

Artículo original

Ozonoterapia en el abordaje integrativo del síndrome premenstrual. Reporte de casos.

Menassa de Lucia, Alejandra, M.D.

Médico Internista. Responsable del Departamento de Medicina Interna. CMI. (Clínica Medicina Integrativa). Madrid. España

Palabras clave

Síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, ozonoterapia, ozonoterapia intrauterina, ozonoterapia intracervical, depresión, ansiedad.

Resumen

El síndrome premenstrual (SPM) puede llegar a afectar entre un 12 y un 30% de la población femenina en edad fértil. Puede ocasionar incapacidad y aumento del riesgo de suicidio y acabar en histerectomía. No hay un tratamiento convencional verdaderamente eficaz. Los antiinflamatorios no esteroideos, anticonceptivos orales y los inhibidores de la recaptación de serotonina que se usan tienen efectos secundarios no bien tolerados y son tratamientos sintomáticos. Es prioritario encontrar un tratamiento causal, menos iatrogénico y más eficaz. Se parte de que el SPM es una patología que comienza en un proceso infeccioso/inflamatorio uterino. De ahí que el objetivo sea evaluar la potencial eficacia del ozono en su abordaje, dada su actividad germicida y antiinflamatoria.

Las pacientes fueron reclutadas de entre las que acudieron por SPM a CMI, entre Octubre de 2018 y Agosto de 2019. Con una n=5. Se realizó la medición de prostaglandina E2 (PGE2) y ácido araquidónico (AA) en útero, patógenos intestinales (gram negativos y Cándida) y gérmenes de transmisión sexual (*Chlamydia*, *Ureaplasma*, HPV), en cérvix y endometrio, por métodos de biorresonancia medtronic, al principio, mitad y final de tratamiento. En el tratamiento se combinaron técnicas de ozonoterapia rectal, auto hemoterapia mayor, intrauterina e intracervical. También dieta antiinflamatoria y suplementación nutricional.

La medición de PGE2 y AA en útero, disminuyó en el 100% de las pacientes, indicando reducción de la inflamación, con mejoría clínica. Los patógenos intestinales hallados en aparato genital: Cándida y gram negativos, también se redujeron. La ozonoterapia redujo de manera importante la inflamación uterina y la presencia de gérmenes en pacientes con síndrome premenstrual. Se sugiere la realización de estudios más amplios.

..

Keywords

Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, ozone therapy, intrauterine ozone therapy, intracervical ozone therapy, depression, anxiety.

Abstract

Premenstrual syndrome (PMS) can affect from 12% to 30% of the female population of childbearing age. It can cause incapacity, an increased risk of suicide and end up with a hysterectomy. There is no truly effective conventional treatment. The non-steroidal anti-inflammatory drugs, oral contraceptives, and serotonin reuptake inhibitors that are used have side effects that are not well tolerated and are symptomatic treatments. Finding a causal, less iatrogenic and more effective treatment is a priority. We assume that PMS is a pathology that begins in a uterine infectious / inflammatory process. Hence, the objective is to evaluate the potential efficacy of ozone in its approach, given its germicidal and anti-inflammatory activity. The patients were recruited from those who attended the CMI for SPM, between October 2018 and August 2019. With an n = 5. Prostaglandin E2 (PGE2) and arachidonic acid (AA) were measured in the uterus, intestinal pathogens (gram negative and Candida) and sexually transmitted germs (Chlamydia, Ureaplasma, HPV), in the cervix and endometrium, by medtronic bio-resonance methods, at the beginning, middle and end of treatment. Rectal ozone, AHTM, intrauterine and intracervical techniques were combined in the treatment. Also, anti-inflammatory diet and nutritional supplementation. Measurement of PGE2 and AA in uterus decreased in 100% of patients, indicating reduction of inflammation, with clinical improvement. The intestinal pathogens found in the genital apparatus: Candida and gram negative, were also reduced. Ozone therapy reduces uterine inflammation and the presence of germs in patients with premenstrual syndrome. Additional clinical trials are needed.

