

Reporte de caso

Terapia integrativa ozono-medicina biorreguladora para gonartrosis en octogenarios.

Ozone-biorregulatory medicine integrative therapy to regulate gonartrosis in octogenaries.

Dr. Miguel Collado Campos

Lcdo en medicina y cirugía general por la UMA, Málaga, España

Palabras clave

*ozono,
gonartrosis,
medicina integrativa,
artritis.*

Resumen

La gonartrosis es una afección articular crónica, degenerativa y progresiva de la articulación de la rodilla. Es la enfermedad articular más frecuente que afecta, sobre todo a mujeres, personas obesas, y población de más de 40 años. Puede llevar a la discapacidad funcional del paciente.

El objetivo de este estudio fue investigar los efectos del tratamiento con OZONE-BIOREGULATORY MEDICINE en la evolución de la Gonartrosis.

La muestra del estudio consistió en 5 pacientes, 3 de ellos mujeres y 2 de ellos hombres. En estos pacientes, medimos el dolor y la variación en la capacidad para el correcto funcionamiento de la unión.

La hipótesis de trabajo fue: la MEDICINA REGULADORA OZONE- BIORREGULADORA reducirá el dolor, aumentará la funcionalidad y, en consecuencia, mejorará la calidad de vida de los pacientes tratados en mayor medida que los tratamientos previos.

Método: Para comprobar la hipótesis, como condición experimental, se utilizó el tratamiento combinado siguiente: tratamiento con ozono intraarticular y sistémico mediante autohemoterapia menor, medicina biorreguladora local con: Traumeel, Zeel, Lymphomiosot, Coenzyme compositum y Sistémica con tacón de Galium -heel, Thalamus compositum y Testis u Ovarium compositum y prueba posterior al tratamiento. Se realizó el tests del dolor y correcto funcionamiento de la articulación antes y después del tratamiento para medir la evolución del paciente. Los tests previos al tratamiento sirvieron de control experimental.

Se obtuvieron resultados significativos con un $P < 0.05$ tanto en dolor como en funcionalidad de la articulación. Se concluyó que la terapia OZONO-MEDICINA BIORREGULADORA mejora la calidad de vida al reducir significativamente el dolor y aumentar del mismo modo la funcionalidad gonartrósica octogenaria frente al tratamiento convencional previo.

No obstante, se requiere seguir investigando en este campo con muestras mayores para poder establecer pautas concretas y poder plantear asociaciones específicas con otras medidas terapéuticas.

Keywords

Ozone,
gonarthrosis,
integrative medicine,
arthritis.

Abstract

Gonarthrosis is a chronic, degenerative and progressive joint affection of the knee joint. It is the most frequent articular disease affecting mainly to obese population, women, and over 40 years old group of age. It is being able of producing disability of the patient.

The aim of this study was to investigate the effects of OZONE-BIORREGULATORY MEDICINE treatment in the evolution of Gonarthrosis. The sample of the study consisted in 5 patients, 3 women and 2 men. In these patients, we measured pain and variation in the ability for proper function of the joint. Our testing hypothesis: OZONE-BIOREGULATORY MEDICINE will reduce pain, increase functionality and consequently will improve the quality of life of treated patients to a greater extent than previous treatments.

Method: To verify the hypothesis, as an experimental condition, the following combined treatment has been used: treatment with intraarticular and systemic ozone, such as minor autohemotherapy, local bioregulatory medicine with Traumeel, Zeel, Lymphomiosot, Coenzyme compositum and Systemic with Galium heel, Thalamus compositum and Testis or Ovarium compositum and post-treatment test. Pain tests and proper functioning of the joint tests were performed before and after the treatment to measure the evolution of the patient. The pre-treatment tests have also used as experimental control.

Significant results were obtained with a $P < 0.05$ in both pain and functionality of the joint. Therefore, OZONE-BIORREGULATORY MEDICINE therapy improves the quality of life by significantly reducing pain and increasing octogenarian gonarthrosis function as compared to conventional previous treatment. However, it is necessary to further investigate using larger samples in order to establish specific guidelines and to be able to propose possible combinations with other therapeutic strategies.

