochemical investigation on the effects of ozone on blood. Int J Biol Macromol. 2007; 41: 504-11.

23.-<https://datosmacro.expansion.com/demografia/estructura-poblacion/espana>.
datosmarco.com

24.-<https://www.rtve.es/noticias/20210319/radiografia-del-coronavirus-residencias-ancianos-espana/2011609.shtml>

25.https://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadisticaycartografia/badea/operaciones/consulta/anual/38528?CodOper=b3_2314&codConsulta=38528