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Menassa de Lucia, Alejandra (2020). Ozonoterapia en el abordaje integrativo del síndrome premenstrual. Reporte de casos. *Ozone Therapy Global Journal* Vol. 10, nº 1, pp 79-110

Introducción

El Síndrome Premenstrual (SPM) es un cuadro clínico muy trascendente en la práctica médica, tanto por su alta incidencia como por su polimorfismo sintomático. En no menos de 25-35% de los casos constituye un problema preocupante que requiere atención especializada y en un 5 a 10% llega a revestir características graves (1,2,3,4), tanto por su sintomatología como por la extensión en el tiempo de las molestias que pueden comprometer desde 2 hasta 25 días del ciclo. El Dr. Lolas es un ginecólogo chileno que estudiaba los cánceres de cuello de útero y al explorar los cérvix de estas mujeres observó que las que presentaban una cervicitis, tenían a su vez síntomas de SPM. Después hizo cultivos de cérvix y endometrio y descubrió una causa infecciosa de las cervicitis. Él definió el SPM como un síndrome cíclico cuyo origen sería un proceso inflamatorio- tóxico generalmente de origen útero-pélvico, con compromiso multisistémico y que como tal conduce a las pacientes a consultar en variadas especialidades como neurología, psiquiatría, cardiología, ginecología, gastroenterología, cirugía, reumatología, dermatología, entre otras, recibiendo en cada una de ellas desde el informe negativo del especialista, hasta tratamientos sintomáticos de prueba, obviamente con resultados inciertos y muchas veces, nulos y no escasos efectos secundarios.

Sintomatología: Hay descritos cerca de 200 síntomas, algunos de ellos se resumen en la tabla 1. (1,2,3,4)

Tabla 1. Algunos de los síntomas más comunes descritos en el síndrome premenstrual.

ESFERA DE AFECTACIÓN	SÍNTOMAS
Síntomas digestivos	Meteorismo, estreñimiento, diarrea, hinchazón abdominal.
Síntomas cutáneos	Acné, herpes, eccemas.
Síntomas mentales o psíquicos	Ansiedad, cambios del apetito, irascibilidad, depresión, insomnio disminución de la capacidad de concentración, baja autoestima, fluctuaciones del estado de ánimo, nerviosismo, aislamiento, disminución o aumento de la libido, trastornos de la alimentación y deseo compulsivo de azúcar, riesgo aumentado de suicidio.
Otros síntomas físicos	Dolor de espalda, dolor pélvico, dolor de piernas, dolores neuropáticos, mareo, cansancio, cefalea, artralgias, tensión mamaria, retención de líquidos, empeoramiento de enfermedades sistémicas, infertilidad
Síntomas en la esfera social	Absentismo laboral, reducción de la capacidad económica.

La forma más grave de este trastorno es el TDPM (trastorno disfórico premenstrual), cuyos síntomas, recogidos en el DSM-IV, enumeramos a continuación (Tab. 2): Para el diagnóstico tienen que darse al menos cinco de los síntomas, de forma cíclica e interferir en la vida cotidiana.

Tabla 2. Síntomas para el diagnóstico de TDPM (Trastorno disfórico premenstrual)

Sentimiento de tristeza o desesperanza, posibles pensamientos suicidas.
Sentimientos de tensión o ansiedad.
Fluctuaciones del estado de ánimo caracterizadas por periodos de llanto.
Irritabilidad e ira persistente.
Desinterés por las actividades y relaciones cotidianas.
Dificultades de concentración
Astenia o baja energía
Deseo compulsivo de alimentos o atracones
Trastornos del sueño
Sentimiento de pérdida del control
Síntomas físicos: tensión mamaria/meteorismo/cefaleas/artromialgias.

En este trabajo se pretende mostrar la teoría infeccioso inflamatoria del síndrome premenstrual, sin negar su influencia hormonal y de otros factores que pueden influir, como los disruptores endocrinos (tóxicos medioambientales con actividad hormonal) o los factores psíquicos. Destacamos la importancia muy relevante de la infección e inflamación uterinas en el cuadro clínico.

En cuanto al paradigma clásico bajo el que se aborda el síndrome premenstrual, ha sido considerado o bien un problema hormonal o bien un trastorno psicósomático, entendiendo por este último un problema de origen psíquico con repercusión somática.

La Dra. Dalton, Médico Internista, empezó a escuchar a estas mujeres y las trató con progesterona y cambios dietéticos, obteniendo en algunas de ellas clara mejoría (teoría de la alteración de la relación estrógenos/progestágenos). Fue la que bautizó el síndrome como SPM (5). Actualmente no está claro que la progesterona pueda ser durablemente eficaz para las pacientes.