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Collado Campos, Miguel. (2018). Terapia integrativa ozono-medicina biorreguladora para gonartrosis en octogenarios. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 8, nº 1, pp 153-164

Introducción

La gonartrosis es una afección articular crónica, degenerativa y progresiva de la articulación de la rodilla, bien en su compartimento femoro-tibial (externo o interno), en su compartimento femoro-patelar, o como gonartrosis generalizada, femoro-tibio-patelar.¹ Es la enfermedad articular más frecuente por ser la articulación de carga más vulnerable al traumatismo, uso y desgaste. La prevalencia es mayor en el sexo femenino, a partir de los 40 años y en personas obesas, aumentando la morbilidad con la edad. Se caracteriza por dolor articular, limitación funcional llegando a incapacitar funcionalmente al paciente, crepitación y un mayor o menor grado de sinovitis y deformación.²

El principal factor de riesgo es el exceso de peso corporal y no solo la obesidad, si no que el síndrome metabólico o “ inflamación silenciosa” se puede considerar ya un factor predisponente importante.³ La edad, la práctica del deporte de nivel, la ablación total o parcial del menisco y un defecto del eje de la rodilla (en X o en paréntesis) son otros de los factores de riesgo.

Generalmente se describe la artrosis como una “artritis no inflamatoria” para diferenciarla de la artritis reumatoide (A.R.), pero este término es considerado cada vez más incorrecto pues la inflamación contribuye tanto a la sintomatología como a la evolución de la artrosis.⁴

Desde la medicina biorreguladora (M.B.) la artrosis se incluye en la fase de degeneración de la tabla de evolución de la enfermedad, siendo un proceso de inflamación crónica de grado bajo con brotes frecuentes de inflamación crónica aguda con las siguientes características:⁵

-La inflamación crónica :mediada por los macrófagos y la principal citoquina secretada por ellos la IL- 6, dando lugar a un intento desafortunado de los condrocitos y otras células de eliminar y reparar el tejido lesionado.⁶

-El desequilibrio entre anabolismo y catabolismo: Por un lado la IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tisular (citoquinas proinflamatorias) estimulan las metaloproteinasas de la matriz (MPM), promueven la inflamación y degradación tisular, y liberación de ROS (catabolismo). Por otro lado, las proteínas morfogénicas óseas (PMO) de la familia del factor de crecimiento tisular-beta (TGF-B), estimulan las anti-MPM promoviendo la reparación tisular (anabolismo).

El equilibrio anabolismo- catabolismo es de vital importancia en la integridad tisular.⁷

Cuando se altera el equilibrio en el sentido catabólico, bien por factores mecánicos o tóxicos, bien por déficits de factores de crecimiento o por la incapacidad de responder a ellos (vejez), se producirá la destrucción del cartílago y la aparición de la sinovitis crónica.

-La liberación de ROS: La degeneración de la matriz da lugar a la formación de ROS del tipo peroxinitrito. Los ROS inducirán moduladores inflamatorios como el NF-KB (factor de necrosis tisular K-Beta), IL-1, IL-6 favoreciendo la inflamación y el catabolismo⁸ ; también pueden influir en la producción de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) y con ello inducir angiogénesis e inflamación crónica.

-La Angiogénesis: La formación de nuevos vasos sanguíneos es importante para perpetuar la inflamación y de forma indirecta su propia perpetuación por acción de las células secretantes de VEGF yFGF-1 (factor de crecimiento de fibroblastos)⁹.

La neovascularización será responsable, también de la formación de los osteofitos y por reinervación del dolor de la sinovitis crónica.

El tratamiento de la gonartrosis consiste en:

Medidas contra el sobrepeso, consejos dinámicos, fisioterapia, ejercicios moderados, analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, antiartrosicos sintomáticos de acción lenta, infiltración intraarticular de corticoesteroides, infiltración i.a con hialurónico y en último término , cirugía correctora o protésica.¹⁰

Teniendo en cuenta la patogenia anteriormente citada, cobra interés el tratamiento específico de los factores patogénicos: Bien con **ozonoterapia**, cuyos mecanismos de acción abordan estos aspectos,¹¹ bien con antígenos en concentraciones bajas con poder regulador multiorgánico, es decir M.B.¹² Traumeel, Zeel, Lymphomiosot, Galium-heel, Coenzyme compositum. O bien ambas terapias en forma conjunta y complementaria.

Por otro lado, se observa que la gonartrosis en ancianos es uno de los motivos más frecuentes de la consulta diaria.

De ambas observaciones se derivó el **objetivo del presente estudio** que consistió en determinar si la **ozonoterapia** en sinergia y complementariedad con la M.B. es capaz de mejorar el dolor, la funcionalidad y en definitiva la calidad de vida del paciente gonartrosico octogenario cuando las terapias previas son ya insuficientes.

