

Especialización en Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA
JUAN N. CORPAS

Educación y Salud de Calidad
con Sentido Social

Trabajo de grado

**EFFECTO DE LA OZONOTERAPIA SOBRE LA CALIDAD DE VIDA EN
PACIENTES CON FIBROMIALGIA**

GISELLE DANIELA DÍAZ BUSTOS

BELKYS NATHALY MANZANO OROZCO

NATALIA NEVADO ARDILA

GLORIA MARÍA TABORDA ZAPATA

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N CORPAS
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS Y FARMACOLOGÍA
VEGETAL
BOGOTÁ
2022**

**EFFECTO DE LA OZONOTERAPIA SOBRE LA CALIDAD DE VIDA EN
PACIENTES CON FIBROMIALGIA**

**GISELLE DANIELA DÍAZ BUSTOS
BELKYS NATHALY MANZANO OROZCO
NATALIA NEVADO ARDILA
GLORIA MARÍA TABORDA ZAPATA**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

VICTOR HUGO FORERO

**LINA MARITZA PINILLA
MEDICO FAMILIAR
ESPECIALISTA EN TERAPEUTICAS ALTERNATIVAS Y FARMACOLOGÍA
VEGETAL
EPIDEMIÓLOGA**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N CORPAS
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS Y FARMACOLOGÍA
VEGETAL
BOGOTÁ
2022**

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer principalmente a Dios por permitirnos investigar en favor de ayudar a nuestros pacientes, a la universidad a la universidad Juan N Corpas, por crear estos espacios de investigación, a nuestros docentes de la especialización por compartir todo el conocimiento y en especial a nuestros tutores la Doctora Lina Pinilla por su gran ayuda, al Doctor Forero por su orientación, al Doctor Alberto Villamarín por su aprobación, a UNIMED por permitirnos utilizar las instalaciones, a los parques de la salud y al Doctor Rojas por apoyar este proyecto de investigación, gracias al equipo de trabajo, a nuestros padres y familiares que nos apoyaron económicamente, a los pacientes por su constancia y responsabilidad en el tratamiento y a todos los que hicieron posible que este trabajo se realizara con éxito.

CONTENIDO	Pág
INTRODUCCIÓN	12
1.OBJETIVOS	13
1.1.1 OBJETIVO GENERAL	13
1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
1.2.1 DEFINICIÓN	14
1.2.2 JUSTIFICACIÓN	14
1.3 MARCO TEÓRICO	15
1.4 MATERIALES Y MÉTODOS	23
1.4.1 MATERIALES	23
1.4.2 METODOLOGÍA	24
1.5 DESARROLLO DEL PROYECTO	26
1.5.1 CRONOGRAMA	26
1.5.1 ANÁLISIS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO	32
1.6 CONCLUSIONES	35
1.7 RECOMENDACIONES	36
1.8 BIBLIOGRAFÍA	37

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Distribución sexo
pag 28

Gráfica 2. Distribución según ocupación de población objetivo de estudio
pág 28

Gráfica 3. Tiempo de diagnóstico de fibromialgia
pág 29

Gráfica 4. Cantidad de analgesicos usados
pag 29

LISTA DE TABLAS

pág

Tabla 1. Media según puntaje FIQ pre intervención y post intervención con ozono en población de estudio	30
Tabla 2. EVA pre intervención	31
Tabla 3. EVA pos intervención	32
Tabla 4. incapacidades pre intervención	33
Tabla 5. Incapacidades pos intervención	33

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Consentimientos informados
pág 41

Anexo B. Instrumento FIQ
pág 42

Anexo C. WPI INDEX
pág 43

GLOSARIO

FIBROMIALGIA: La fibromialgia es un trastorno caracterizado por dolor musculoesquelético generalizado acompañado por fatiga y problemas de sueño, memoria y estado de ánimo. 33

CALIDAD DE VIDA: La percepción del individuo sobre su posición en la vida dentro del contexto cultural y el sistema de valores en el que vive y con respecto a sus metas, expectativas, normas y preocupaciones.

FIQ: (Fibromyalgia Impact Questionnaire) cuestionario autoadministrado que evalúa el impacto del SFM (síndrome de fibromialgia) en la capacidad física, la posibilidad de realizar el trabajo habitual y, en el caso de realizar una actividad laboral remunerada, el grado en el que el SFM ha afectado esta actividad, así como ítems subjetivos muy relacionados con el cuadro de SFM (dolor, fatiga, sensación de cansancio y rigidez) y con el estado emocional (ansiedad y depresión).

EVA: Permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente con la máxima reproducibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad.

OZONOTERAPIA: La ozonoterapia (O3X) es un tratamiento médico complementario que utiliza una mezcla de oxígeno-ozono (95%-99,95% de oxígeno y 0,05%-5% de ozono), generada por un equipo dispositivo médico certificado, como agente terapéutico y un protocolo médico definido para tratar una amplia gama de enfermedades. valor medio de la puntuación del FIQ previo a intervención estaban en un 71.9 %, al final del tratamiento se encontraron en un 56.2% pasando a un impacto moderado, los de impacto moderado pasaron de 7.4% pre-intervención a 14.28% post intervención y los de impacto leve pasaron de 14.28% a un 18.5%.

RESUMEN

En el presente proyecto queremos establecer si se presenta un cambio en la calidad de vida en pacientes con fibromialgia al realizar ozonoterapia endovenosa en 15 pacientes con este diagnóstico. Descripción: previa a la intervención se realizó la aplicación de la escala FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) escala que mide calidad de vida en pacientes con fibromialgia, posteriormente se realizó el protocolo de aplicación de ozono intravenoso con método Corpa aplican nuevamente las escalas FIQ y EVA para luego proceder a analizar los datos obtenidos. Resultados: Se obtuvo una disminución del impacto de la enfermedad en la calidad de los pacientes, los que se encontraban en un comienzo en un Conclusiones: se logró describir el impacto de la aplicación de ozono intravenoso en la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de fibromialgia, se logra alcanzar la disminución del impacto de la enfermedad en las labores cotidianas de los pacientes, logrando intervenir en variables importantes como lo son dolor, trastornos del sueño y en situaciones emocionales como lo son ansiedad y depresión. Por lo anterior esta podría ser una alternativa terapéutica para estos pacientes.

PALABRAS CLAVES: Fibromialgia, calidad de vida, FIQ, EVA, ozon.,

ABSTRACT: In the present project we want to establish if there is a change in the quality of life in patients with fibromyalgia when performing intravenous ozone therapy in 15 patients with this diagnosis. Description: prior to the intervention, the FIQ scale (Fibromyalgia Impact Questionnaire), a scale that measures quality of life in patients with fibromyalgia, was applied. Subsequently, the protocol of intravenous ozone application with the Corpa method was carried out, the FIQ and EVA scales were applied again and then the data obtained were analyzed. Results: A decrease in the impact of the disease on the quality of the patients was obtained, those who were at the beginning in an average value of the FIQ score prior to intervention were at 71.9%, at the end of treatment were at 56.2%, moving to a moderate impact, those of moderate impact went from 7.4% pre-intervention to 14.28% post-intervention and those of mild impact went from 14.28% to 18.5%. Conclusions: it was possible to describe the impact of the application of intravenous ozone on the quality of life of patients diagnosed with fibromyalgia, it was possible to achieve the reduction of the impact of the disease on the daily work of patients, intervening in important variables such as pain, sleep disorders and emotional situations such as anxiety and depression. Therefore, this could be a therapeutic alternative for these patients.