El Dr. Atila Toth (6), un ginecólogo americano, que ha trabajado toda su carrera profesional en infertilidad, publicó un primer ensayo clínico en 1988 que mostraba el efecto positivo de la doxiciclina sobre los síntomas del síndrome premenstrual. Su libro *Fértil vs infértil*, señala la importancia de la infección e inflamación del aparato genital tanto en la infertilidad como en el síndrome premenstrual.

La Dra. Elisabeth Bertone (7), ginecóloga norteamericana, publicó por primera vez un ensayo que demostraba la implicación de la inflamación en la fisiopatogenia del síndrome premenstrual. En este relevante ensayo, relaciona las interleucinas con los síntomas, estando algunas de ellas más en relación con los síntomas somáticos y otras más con los síntomas psíquicos. Las funciones de la PGs (autacoides proinflamatorios, como la PGE2), se asemejan bastante a algunos de los síntomas referidos por las mujeres que padecen SPM (4) (Tabla 3).

Tabla 3. Acciones de las PGs y su similitud con los síntomas del SPM.

Sobre el sistema nervioso	Ejercen funciones depresoras. Antagonizan las catecolaminas. Migraña y depresión.
Sobre el sistema digestivo	Alteran la motilidad intestinal y disminuyen las secreciones digestivas.
Sobre el sistema cardiovascular	Hipotensión (antagonismo de Catecolaminas) y disminución de la TA.
Sobre el metabolismo de los HdC y grasas	Aumentan la insulina (hipoglucemia) y la lipogénesis (obesidad).
Sobre la piel	Eritema, alergias, envejecimiento cutáneo.
Sobre el riñón	Retención hidrosalina y déficit de magnesio y calcio por aumento de excreción renal.
Sobre la función reproductiva.	Dolor menstrual, contracciones uterinas, abortos, partos prematuros. Alteran la secreción de gonadotropinas. Disminuyen la fertilidad.

Dada la importancia que parece jugar el factor infeccioso/inflamatorio en la etiología del SPM (1,2,3,6,7,8,9) y las alteraciones de neurotransmisores, los desarreglos hormonales (4), etc., que padecen estas mujeres. El ozono se ha utilizado ampliamente en ginecología para tratar procesos infecciosos del aparato genital como el HPV (10), y un trabajo chino ha reportado reepitelización de las obstrucciones tubárica, con impacto positivo en la fertilidad, con apoyo de la ozonoterapia (11). Ha sido reportada su eficacia en endometritis tanto en veterinaria, donde el ozono ha sido ampliamente utilizado para el tratamiento de las endometritis en vacas (12), como en humanos (13), por lo que podría ser potencialmente muy útil en el SPM por sus propiedades:

- a) El ozono es un tratamiento etiológico por su poder antiviral, antibacteriano y antifúngico (14). Al reducir o controlar la infección, reduce una de las etiologías del síndrome. También reduce los LPS bacterianos que pueden influir en algunas de las manifestaciones,
- b) Por su efecto regulador hormonal en el ciclo menstrual, cuyo mecanismo se desconoce, pero se ha observado clínicamente.(15)
- c) Por su efecto antiinflamatorio mediado por la activación del NrF2, y la inhibición del NFkb, con lo cual reduce la síntesis de citoquinas inflamatorias, causantes de muchos de los síntomas.(16)
- d) Por su efecto analgésico. El dolor es en estas pacientes un síntoma crucial.(16)
- e) Por su efecto inmunomodulador. Por la infección crónica que padecen estas mujeres, suelen tener muchas de ellas junto con el componente de inflamación crónica una tendencia a la inmunodepresión.(17)
- f) Por su efecto sobre los neurotransmisores, aumenta la percepción de bienestar, restablece niveles anormalmente bajos en estas pacientes de serotonina y dopamina, reduce los síntomas depresivos y aumenta el umbral del dolor. (18)

El presente estudio tuvo como objetivo de mostrar la eficacia del ozono como germicida y antiinflamatorio en seis casos de mujeres con síndrome premenstrual.