Materiales y Métodos

Para el presente trabajo se eligieron de forma voluntaria bajo consentimiento informado y sin trastornos cognitivos a 5 pacientes gonartrosicos octogenarios, 3 mujeres (83, 84 y 87 años) 2 varones (81 y 82 años) con más de 5 años de evolución desfavorable de su gonartrosis, salvo el paciente de 82 años, los demás presentan gonartrosis derecha predominante y en todos ellos los tratamientos previos (antiinflamatorios, analgésicos, rehabilitación, infiltración con esteroides e hialurónico) ya son ineficaces, siendo subsidiarios de cirugía protésica a lo que han renunciado por fobias personales o porque patologías asociadas lo desaconsejan.

El tratamiento se sustentó en 2 pilares:

Tratamiento sistémico.

Tratamiento local.

Tratamiento sistémico

Se realizaron 12 sesiones con periodicidad semanal, con la conjunción de **ozonoterapia** en forma de autohemoterapia menor (AHTmi) y triada **biorreguladora** del paciente **geriátrico**: Galium-heel , Testis u Ovarium compisitum y Thalamus compositum (laboratorios Heel, Alemania-España)

Pasos:

-Se cargó una jeringa de 5 mL con una ampolla de Testis compositum (varones) u Ovarium compositum (en mujeres) + una ampolla de Galium -heel + una ampolla de Thalamus.

-Se cargó una jeringa de 10 mL con 5 mL de ozono (generado en un generador Humazón Promedic, Humares® GmbH Bruchsal , Alemania) a una concentración de :

20 µg /mL las semanas 1-2y 3.

25 µg /mL las semanas 4-5-6.

30 µg /mL las semanas 7-8-9.

35 µg /mL las semanas 10-11-12.

Con la jeringa precargada se extrajo 5mL de sangre vía intravenosa del paciente. Se mezclan durante 30 s y se inyecta intramuscularmente, con aguja 0.8x40. Una vez acabado y sin extraer la aguja de la jeringa se aplicó en dicha aguja la jeringa precargada con la triada biorreguladora, se procede luego a la inyección a medida que se va extrayendo la aguja. Mientras se realiza esta maniobra, se aspira para asegurarse de que no estar en espacio vascular.

Infiltración local intraarticular

-La periodicidad fue:

Cuatro sesiones semanales (semana 1, 2, 3y 4).

Dos sesiones quincenales (semana 6 y 8).

Una sesión mensual (semana 12).

-El abordaje: se hizo por vía infrarotuliana externa, a 1 cm del polo inferior de la rótula a través del espacio femoro-tibial externo.

-Dosificación: jeringa de 2mL con 1 mL de mepivacaina al 1%, otra de 10 mL con 10 mL de ozono a una concentración de:

10 µg /mL semana 1, 2, 3 y 4.

15 µg /mL semana 6 y 8.

20 µg /mL semana 12.

y otra jeringa de 10 mL con:

- Una ampolla de Zeel + una ampolla de Traumeel+ una ampolla de Lymphomiosot las semanas 1, 2, 3, y 4.

-Una ampolla de Zeel + una ampolla de Traumeel + una ampolla de Coenzyme compositum la semanas 6, 8 y 12.

-Aplicación: en una camilla, cubierta de tapete quirúrgico estéril, se coloca al paciente en decúbito supino siguiendo las medidas de asepsia (tapetes quirúrgicos estériles, guantes estériles, bata estéril, cubre zapatos, gorro, mascarilla, etc). Se cubre la región a tratar con paño quirúrgico, se limpia la zona con clorhexidina y betadine y se crioanestesia la región a infiltrar con cloruro de etilo.

Con una jeringa de 0'8x40 se aborda la articulación e infiltramos primero la Mepivacina, posteriormente la triada Biorreguladora y por último el ozono.

A continuación extraemos la aguja y se cubre con un apósito y esparadrapo hipoalergénico.

Se le recomienda al paciente que se aplique frío local si aparecieran síntomas de inflamación, hecho que no fue necesario en ninguno de los pacientes.

Resultados

Los resultados del estudio se basaron en:

Escala numérica (EN) del dolor. Consiste en una regleta del 0 al 10 donde el paciente estima su nivel de dolor, siendo 0 la ausencia del dolor y 10 el nivel máximo. Ideada por Downie en 1978(9) es el método más sencillo y seguramente el más usado.