KEY WORDS: Fibromyalgia, Quality of life, fibromyalgia impact questionnaire scale EVA scale

INTRODUCCIÓN

La fibromialgia es una enfermedad crónica que afecta principalmente la calidad de vida de quien la padece, ya que se relaciona con muchos síntomas; principalmente el dolor.

Es una enfermedad comúnmente mal diagnosticada, su tratamiento es complejo y para muchos médicos se convierte en un problema, ya que se agotan las opciones de tratamiento y el paciente no mejora. Por lo que en los últimos años han sido de gran ayuda las diferentes terapias alternativas y complementarias una de estas es la ozonoterapia, que es básicamente nuestro objetivo de estudio.

Aunque la información es limitada, en diferentes estudios descritos en el contenido de este proyecto, se han concluido resultados favorables entre el uso de terapias con ozono y calidad de vida en pacientes con fibromialgia, por lo que consideramos que nuestro proyecto se convierte en un gran reto de investigación y pudiendo generar impacto en nuestro país, favoreciendo principalmente al paciente y por consiguiente al médico, y el sistema de salud.

1. OBJETIVOS

1.1.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar el efecto de la ozonoterapia en la calidad de vida en pacientes con fibromialgia.

1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar la sintomatología referida por los pacientes en el estudio.
- Determinar el efecto de ozonoterapia en la intensidad del dolor sobre la población en estudio.
- Determinar el efecto de ozonoterapia en otras dimensiones de la calidad de vida en pacientes con fibromialgia e impartir recomendaciones.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.2.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Dada la alteración significativa en la calidad de vida de los pacientes con fibromialgia queremos establecer si la terapia con ozono sistémico en este caso endovenoso tendría un impacto en esta.

1.2.2 JUSTIFICACIÓN

Evaluar el impacto en la calidad de vida en pacientes con fibromialgia, que se han sometido voluntariamente a ozonoterapia, dado que es una patología prevalente, siendo está muy limitante e incapacitante, en donde no se tienen estudios referentes que intervengan en la calidad de vida con esta terapéutica. En esta patología se utilizan múltiples tratamientos farmacológicos sin lograr realmente una solución o mejoría en los síntomas del paciente, por lo que se convierte en una gran reto de estudio.

1.3 MARCO TEÓRICO

La fibromialgia es una enfermedad crónica, que se caracteriza por dolor musculoesquelético generalizado, hiperalgesia y alodinia, sumado a otros síntomas que deterioran la calidad de vida de quien lo padece como por ejemplo fatiga, insomnio o sueño no reparador, cefalea, depresión, ansiedad, dificultad para la concentración y memoria. (1)

El dolor crónico tiene una incidencia en el 56% en la población en general, siendo uno de los síntomas más frecuentes en la práctica médica (2). Los cuales generan una alteración significativa en la calidad de vida de los pacientes, con predominio mayor en mujeres con una proporción de 9 por cada hombre (3), afectando en promedio el 0.5 al 5% de la población en general (4), la mayoría de los pacientes se encuentran en edades entre los 25 y los 50 años. (5).

Etiopatogenia

Hoy en día, es un hecho que el estrés oxidativo, es de gran relevancia en la fisiopatología poco conocida de la fibromialgia, este produce una alteración en la nocicepción. Se ha visto un estado de hiperexcitabilidad central del sistema de transmisión del dolor en las personas con FM, comprobando un aumento en la amplitud de los potenciales evocados, descenso del umbral y alteraciones en la adaptación tras un estímulo térmico doloroso. (7, 8,9). Se desconoce si el proceso de sensibilización central mantenida y detectada en pacientes con fibromialgia esté relacionada con una estimulación periférica nociceptiva aún no descubierta. La fatiga muscular está relacionada con la disfunción mitocondrial por defecto del citocromo oxidasa y la alteración en la irregularidad de las fibras musculares; incluso por biopsia cutánea se logró determinar que en estos pacientes hay un déficit de coenzima Q10 que provoca una disfunción mitocondrial aumentando las especies reactivas de oxígeno (1,10).

Como producto del estrés oxidativo, se ha detectado un descenso del umbral en el reflejo de flexión nociceptiva, además de un aumento de concentración de glutamato, sustancia P, factor de crecimiento neuronal (11,12). Asociado al aumento de calcio intracelular y salida de potasio, dentro del sarcolema, junto con la

activación de citocinas proinflamatorias, lo que contribuye al dolor, fatiga, debilidad y rigidez por el dolor simpático mantenido que provoca. (1)

Otras causas mencionadas en la etiopatogenia, la alteración neuroendocrina que se ha identificado, la disminución en la secreción de hormona adrenocorticotropa, baja respuesta de la tirotrópina, disminución de la secreción de cortisol y adrenalina, niveles bajos de serotonina en plasma y disminución de los niveles del factor de crecimiento insulínico tipo 1. (13).

Clasificación

Según la academia americana de reumatología define la fibromialgia con los siguientes criterios 1) dolor generalizado en combinación con 2) sensibilidad en 11 o más de los 18 sitios de punto sensible específicos (4). A continuación los criterios diagnósticos:

Para diagnosticar la fibromialgia es necesario cumplir las siguientes 3 condiciones:

- 1) índice de dolor generalizado (widespread pain index, WPI) ≥ 7 y puntuación en la escala de gravedad de los síntomas (symptom severity scale, SSS) ≥ 5 o WPI 4-6 y SSS ≥ 9
- 2) dolor generalizado, es decir que se presenta en ≥ 4 de las 5 áreas del cuerpo (no se incluyen la mandíbula, el tórax ni el abdomen)
- 3) persistencia de los síntomas ≥ 3 meses

Índice de dolor generalizado (WPI): el paciente valora el número de áreas en las que el dolor se presentó durante la última semana (resultado 0-19)

- 1) área superior izquierda: mandíbula (izquierda)^a, hombro superior (izquierdo), brazo izquierdo, antebrazo izquierdo
- 2) área superior derecha: mandíbula (derecha)^a, hombro superior (derecho), brazo derecho, antebrazo derecho

3) área inferior izquierda: cadera (glúteo o trocánter mayor), muslo izquierdo, pantorrilla izquierda

4) área inferior derecha: cadera (glúteo o trocánter mayor), muslo izquierdo, pantorrilla izquierda

5) área axial: cuello, espalda superior, espalda inferior, tórax^a, abdomen^a

Escala de gravedad de los síntomas (SSS): se valoran

1) agravamiento de cada uno de los siguientes síntomas durante la última semana (cada uno en la escala 0-3, puntuación total 0-9):

– fatiga, – sueño no reparador, – trastornos cognitivos

Según la escala: 0 — sin trastornos, 1 — trastornos poco pronunciados o leves, en general leves o que se presentan periódicamente, 2 — moderados, frecuentes y/o de intensidad moderada, 3 — graves: muy pronunciados, persistentes, molestos

2) presencia de los siguientes síntomas en los últimos 6 meses (1 por cada síntoma, puntuación total 0-3):– cefalea, – dolor o contracciones en el hipogastrio, – depresión.

El índice SSS es la suma de puntuación de todas las categorías mencionadas (intervalo 0-12).

Debido a la falta de claridad en la génesis de esta enfermedad se han planteado múltiples tratamientos que incluyen manejo farmacológico y no farmacológico. Dentro de los cuales se encuentran: AINES, otros antiinflamatorios (glucocorticoides, opioides, antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, IMAO, inhibidores mixtos de la recaptación de serotonina y noradrenalina), relajantes musculares, análogos del GABA, tratamiento rehabilitador y físico, agentes físicos como: Láser, Termoterapia, Estimulación nerviosa transcutánea, Ultrasonido, Magnetoterapia, tratamientos físicos aplicados a nivel craneal, quiropraxia, tratamiento psicológico, terapia neural, acupuntura, homeopatía, ozonoterapia, reiki, tai-chi, entre otras con componente multidisciplinario.