Índice algo-funcional de Lequesne para la gonartrosis. Que evalúa el dolor en reposo, durante la marcha, el perímetro de la marcha y la molestia funcional.

La puntuación varía de 0 a 24 interpretándose de la siguiente forma:

Resultado	Molestia funcional
14 puntos o más	Extremadamente severa
11 a 13 puntos	Muy importante
8 a 10 puntos	Importante
5 a 7 puntos	media
1 a 4 puntos	mínima

Se trata de una aplicación desarrollada por los laboratorios Expanscience en colaboración exclusiva con el profesor Michel Lequesne, reumatólogo de París autor de este índice (1987).

La aplicación Algofuncional de Lequesne está destinada a reumatólogos y médicos generalistas como complemento a los servicios ofrecidos en la página Arthrolink.

El paciente contesta un test de preguntas sobre 1) dolor: por la noche, en el desentumecimiento matinal, mientras está de pie, durante la caminata, mientras está sentado. 2) Perímetro de marcha máxima y si se ayuda con uno o dos bastones. 3) Dificultades de la vida cotidiana: para ponerse calcetines, para subir o bajar un piso y para andar por terreno irregular.

El test se envía a validar y la aplicación de Arthrolink responde con la puntuación obtenida.

Se realizaron dos tomas de datos.

La primera toma el 16 de octubre del año 2017 antes de comenzar el estudio.

La segunda toma fue el 15 de enero del año 2018 al finalizar el estudio.

Los resultados fueron los siguientes:

Nombre	Edad	Sexo	Valor EN antes tto	Valor EN después tto	Valor Índice Lequesne antes tto	Valor Índice Lequesne después tto
AB	83	M	8	5	15'5	8'5
DL	84	M	9	3	13'5	7
AS	81	V	7	2	8'5	5'5
JP	82	V	8	4	13	10
MG	87	M	9	6	22	14'5

Se trata de un diseño cuasi-experimental, ya que el muestreo no ha sido aleatorio, sino accidental, es decir, los sujetos que han venido a la consulta. Como se trata de un tamaño muestral muy pequeño, hemos utilizado pruebas no paramétricas, que son más robustas. La prueba utilizada es el test de Wilcoxon, pues se trata de la diferencia entre dos grupos relacionados.

Funcionalidad

Pruebas no paramétricas

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Antes	5	14,5000	4,91172	8,50	22,00
Después	5	9,1000	3,45326	5,50	14,50

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Rangos

	N	Rango promedio	Suma de rangos
Después -Antes Rangos negativos	5 ^a	3,00	15,00
Rangos positivos	0 ^b	,00	,00
Empates.	0 ^c		
Total	5		

a. Después <Antes

b. Después >Antes

c. Después = Antes

Estadísticos de Contraste^a

	Después-Antes
Z	-2,032 ^b
Sig. Asintót (bilateral)	,042

a. Pruebas de los rangos con signo de Wilcoxon.

b. Basado en los rangos positivos.

El estadístico de contraste es de -2.032, al que le corresponde un p- valor de 0,042, que al ser menor a 0,05 nos permite rechazar la hipótesis nula. Por tanto existen diferencias significativas entre antes y después. Con un valor medio mucho más elevado en el caso de antes.

Los resultados alcanzados plantean una diferencia significativa en ambos casos, presentando mejoría tanto en funcionalidad como en el caso del dolor.

En conclusión la calidad de vida después del tratamiento **ozono + MB** es mejor.

Además se observó que se fueron reduciendo paulatinamente los antiinflamatorios y los sedantes y se produjo una mejora en la calidad del sueño.

Por último el estudio tuvo una excelente tolerabilidad.

Discusión

La **ozonoterapia** puede actuar a través de dos vías una directa por acción de los oxidantes secundarios (ozónidos), producto de la ozonólisis de los lípidos de la membrana¹³ y otra indirecta a través de sus mediadores, activando las señales del mecanismo de traducción nuclear NRf2 (factor nuclear (erithroid-derived-27- like -2) y la activación de enzimas que catalizan los procesos de oxidación como SOD (superoxidodimutasa), CAT (catalasas), HO1 (hemooxigenasa-1).¹⁴

La **medicina biorreguladora** se basa en la “ capacidad que tienen dosis bajas o mínimas de antígenos de producir una supresión activa tolerogénica.”^{15, 16}