Tratamiento

Dado el gran componente de afectación en la calidad de vida, se han planteado múltiples opciones de tratamiento a lo largo de los años, sin embargo no se ha logrado gran mejoría; por otra lado, la polifarmacia en ocasiones aumenta la dependencia del paciente, razón por la cual se han buscado diferentes opciones complementarias a la medicina alopática, entre estas la ozonoterapia, pues se ha descrito que factores genéticos y ambientales juegan un rol importante en la fisiopatología de la enfermedad, donde el estrés oxidativo tiene un rol importante en el desarrollo de la misma (22).

Cómo ya se mencionó previamente, la ozonoterapia es susceptible a estudio; el ozono es una sustancia la cual está compuesta por 3 átomos de oxígeno (O₃). Esta sustancia es 10 veces más soluble en líquido que el oxígeno, esto explica por qué se difunde tan fácil en sangre y tejidos. La administración de una mezcla de oxígeno-ozono para lograr un efecto antioxidante, restauración de la respuesta inmune equilibrio y síntesis de sustancias biológicamente activas que genera una respuesta antiinflamatoria y analgésica. (14).

El ozono pese propiedades de controlar el estrés oxidativo; en sus primeros usos, se implementó para desinfectar y esterilizar quirófanos e instrumentos quirúrgicos en 1856, posterior en 1892, se usó para el tratamiento de tuberculosis. Durante la I guerra mundial se implementó el manejo de heridas (15). Las primeras experiencias en el tratamiento de la ozonoterapia han sido descritas por Bocci, tras la aplicación de la autohemoterapia, con mejoras en lo referente a la debilidad muscular, fatiga, alteraciones del sueño y cefalea (16).

Dentro de los mecanismos moleculares en los que el ozono actúa son: La activación del factor inducible de hipoxia (HIF-1), Factor nuclear de células T activadas (NFAT), activación del factor de transcripción factor nuclear eritroide 2 (NRF2) y (AP-1) vías que promueven la reparación celular. (15)

Cabe aclarar que el ozono por sí mismo no entra en el organismo, sus efectos son mediados por la rápida oxidación de sustancias sanguíneas. La formación de especies reactivas de oxígeno, como lipoproteínas peroxidasa e hidrógeno peroxidasa, activa el shunt hexosa monofosfato, lo cual incrementa la producción de 2,3 difosfoglicerato en los eritrocitos, desplazando la curva de la hemoglobina y mejorando la liberación de oxígeno a los tejidos. El incremento de malonildialdehído (formado de la degradación de los lípidos poliinsaturados en contacto con ERO), junto con el incremento de la peroxidación lipídica, altera el pH intracelular, y puede

modificar e incrementar la flexibilidad de la membrana del eritrocito y así mejorar el flujo sanguíneo. A su vez, influye en la liberación de sustancias como adenosina, óxido nítrico y prostaglandinas puede colaborar a mejorar la microcirculación y disminuir la resistencia vascular. (17).

La administración de ozono resulta en una activación de peroxidasas, el sistema glutatión que contribuye al transporte de oxígeno, esto estimula la síntesis de ATP. Esta terapia se ha propuesto como un método alternativo para manejo del dolor, modulación de la respuesta inmune, ante infecciones virales, bacterianas y fúngicas, disfunción endotelial e incluso para alteraciones del metabolismo de los carbohidratos y las proteínas. (18).

Una explicación del efecto antiinflamatorio del ozono es por su capacidad para oxidar compuestos que contienen dobles enlaces, entre ellos el ácido araquidónico y las prostaglandinas, por otra parte, el efecto analgésico del ozono está motivado por la entrada progresiva de oxígeno en la zona inflamada y la oxidación de mediadores del dolor que se forman en el área de lesión y participan en la transmisión de la señal nociceptiva al sistema nervioso central. (19)

Está descrito que el ozono a dosis bajas actúa como inmunomodulador. La inducción en la síntesis de citocinas (péptidos biológicamente activos) en leucocitos permite activar sistemas de defensa inespecíficos. Entre las acciones de las citocinas están: aumento del interferón, factor de necrosis tumoral (destruye células extrañas), IL-6 (síntesis de inmunoglobulinas), IL-8 (estimula la leucopoyesis), IL-1 (aumenta la temperatura corporal, y síntesis de proteína C reactiva, α 1-antitripsina, transferrina y ceruloplasmina, que son antioxidantes y activan los linfocitos T). En respuesta a la activación de los linfocitos, se sintetizan linfocinas, que causan proliferación de linfocitos T y transformación de linfocitos B en células plasmáticas, con aumento de síntesis de inmunoglobulinas. Por otro lado, a concentraciones elevadas, el ozono produce peroxidación de lípidos en la membrana celular de macrófagos. La acumulación de productos de degradación de los mismos (malondialdehído) aumenta la rigidez en la membrana celular y altera el metabolismo de estas células, inhibiendo la síntesis de citocinas, siendo al final una disminución en los anticuerpos, siendo útil en pacientes con enfermedades autoinmunes. (19)

Estudios previos

Describiendo diferentes estudios se realizó autohemoterapia con 150 ml de la sangre del paciente con 150 ml de ozono, 10 sesiones en total en intervalo de dos

veces a la semana, con concentraciones de 30 ug/ml en las primeras tres sesiones, 40 ug/ml para la cuarta, 50 ug/ml para la quinta y 60 ug/ml para la última con un tiempo de infusión de ozono en cada sesión de entre 7 a 10 minutos, con resultados después de 8 semanas de tratamiento de disminución de dolor en los puntos gatillo, mejoría en el sueño, en los síntomas mentales, disminución de la astenia, de los episodios de cefalea, con disminución en el malondialdehído así como de radicales libres evidenciando una disminución global del estrés oxidativo(20). Por otra parte en el siguiente estudio evaluado se realizó una comparación en el tratamiento con craneopuntura con electroestimulación, lidocaína intravenosa, ketamina IV y ozono con autohemoterapia en el manejo complementario de dolor y mejoría de calidad de vida en pacientes con fibromialgia, donde el grupo de craneopuntura fue el más eficaz con diferencias significativas a los 3 y 6 meses de seguimiento, con ketamina y con autohemoterapia con ozono como segundo más efectivo, teniendo en cuenta que el tratamiento con ketamina está relacionado con efectos secundarios en comparación con la autohemoterapia con ozono(23)

Un grupo de científicos guiado por Balestrero, presentó un estudio donde evidenciaba la eficacia de la ozonoterapia en pacientes con fibromialgia, usando el protocolo basado sociedad científica de oxígeno y ozono (SIOOT), demostrando la eficacia de corrección de efectos de estrés oxidativo, restauración de la capacidad funcional del sistema antioxidante y modular la respuesta inmune. El estudio se basó en la administración de ozonoterapia realizando 12 sesiones diarias de ozono intravenoso con aumento de la concentración de ozono de 30 a 50 mg/dl, alternando las terapias con auto hemoterapia e insuflación intrarectal, según el estudio después de un mes los resultados fueron estadísticamente significativo con relación a la mejoría del dolor y ningún paciente resultó con efectos adversos. Al tratamiento lo que permite establecer esta como una terapia segura, sin embargo una limitación del estudio fue la pequeña población con la que se trabajó, por lo que no permite evaluar adecuadamente la eficacia del tratamiento. Sin embargo, se considera que la terapia con ozono podría resultar una de las formas más razonables para corregir los cambios bioquímicos. Sin embargo, hacen falta más estudios para determinar la dosis y tiempo adecuado para protocolizar el tratamiento. (20)

Otro estudio que llama la atención con población más grande, describe el tratamiento con ozonoterapia en 65 pacientes con fibromialgia dónde 55 pacientes eran mujeres y 10 pacientes hombres de edades entre 30 y 72 años diagnosticados con esta condición, se estimó la severidad de la enfermedad valorando la fatiga y el

dolor. La terapia se realizó por medio de auto hemoterapia y aplicación intrarectal al menos 2 veces por semana durante 1 mes y luego 2 veces al mes como mantenimiento según los protocolos de la sociedad científica de oxígeno y ozono. Dentro de los resultados se encuentro una mejoría significativa en > 50% de los síntomas en los 65 pacientes y >70% de mejoría de los síntomas en 45 pacientes, no se reportó efectos secundarios significativos, el estudio arrojó un intervalo de confiabilidad del 95% y un $p < 0.05$ % considerándose estadísticamente significativo. Por lo anterior el estudio concluyó que la ozonoterapia en particular pudiera tratarse de una terapia eficaz para el manejo de enfermedades crónicas como estas que dado las posibles razones ya descritas dónde vías metabólicas, neuroendocrinas y nociceptivas se ven alteradas. Sin embargo, sigue siendo una limitación el tamaño de la población la cual se estudia y la falta de seguimiento por tiempo prolongado. (15)

Otro estudio arrojó resultados del efecto del ozono sobre la depresión en fibromialgia después de las 10 sesiones que un 10% de los pacientes presentó mejoría de los síntomas depresivos, pasando de moderada a leve. Por consiguiente, se disminuyó la fluoxetina en un 33,3% de los pacientes, la duloxetina en un 10%, la amitriptilina en un 13,3%, la sertralina en un 26,7% y la venlafaxina en un 16,7% (19).

Existen diferentes modalidades de administración de ozono, las principalmente usadas son endovenoso, intrarectal, autohemoterapia, subcutánea, intramusculares e intraarticulares. Una de las más usadas en el mundo es la endovenosa que usa mezclada con solución salina al 0.9% con aumento progresivo de la concentración y volumen en cada sesión. Está inicialmente se estudió en rusia por medio del profesor Razumovsky quien dirigió un grupo de investigación el cual descubrió los procesos de la descomposición del ozono en medios acuosos, donde la descomposición del ozono en la solución acuosa de NaCl no se acompañaba de la formación de productos diferentes al oxígeno, y en particular no se observaban cantidades apreciables de hipocloritos y cloratos.

Por último, un estudio reciente del 2021 describe el uso de ozono intravenoso como alternativa para manejo de dolor en pacientes adultos con dolores osteoarticulares realizada en la Fundación Universitaria Juan N, Corpas en el programa de terapéuticas alternativas y farmacología vegetal, con una población de 31 personas las cuales estaban diagnosticadas con diversas patologías como fibromialgia, artrosis, artritis reumatoidea, cervicalgia, dorsalgia, lumbalgia, a quienes se le realizó 10 sesiones de ozono intravenoso, cada sesión una vez por semana. Los resultados obtenidos fueron 49.2% con una mejoría total del dolor y el 48.8% con

mejoría parcial del dolor y un 2.0% no presentó modificaciones en el dolor. Los autores describen que podría ser una alternativa que no tiene efectos secundarios, además de mejorar la calidad de vida de los pacientes. (31)

Existen escasos estudios sobre la ozonoterapia en la fibromialgia. Aun así, es una terapia para considerar por la seguridad en su aplicación y los pocos efectos secundarios. Dado que la fibromialgia es considerada como una enfermedad crónica, y por su repercusión en la calidad de vida, todo tratamiento, aunque transitorio, que mejore la sintomatología puede tener un rol en el tratamiento de la fibromialgia, siendo en este sentido la ozonoterapia un coadyuvante ideal. (32).

1.4 MATERIALES Y MÉTODOS

1.4.1 MATERIALES

- Ozono
- Solución salina o DAD 5% 250 ml
- Yelco
- Equipo macrogoteo
- Jeringas
- Micropore
- Instrumento FIQ y EVA

PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN

Descripción de Cateterismo venoso periférico:

- Saludar al paciente y explicar el procedimiento.
- Preparar insumos
- Realizar protocolo de lavado de manos.
- Uso guantes de manejo .
- Purgar el equipo de venoclisis
- Seleccionar el área a puncionar teniendo en cuenta: Estado de las venas, características de la solución a infundir, velocidad de la infusión, calibre del catéter, edad del paciente, duración del tratamiento.
- Ubicar el torniquete más o menos a 15cm por encima del sitio a puncionar y pida al paciente que empuñe la mano.
- Realizar asepsia y antisepsia de la zona a puncionar
- Realizar la punción con el bisel del catéter hacia arriba en un ángulo de 20° a 30°, luego baje la cánula hasta que está paralela a la piel, una vez visualice el retorno de sangre en la cámara de reflujo avance a través del vaso sanguíneo.
- Retirar el mandril aplicando presión digital en la punta del catéter para prevenir el flujo de sangre.
- Acoplar el equipo de venoclisis y retirar el torniquete.
- Establecer el goteo deseado.
- Asegurar el equipo con micropore.
- Rotular el equipo de venoclisis
- Posterior a estas acciones se enciende la máquina de ozono, se abre válvula, se selecciona la concentración, se extrae de la máquina se aplica en

la solución salina y se procede a realizar agitación de la mezcla cada 10 minutos.

- Una vez finalizado se procede a retirar la canalización y realizar segregación correcta de desechos.

1.4.2 METODOLOGÍA

Tipo de estudio:

1. Tipo de estudio: Primario prospectivo tipo cohorte de no comparación.

2. Población y muestra: 15 pacientes, muestreo por conveniencia, criterios de inclusión y criterios de exclusión, contraindicación de ozonoterapia.

Este estudio se realizará con un número de 15 pacientes, entre hombres y mujeres con diagnóstico de fibromialgia.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con antecedentes en su historia clínica previa con diagnóstico de fibromialgia
- Mayor de edad
- Realización de Índice de dolor generalizado (WPI) para verificar diagnóstico de fibromialgia.

Criterios de exclusión:

- En manejo para enfermedad autoinmune
- Mujeres en estado de embarazo
- Pacientes con contraindicaciones para el procedimiento de ozonoterapia

Contraindicaciones

- Hipertensión Arterial no controlada
- Embarazo
- Tromboembolismo pulmonar en los últimos 3-6 meses.
- Infarto agudo de miocardio en los últimos 3-6 meses.
- Deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (favismo, anemia hemolítica aguda).*

- Hipertiroidismo Tóxico - Basedow Graves.
- Trombocitopenia menos de 50.000 y trastornos de la coagulación graves.
- Inestabilidad cardiovascular grave.
- Intoxicación alcohólica aguda.
- Hemorragia masiva y aguda.
- Durante los estados convulsivos.
- Hemocromatosis.
- Los pacientes que reciben tratamiento con cobre o hierro mediante la administración IV

3. variables en estudio: Sexo, edad, comorbilidades, tratamiento recibido, tiempo de evolucion de enfermedad, nivel educativo, sociodemografico. variables de FIQ.

4. instrumentos de medición: FIQ y EVA.