Las proteínas diluidas del medicamento son testadas por células dendríticas de la matriz activando los linfocitos T reguladores (Th3) llegando por quimiotaxis al tejido inflamado, recuperando el equilibrio Th1-Th2. ¹⁷

Este mecanismo de activación presenta dos tipos de individualidades:

De similitud: en función de la similitud biomolecular de los componentes del remedio con la quimiocinas que emite el tejido inflamado ej: Rhustoxicodendron tiene afinidad con la quimiocinas que emite el cartílago inflamado.^{18,19}

De respuesta: un compuesto biorregulador al tener diferentes remedios, cada uno con su afinidad tisular y diferentes diluciones entregará señales reguladoras diferentes al sistema inmune, adaptándose a los distintos estados inmunológicos de cada paciente (en un paciente puede ser estimulante y en otro inhibidor).²⁰

La ozonoterapia y la medicina biorreguladora tienen, prácticamente, las mismas ventajas terapéuticas frente a los corticoides:

- Escasa incidencia de efectos secundarios, con una adecuada praxis.
- Se puede aplicar en pacientes diabéticos, hipertensos, con insuficiencia renal, hepática, inmunodeprimidos, con infecciones sistémicas y con osteoporosis.
- No destruyen la articulación.
- En una sesión se pueden abordar diferentes localizaciones.
- Se pueden repetir numerosas sesiones.²¹

En el presente estudio se consideró administrar como vía sistémica el ozono en forma de AHTmin en vez de AHTM o SSO₃, al ser los pacientes octogenarios, con múltiples enfermedades crónicas, debilitados y polimedicados, y ser la AHTmin considerada una "autovacuna" estimulando su sistema inmune.²²

En el tratamiento de M.B. por vía sistémica y en asociación con AHTmin se administró siempre Galium – Heel , Testis u Ovarium Compositum y Thalamus compositum ya que por su composición es una triada que considero necesaria para regularizar el sistema neuroendocrino inmunitario.

Hoy se considera una de las causas más reconocidas del envejecimiento a la inmunosenescencia (defecto de iniciación y /o de respuesta inmunitaria) que también afecta al SNC²³ regulado en parte por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, existiendo una comunicación bidireccional entre el sistema inmunológico y el endocrino mediado por citoquinas inflamatorias.

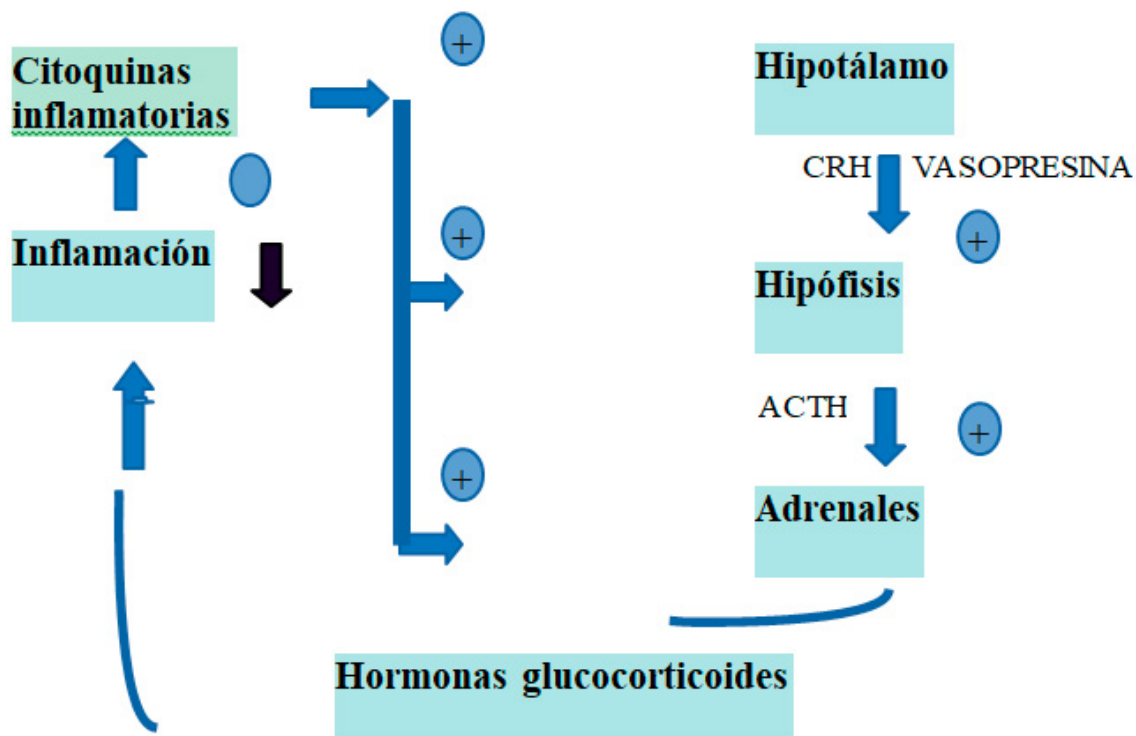


Figura: Esquema del equilibrio neuro-endocrino-inmunitario²⁴

Con la edad se rompe este equilibrio generando una inflamación crónica que acelera más el envejecimiento. Además Thalamus compositum es un remedio de elección en el tratamiento del umbral del dolor alterado y de la alteración del sueño.

A nivel local se administró siempre Traumeel y Zeel.

En *Traumeel* todos sus componentes, en sus distintas diluciones, actúan sinérgicamente con una acción inmunomoduladora, reguladora de la inflamación, analgésica y antiedematosa y lo hacen a través de tres vías:

Por inhibición de IL-1 y TNF- α (citoquinas inflamatorias inhibidoras de cortisol) facilitando que el organismo genere su propio antiinflamatorio.

Por estimulación de TGF- β (inductor de la aparición de los T reguladores) modulando la inflamación, el crecimiento de la mucosa y la matriz celular.

Por inhibición de NF- κ B permitiendo frenar la cascada inflamatoria activando el factor de transcripción nuclear.²⁵

En Zeel muchos de sus componentes como el *Rhus Toxicodendrum* contiene flavonoides con acción antioxidante. El Árnica a través de la Heliantina en magnitud de micromoles se une de forma covalente a las subunidades P-50 y P-65 del NF- κ B inhibiéndolo selectivamente.²⁶

Rhustox y Árnica actúan sobre la IL-6 secretada por los macrófagos facilitando la acción del cortisol. La *Sanguinaria Canadensis* por acción de su alcaloide, la Sanguinarina, inhibe el VEGF y por lo tanto la angiogénesis.²⁷ A través de los extractos orgánicos y los componentes minerales y vegetales Zeel aborda todos los aspectos de la degradación del cartílago.

En el estudio **MOZArT** se testó la eficacia de Zeel en comparación con antiinflamatorios inhibidores de la COX-1 y COX-2 comprobándose que es tan eficaz como ellos y que posee una excelente tolerabilidad.

*En el congreso de la EULAR (Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas) en Roma en el 2015 fué publicado un resumen sobre el estudio MOZArT en la revista *Annals of the Rheumatic Diseases* (Anales sobre enfermedades reumáticas).

A nivel local junto a Traumeel y Zeel, las cuatro primeras sesiones, se administró Lymphomiosot en el que todos sus componentes vegetales y minerales y el Levothyroxin (hormona tiroidea) tienen una similitud biomolecular sobre el tejido linfático ejerciendo una acción antiedematosa, antiinflamatoria, que mejora la circulación y sobre todo, una acción drenante y facilitadora de limpieza de la matriz intoxicada de los elementos residuales a consecuencia del proceso inflamatorio crónico.

En las tres últimas infiltraciones se sustituyó Lymphomiosot por Coenzyme compositum remedio fundamental en todas las afecciones persistentes como soporte orgánico. Sus componentes vegetales, minerales y catalizadores intermediarios de ciclo de Krebs actúan sobre la recuperación fisiológica de la mitocondria estimulando los sistemas enzimáticos alterados o bloqueados y por tanto el metabolismo anaeróbico del tejido.

Por lo observado con anterioridad y por los resultados obtenidos en el presente estudio se pueden considerar que la ozonoterapia y la medicina biorreguladora son dos terapias sinérgicas y complementarias, siendo capaces de mejorar la calidad de vida del paciente artrósico octogenario e incluso llevarlo de una limitación funcional importante a no precisar el uso de ayudas externas, permitiéndoles además una reducción gradual de la toma de antiinflamatorios y ansiolíticos con una mejora importante de la calidad del sueño.