Consideraciones éticas

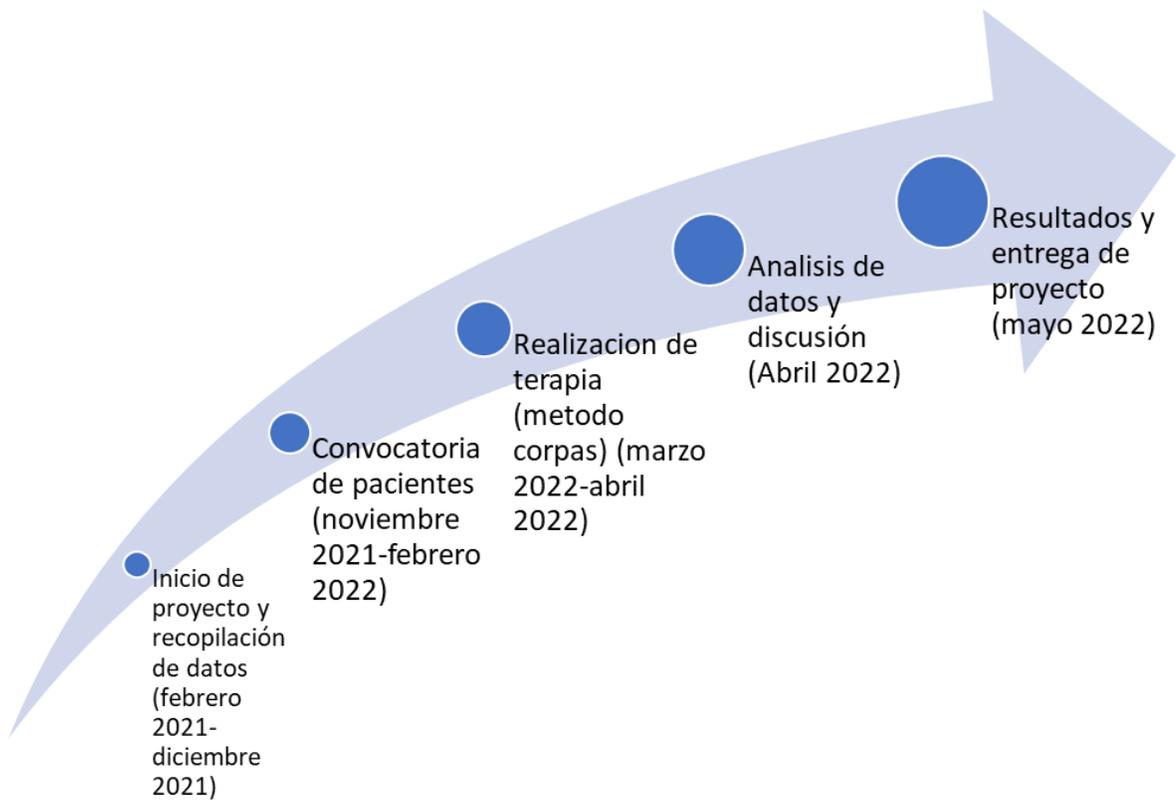
Teniendo en cuenta el objeto de estudio son pacientes con fibromialgia, realizando un tratamiento médico , buscando beneficiar al paciente sin ningún interés económico , solo académico e investigativo, en pro de su bienestar evaluando el impacto del tratamiento en su calidad de vida., Se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud emitida por la Resolución 8430 de 1993 . Donde se dispone el cumplimiento de los principios éticos en la investigación en salud legitimando su ejercicio ante la sociedad y posibilitando la resolución de dilemas éticos. Por lo que a continuación se describe según lo estipulado en la norma según las características que rigen este estudio.

Los principios que rigen esta investigación son confidencialidad, seguridad, imparcialidad, responsabilidad los datos registrados en el instrumento serán de carácter privado , se explicará el tipo de preguntas y el objetivo de estas, los datos suministrados por el encuestado serán usados sólo para fines investigativos y se maneja la previa autorización del paciente , así como la explicación clara del procedimiento, posibles efectos adversos y complicaciones , así como su autonomía en la participación del estudio y su retiro en cualquier momento , con firma de consentimiento informado previamente como lo estipula la resolución 8430 de 1993.

1.5 DESARROLLO DEL PROYECTO

1.5.1 CRONOGRAMA

Por medio de una gráfica muestra el periodo de tiempo que empleaste en el desarrollo de tu trabajo



1.5.2 ANÁLISIS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO

Resultados:

Se incluyó a 15 pacientes con diagnóstico confirmado de fibromialgia por historia clínica y WPI que fueron atendidos en UNIMED – En la Fundación Universitaria Juan N Corpas Ubicada en la Ciudad de Bogotá – Colombia. Parque de la salud Doctor Rojas ubicada en Manizales- Colombia. La edad media de la población fue de 47.3 años, siendo el 86.7 % mujeres y hombres el 13.3 %. La ocupación más común fue ama de casa con el 40 % seguido de trabajador dependiente: operaria de producción (3), servicios generales (1) y auxiliar de enfermería (1) con el 33.3 % y trabajador independiente: comerciante el 26.6 %. El instrumento de medición fue la escala FIQ con primera aplicación pre intervención de ozonoterapia y segunda aplicación post intervención. Durante el presente estudio hubo abandono de un paciente sin lograr realización de test post intervención, por lo que el resultado del estudio se calculó con una base de 14 pacientes (Gráfico 1), cabe aclarar la interrupción del tratamiento con dos paciente dado a intolerancia al protocolo llegando únicamente a la quinta sesión y otra paciente que terminó las 10 sesiones , con una concentración de 30 mcg, debido a sensación de cefalea, y visión borrosa.