Lógicamente se requiere seguir investigando con muestras mayores para poder establecer pautas concretas, así como asociaciones con otras medidas terapéuticas como Micoterapia, Microinmunoterapia, sueroterapia biorreguladora, sueroterapia de vitamina C, sueroterapia con Glutación, etc. medidas terapéuticas que no se aplicaron en este estudio para no contaminar el resultado final.

Referencias bibliográficas

- 1-Pasos Novelos F. El tratamiento del dolor en la gonartrosis. Rev. Dolor, Clínica y Terapia; vol V num 9. Jun 2008.
- 2-Friol González E. etal. Gonartrosis enfoque multidisciplinario. Rev. Cubana de Reumatología; Vol IV, num 1 , 2002.
- 3-Yin Xiao, etal. Saturated fatty acids induce development of both metabolic syndrome and osteoarthritis in rats. Scientific Reports Rev. April 2017; 7: 46457.
- 4-Loeser R.F. Molecular Mechanisms of Cartilage destruction: mechanics, inflammatory mediators and aging collide. Arthritis Rheum 2006; 54(5) 1357-1360.
- 5- Martin Plotkin , MD y Alta A, MD. Biomodulación en artrosis. Biomedical Therapy; vol 2, num 1 , 2009.
- 6-Bonnet C. S, Walsh DA. Osteoarthritis , Angiogenesis and Inflammation. Rheumatology 2003; 44 :7-16.
- 7- Aigner T, Sueders, Hang J. IL-1 B and BMP's interactive player of cartilage matrix degradation and regeneration. Eur Cell Matter. 2006; 12 :49 -56.
- 8-Gren, et al . Cellular events leading to chondrocyte death after cartilage impact injury. Arthritis Rheum 2006; 54: 1509-1517.
- 9- Mentlein R; Puse T. New functions of angiogenic peptides in osteoarthritis cartilage Curr Rheumatol Rev 2005; 1: 37-43.
- 10- Artolink.com le site de l'arthrose.
- 11- Schwartz Adriana. Manual de Ozonoterapia Clínica, Medizeus S.L., ISBN: 2017: 978-84-617-9394-5. 3:90-112.
- 12- Martin Plotkin , MD y Alta A. Smit, MD. Biomodulación en artrosis. Biomedical therapy ; Vol 2 , Num 1 . 2009.
- 13- Schwartz Adriana. Manual de Ozonoterapia Clínica, Medizeus S.L., ISBN: 2017: 978-84-617-9394-5. 3: 78 -83.
- 14-Schwartz A, Tapia A, Martínez- Sánchez G, Fadi Sabath , et al. International Scientific Committee of Ozone Therapy. Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia (2º edición); 2015 pp11.
- 15-O'byrne A. Importancia del Refuerzo Inmunológico. Ponencia en XXIII simposio Biorregulación . Madrid.
- 16- Ciprandi G, Fenoglio D, et al. Induction of Interleukin -10 by sublingual Immunotherapy for house dust mites: A Preliminary Report. Ann Allergy Astma. Immunol 2005; 95:38 – 44.
- 17-Heine H, Schmolz M. Immunoregulation via "bystander suppression" need minute amounts of substances- A basis for Homeopathic therapy. Med Hypotheses. 2009; 54: 392-3
- 18- Weiner HL, Inobe J, Kuchov. Induction and Characterization of TGF- beta secreting Th3 cells. Faseb Journal; 1996, 10 A 1444 (abstract).

- 19-20- O'byrne A. Importancia del Refuerzo Inmunológico. Ponencia XXIII simposio Biorregulación. Madrid.
- 21- Schwartz A. Manual de Ozonoterapia Clínica, 2017; 19:573.
- 22- Schwartz A. Manual de Ozonoterapia Clínica, 2017; 4: 136.
- 23- Deleide M, Jaggle M, Rubino G. Immune Aging, Dysmetabolism and inflammation in Neurological diseases. Neurosci vol 9, num June 2015, pp 1-14.
- 24- Morand EF, Leech M. Hypothalamic Pituitary – Adrenal axis Regulation of inflammation in Rheumatoid Arthritis. Immunol Cell Biolm Num April 2001, pp 395-399.
- 25-26 – Lys G, et al. Helamilin an Antinflammatory sequistepene lactose for Arnica, selective inhibits Transcription for NF-K-beta. Biol Chem 1997; 378: 951-61.
- 27- Bassini G, et al. Sanguinarina inhibits VEGF Induced Angiogenesis in a fibrin gel matrix. Biofactors 2007; 29 (1) 11-18.