Gráfico 1 Distribución sexo

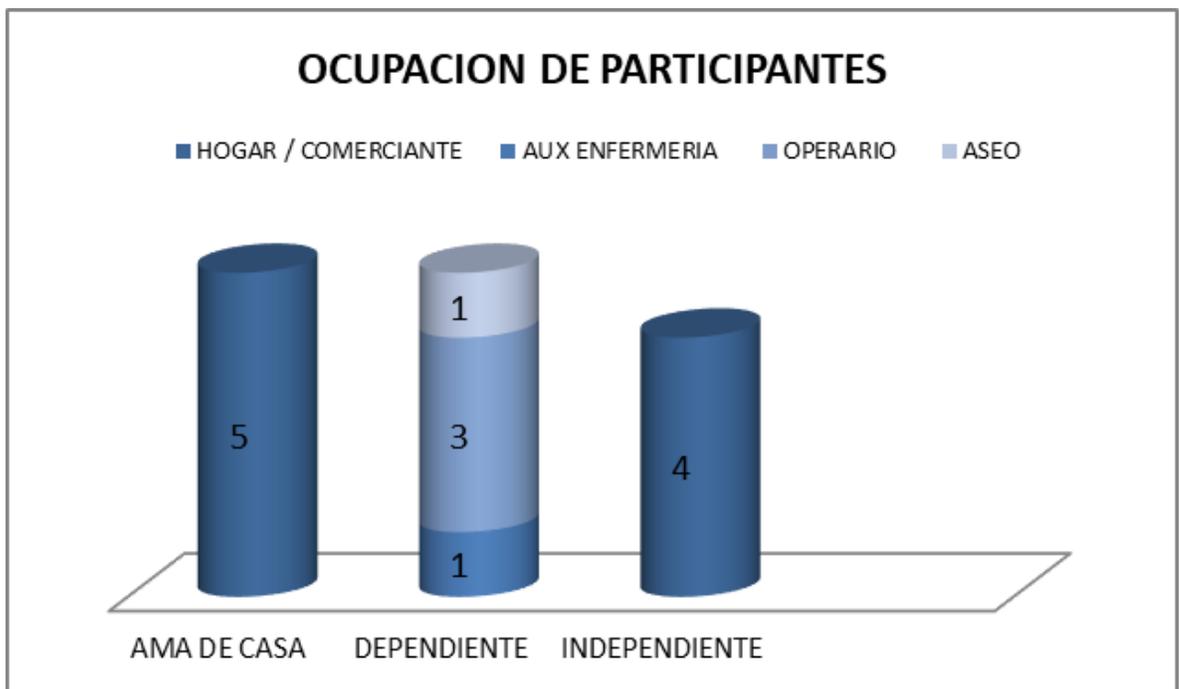


Gráfico 2 Distribución según ocupación de población objetivo de estudio

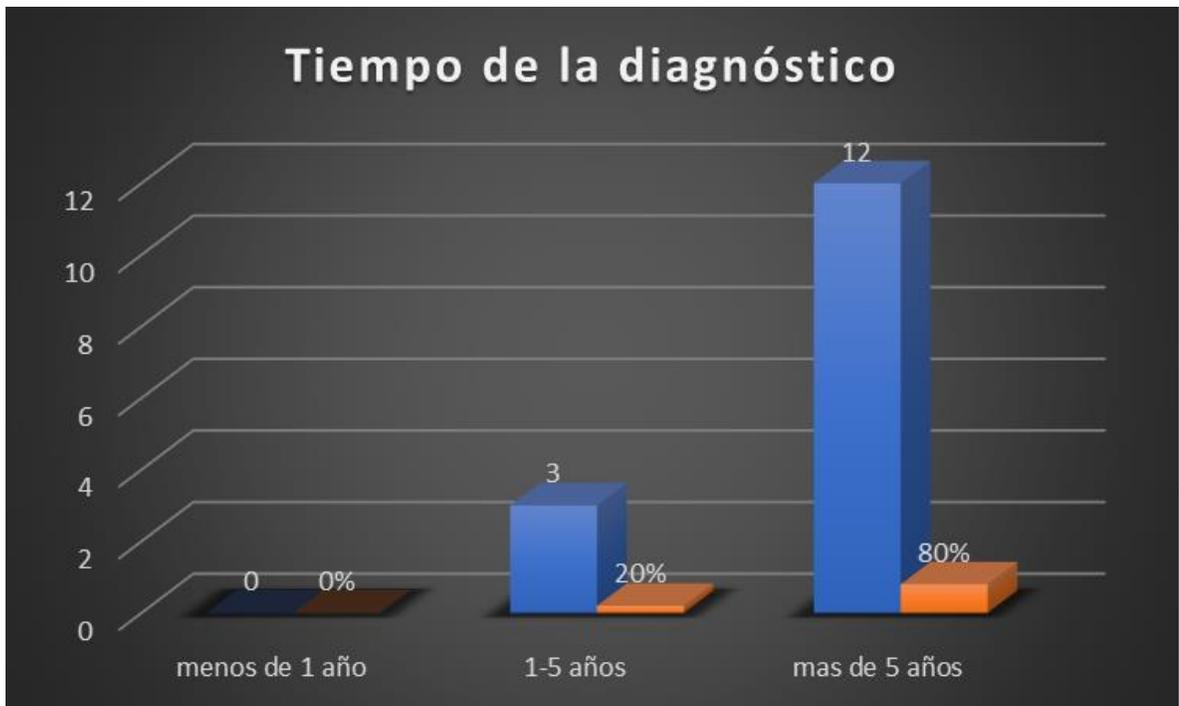


Gráfico 3 Tiempo de diagnóstico de fibromialgia

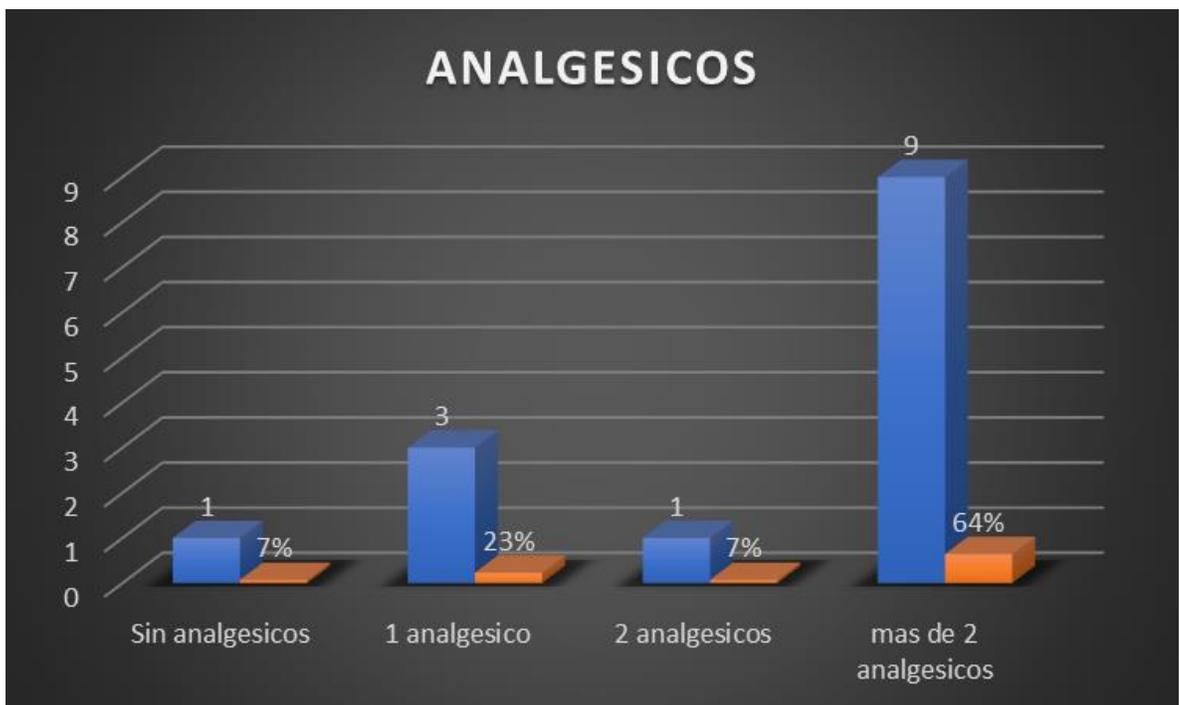


Gráfico 4 Cantidad de analgesicos usados

FIQ IMPACTO	PRE INTERVENCIÓN	POST INTERVENCIÓN
LEVE	14.2 %	28.5%
MODERADO	7.4 %	14.28%
GRAVE	78.5%	57.14%

Tabla 1: Media según puntaje FIQ pre intervención y post intervención con ozono en población de estudio.

El valor medio de la puntuación del FIQ previo a la intervención fue de 71.9 %. De los catorce pacientes que respondieron el cuestionario, 14.2% tuvo una puntuación menor a 39. Teniendo un impacto leve en las actividades de la vida diaria. El 7.14% presentó un impacto moderado y el 78.5 % presentó un impacto grave lo que traduce una interferencia importante de la enfermedad en el desarrollo de sus actividades cotidianas. Posterior a 10 sesiones de ozonoterapia el valor medio de la puntuación del FIQ fue de 56.2%. La puntuación de impacto leve menor de 39 post intervención aumentó a un 28.5%, impacto moderado a un 14.28% y la puntuación de impacto grave tuvo una disminución a 57.14%. (tabla.1) Un 28.5% continuó con un impacto grave de la enfermedad pero con una mejoría en la calidad de vida, documentada en la disminución del puntaje final. El 14.2% paso de un impacto grave a moderado y se presentó cambio de grave a leve y de moderado a leve de 7.14 % respectivamente. Al analizar los resultados del total de pacientes, el 28.5% no presentó disminución en el puntaje post test.

Destacando de los resultados obtenidos pre test de los pacientes con impacto leve de la enfermedad, se observó una disminución significativa en la puntuación logrando valores menores a 7. Lo que permite interpretar que el uso de la ozonoterapia en fases iniciales podría evitar la progresión de la patología así mismo en el impacto grave y moderado tener respuesta positiva que logre disminuir las afectaciones en áreas personales y de productividad.

EVA	# Personas	%
0	0	0%
1	0	0%
2	0	0%
3	0	0%
4	1	7%
5	0	0%
6	1	7%
7	2	14%
8	2	14%
9	2	14%
10	6	43%
	14	100%

Tabla 2 EVA pre intervención

EVA	# Personas	%
0	1	7%
1	1	7%
2	0	0%
3	1	7%
4	0	0%
5	3	21%
6	2	14%
7	0	0%
8	3	21%
9	2	14%
10	1	7%

	14	100%
--	----	------

Tabla 3 EVA pos intervención

Días de incapacidad	personas incapacitadas	%
0	3	30%
1	2	20%
2	0	0%
3	0	0%
4	0	0%
5	1	10%
6	0	0%
7	4	40%
	10	100%

Tabla 4 incapacidades pre intervención

Días de incapacidad	personas incapacitadas	%
----------------------------	-------------------------------	----------

0	5	45%
1	0	0%
2	0	0%
3	2	18%
4	1	9%
5	0	0%
6	0	0
7	3	27%
	11	100%

Tabla 5 Incapacidades pos intervención

1.6 DISCUSIÓN

Según los resultados obtenidos , la evidencia de la reducción del impacto de la fibromialgia en la calidad de vida de los pacientes que antes de iniciar el tratamiento se encontraban en un impacto grave con una media de 71.9%, al terminar el tratamiento se redujo este valor a 57.14% ubicándolos en un impacto moderado de la fibromialgia en la calidad de vida de los pacientes . Los que se encontraban en 7.14% de impacto moderado post intervención pasaron a un 14.28% y los 14.2% que se encontraban en un impacto leve pasaron a 28.5%. Por lo que se encuentra una percepción de la mejoría en el desarrollo de las actividades cotidianas, dinámica del sueño , disminución subjetiva en la escala del dolor y en el estado emocional de esta población .

Al establecer la realización del método corpas como protocolo de ozono intravenoso se debe tener en cuenta los ciclos de tratamiento son de 2 sesiones semanales por 10 sesiones , lo que resulta en primera instancia un esquema completo para alcanzar el objetivo terapéutico , sin embargo para lograr resultados se podría recomendar su uso al menos por 3 meses para estos pacientes . En este estudio por motivos de logística y presupuesto se decidió evaluar el impacto de esta terapéutica en la calidad de vida de los pacientes en un término de un ciclo, que equivale a 1 mes y 1 semana de tratamiento, con resultados alentadores, por lo que se podría evaluar en un segundo tiempo la evolución de estos con un tratamiento que sea más prolongado con una cohorte más amplia.

La cantidad de mujeres con diagnóstico de la enfermedad en este estudio fue de un 87% y de hombre fue un 13 % resultado que se ha evidenciado en la mayoría de los estudios con relación a la fibromialgia.

La mayoría de los pacientes tiene ocupación en el hogar , seguido de los que son independientes (comerciantes) la menor cantidad son dependientes, se podría presumir que la mayoría de pacientes resultan estar en el hogar ya que depender de un trabajo con horarios fijos podría dificultar su desarrollo de la actividad laboral dado el impacto que tiene esta enfermedad en su diario vivir. También se evidenció en quienes trabajaban presentaban un ausentismo laboral mayor previo al tratamiento , con una disminución a los días de incapacidad posterior al tratamiento. Cabe resaltar que la mayoría de la población se encuentra en una edad productiva por lo que pudiera ser una alternativa para reducir el impacto económico referente a las incapacidades por esta patología.

Otras situaciones a tener en cuenta tiene que ver con que la mayoría de estos pacientes al menos el 64% tienen mas de 2 analgesicos simultaneamente, otros tienen ordenado medicamentos para manejo de ansiedad , depresión, insomnio, esto según el tiempo de uso prolongado , nos hace pensar que estamos frente a pacientes con un sistema antioxidante en regulares condiciones que puede dificultar lograr objetivos terapéuticos dados por el mecanismo de acción altamente oxidativo del ozono.

En este estudio se detectó la exacerbación de los síntomas en 2 pacientes, por otro lado una paciente se le ajustó la dosis máxima debido a intolerancia al ascenso , donde quedó con una dosis de 30 mcg terminando las 10 sesiones. Esta paciente dice haber experimentado visión borrosa, dolor torácico , síntomas que cedieron con la suspensión del goteo y dejándola a la dosis tolerada previamente . Por lo anterior sería posible analizar la frecuencia de la presentación de estos casos con una población más grande , además de evaluar diferentes factores biopsicosociales de las pacientes que presentaron la exacerbación de los síntomas y su situación en ese momento del tratamiento para poder determinar si hubo alguna relación con el deterioro del cuadro o si tiene que ver con algún proceso fisiológico reactivo al ozono y su producción de especies reactivas de oxígeno, debido al tamaño de la población y otras variables que no se tuvieron en cuenta como situación emocional en cada sesión no se puede llegar a definir la causa de este efecto.

Otras consideraciones que también se tuvieron en cuenta es que el ozono es un gas que tiene una solubilidad mejor cuando se mezcla en dextrosa al 5%, sin embargo hay varios estudios que evidencian un efecto igualmente terapéutico cuando se disuelve en SSN al 0.9%.

Un reto en esta investigación fue lograr cumplir las fechas destinadas para la realización de las terapias , por cuestiones de clima , tráfico y otras situaciones fortuitas, en varias ocasiones se tuvo que posponer algunas sesiones para los pacientes para lograr terminar las sesiones pactadas y que no perdieran la

frecuencia de estos. En un caso se perdió el rastro de una de las pacientes en Manizales por lo que no se logró a cabalidad el tratamiento y el seguimiento. Por último cabe resaltar la escala FIQ es un instrumento ampliamente validado, reconocido y usado para medición de impacto de la fibromialgia en la calidad de vida, que es autoadministrada por lo que tiene un carácter subjetivo por lo que podrían llegar a ver sesgos en su aplicación, dependiendo de factores biopsicosociales por los que el paciente esté atravesando en el momento de la aplicación de este instrumento.

1.7 CONCLUSIONES

A través del presente estudio se logró describir el impacto de la aplicación de ozono intravenoso en la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de fibromialgia donde se determina como con un ciclo de tratamiento con el método Corpas se logra alcanzar la disminución del impacto de la enfermedad en las labores cotidianas de los pacientes , logrando intervenir en variables importantes como lo son dolor, trastornos del sueño y en situaciones emocionales como ansiedad y depresión.

Podría ser una alternativa terapéutica para estos pacientes la cual en estudios posteriores con una cohorte más amplia podría evidenciarse más estrechamente en su influencia en la calidad de vida de los pacientes .

Debe ampliarse los estudios , valorando si existe documentación de efectos adversos asociados a la dosis o al número de sesiones .

1.8 RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar con estudios que permitan definir esta terapéutica como una alternativa para los pacientes con fibromialgia ya que evidencia resultados que pueden ser importantes en el impacto en la calidad de vida por lo que merecen ser

discutidos de manera más rigurosa, sistemática y amplia, ser sometida a ensayos clínicos y a la opinión de expertos en el tema.

1.9 BIBLIOGRAFÍA

1. SOLER MO, DE BARUTELL FARINÓS C, BLANCO FD. Ozonoterapia en el tratamiento de la fibromialgia. *Dolor* [Internet]. 2016 Oct [cited 2021 Aug 11];31(4):149–55. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=120684391&lang=es&site=ehost-live>
2. Bocci V, Borelli E, Zanardi L, Travagli V. The usefulness of ozone treatment in spinal pain. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:2677–2685. <https://dx.doi.org/10.2147%2FDDDT.S74518>
3. Papanicolaou, G. D., McCabe, S. J., & Firrell, J. (2001). The prevalence and characteristics of nerve compression symptoms in the general population. *Journal of Hand Surgery*, 26(3), 460–466. <https://doi.org/10.1053/jhsu.2001.24972>
4. Ávila, D. G. F. (2016). Fibromyalgia, a call for multidisciplinary management. *Revista Colombiana de Reumatología*, 23(1), 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.01.002>
5. Cordero MD, Alcocer-Gomez E, Cano-Garcia FJ. Clinical symptoms in fibromyalgia are better associated to lipid peroxidation levels in blood mononuclear cells rather than in plasma. *PLoS One.* 2011;6(10):e26915. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026915>
6. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990 Feb; 33(2):160-72.
7. Gibson SJ, Littlejohn GO, Gorman MM, Helme RD, Granges G. Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO₂

- laser stimulation in subjects with Fibromyalgia syndrome. *Pain*. 1994; 58:185-93.
8. Hurtig IM, Raak RI, Kendall SA, Gerdle B, Wahren LK. Quantitative sensory testing in fibromyalgia patients and in healthy subjects: identification of subgroups. *Clin J Pain*. 2001; 17:316-22.
 9. Smith BW, Tooley EM, Montague EQ, Robinson AE, Cosper CJ, Mullins PG. Habituation and sensitization to heat and cold pain in women with fibromyalgia and healthy controls. *Pain*. 2008; 140:420-8.
 10. Naik E, Dixit VM. Mitochondrial reactive oxygen species drive proinflammatory cytokine production. *J Exp Med*. 2011;208(3):417-20.
 11. Giovengo SL, Russell I, Larson A. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1999; 26:1564-69.
 12. Russell IJ, Orr MD, Littman B, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994; 37:1593-01
 13. Busquets C, Vilaplana J, Arxer A. Fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y síndrome de dolor miofascial. En: *Dolor musculoesquelético, 3.ª monografía de la SED*. SED editorial; 2005. p. 63-103
 14. Alonso AJC, Joya CM, Hidalgo PS. Prospective and randomized study in patients with low back pain or sciatic pain with ozone therapy treatment *Patología del Aparato Locomotor*. 2007;5(1):46-54.
 15. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Piasentin C, Lleshi A, Taibi R. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *European review for medical and pharmacological sciences [Internet]*. 2019 Feb [cited 2021 Aug 11];23(4):1786-8. Available from: <https://search.ebscohost-com.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30840304&lang=es&site=ehost-live>.
 16. Bocci V, Valacchi G, Corradeschi F, et al. Studies on the biological effects of ozone: 7. Generation of reactive oxygen species (ROS) after exposure of human blood to ozone. *J Biol Regul Homeost Agents*. 1998;12(3):67-75.
 17. Clavo B, Pérez JL, López L, et al. Effect of ozone therapy on muscle oxygenation. *J Altern Complement Med*. 2003;9(2):251-6.
 18. Baranova IV, Bezsmertnyi YA, Bezsmertnaya HV, Postovitenko KP, Iliuk IA, Gumeniuk AF. Analgetic effect of ozone therapy: myths of reality? *Polish Annals of Medicine [Internet]*. 2020 Jan [cited 2021 Aug 11];27(1):62-7. Available from: <https://search.ebscohost-com.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=143887407&lang=es&site=ehost-live>

19. Schwatz A, Kontorchnikova K, Malesnikov O. Mecanismos básicos para el uso clínico de la ozonoterapia. En: Guía para el uso médico del ozono. Fundamentos terapéuticos e indicaciones. Ed. Integral; 2011. p. 57.
20. Balestrero R, Franzini M. Use of oxygen-ozone therapy in the treatment of fibromyalgia. *Ozone Ther.* 2017;2(1):15–27. <https://doi.org/10.4081/ozone.2017.6744>.
21. Uquillas GV. Ozonoterapia por insuflación rectal y Autohemoterapia Menor en el manejo de paciente con fibromialgia. 2021;11:8
22. Moreno-Fernández, A. M., Macías-García, L., Valverde-Moreno, R., Ortiz, T., Fernández-Rodríguez, A., Moliní-Estrada, A., & De-Miguel, M. (2019). Autohemotherapy with ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 2019(3), 244–249.
23. Collazo, E., Ramírez Urbano, I., & González-Ripoll, C. (2015). Ensayo clínico sobre la eficacia de varios procedimientos terapéuticos en el alivio del dolor en pacientes con fibromialgia. *Revista Internacional de Acupuntura*, 9(3), 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.acu.2015.07.002>
24. de Sire, A., Agostini, F., Lippi, L., Mangone, M., Marchese, S., Cisari, C., Bernetti, A., & Invernizzi, M. (2021). Oxygen–ozone therapy in the rehabilitation field: State of the art on mechanisms of action, safety and effectiveness in patients with musculoskeletal disorders. *Biomolecules*, 11(3), 1–17. <https://doi.org/10.3390/biom11030356>
25. Dommerholt, J., Chou, L. W., Finnegan, M., & Hooks, T. (2019). A critical overview of the current myofascial pain literature – February 2019. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 23(2), 295–305. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2019.02.017>
26. Moreno-Fernández, A. M., Macías-García, L., Valverde-Moreno, R., Ortiz, T., Fernández-Rodríguez, A., Moliní-Estrada, A., & De-Miguel, M. (2019). Autohemotherapy with ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 2019(3), 244–249.
27. Scassellati, C., Galoforo, A. C., Bonvicini, C., Esposito, C., & Ricevuti, G. (2020). Ozone: a natural bioactive molecule with antioxidant property as potential new strategy in aging and in neurodegenerative disorders. *Ageing Research Reviews*, 63(2020), 101138. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101138>
28. Seyam, O., Smith, N. L., Reid, I., Gandhi, J., Jiang, W., & Khan, S. A. (2018). Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Medical Gas Research*, 8(3), 103–110. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.241075>
29. Türkyılmaz, G. G., Rumeli, Ş., & Bakır, M. (2021). Effects of major ozone autohemotherapy on physical functionality and quality of life in fibromyalgia

syndrome: A prospective cross-sectional study. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 27(5), 8–12.

30. (Cardona-Arias et al., 2014)Cardona-Arias, J. A., Hernández-Petro, A. M., & León-Mira, V. (2014). Validez, fiabilidad y consistencia interna de tres instrumentos de medición de calidad de vida relacionada con la salud en personas con fibromialgia, Colombia. *Revista Colombiana de Reumatología*, 21(2), 57–64. [https://doi.org/10.1016/s0121-8123\(14\)70149-5](https://doi.org/10.1016/s0121-8123(14)70149-5)
31. Atheortua E. Bedoya D. Diaz J. Uso de la ozonoterapia endovenosa en el manejo de pacientes adultos con dolor osteomuscular. Bogota, 2021. P. 31-33
32. DECLARACIÓN DE MADRID SOBRE LA OZONOTERAPIA (3ª edición). Documento oficial de ISCO3. 19 de mayo de 2020. Schwartz, MD. Martínez Sánchez, Farmaceuta. Quintero.
33. Hernández Avilés, M. Ozonoterapia en veterinaria. En Schwartz, A. Manual de Ozonoterapia Clínica. 2ªEdición. Medizeus Soluciones, 2017; 619- 644)