Materiales y Métodos

Se recogieron datos de 5 pacientes mujeres, entre los 30 y los 42 años. Los criterios de inclusión (Tabla 4) consistieron en presentar criterios clínicos de síndrome premenstrual (las pacientes tenían ya diagnóstico por sus ginecólogos de SPM, no obstante, se les pasó un test a principio, mitad y final de tratamiento. Se adjunta un ejemplo en el apartado de resultados). A las pacientes con muchos síntomas psíquicos, se les aplicaron los criterios diagnósticos del DSM-IV para diagnóstico de TDPM antes expuestos. Eran pacientes muy sintomáticas, que no habían respondido a los tratamientos habituales, desarrollando intolerancias y efectos secundarios incompatibles con la continuación del tratamiento convencional por algunas de ellas. Fueron recibidas en Clínica Medicina Integrativa (CMI) entre Octubre de 2018 y diciembre de 2019. Se realizó analítica sanguínea, hemograma y bioquímica básica, medición bioespecífica con biorresonancia medtronic antes, a mitad y a final del tratamiento.

Tabla. 4. Resumen de los criterios de inclusión y exclusión:
- Mujeres en edad fértil que acudieron a CMI por SPM o TDPM.
- Presentar criterios clínicos para el diagnóstico de SPM o TDPM
- No haber respondido a los tratamientos habituales o haber presentado síntomas severos.
- Presentar datos de inflamación (aumento de AA y PGE2) y presencia de gérmenes en aparato genital, detectados todos estos parámetros por biorresonancia MORA med tronic.
- Sólo se excluyó a las pacientes que no permanecieron el tiempo suficiente para cumplir el tratamiento prescrito.

Se incluyó a todas las pacientes con SPM que llegaron en ese periodo, excepto a las que discontinuaron el tratamiento muy pronto para obtener datos fidedignos. La media de duración del tratamiento de las pacientes fue entre 4-12 meses. El protocolo clínico fue aprobado por el comité de ética de CMI y estaba en consonancia con los preceptos de la declaración de Helsinki. Las pacientes que aceptaron participar en el estudio, firmaron un consentimiento informado.

La biorresonancia es un instrumento de aparatología médica clasificado como dispositivo médico IIb y con marcado CE de la marca Medtronic, modelo MORA supra. Se trata de un método diagnóstico biofísico, se basa en la medición de campos electromagnéticos de la sustancia que se compara con un software muy extenso y permite detectar la ausencia o la presencia (en defecto o exceso), de componentes habituales del organismo: electrolitos, neurotransmisores, vitaminas, marcadores inflamatorios como prostaglandinas y ácido araquidónico o histamina, entre otros, así como de los gérmenes más frecuentes en patología humana, de los tóxicos medioambientales más habituales, etc. Permite detectar la presencia y hacer una medición cuantitativa de las intensidades del campo electromagnético de cada sustancia medida. Esto permite recoger las determinaciones iniciales y ver los cambios cuantitativos producidos por el tratamiento con ozono en las variables estudiadas. Las intensidades halladas por biorresonancia de las distintas sustancias se miden en unidades de 1000 para los tóxicos y para las bacterias, virus, PGE2 y AA, y en unidades de 100 para los hongos. Los valores por debajo de 1000 en lo que respecta a infecciones virales o bacterianas, pueden indicar infección pasada, no activa.

En este caso, las variables buscadas fueron: patógenos intestinales que estaban en sobrecrecimiento (gram negativos, anaerobios, Cándidas) y patógenos de ITS (Infecciones de transmisión sexual). Por otro lado, se determinó si había inflamación en alguno de los órganos del aparato genital y ambas variables fueron correlacionadas (presencia de gérmenes e inflamación), de tal manera que se detectó la posible etiología infecciosa de la inflamación uterina. Es decir, se correlacionó con la biorresonancia la posible localización de esos gérmenes detectados en el aparato genital. Se exploraron: Vagina, cérvix, endometrio, parametrio y ovarios con esta técnica.

Las medidas seriadas (al menos al inicio, mitad y final, y en algunas pacientes se hicieron mediciones intermedias si había cambio de síntomas) de AA y PGE2 e histamina permitieron monitorizar el seguimiento de las pacientes.

Otros datos que se detectaron con la biorresonancia en este grupo de pacientes fueron:

- Los niveles de neurotransmisores: El 90% de la Serotonina se sintetiza en la red neuronal intestinal o por las propias bacterias intestinales. Los pacientes con disbiosis, como es el caso, son negligentes productores de serotonina intestinal. (19)
- Estrógenos en exceso o con desbalance con respecto a progesterona (descenso de PG).
- Déficits nutricionales: B6, Zn, Magnesio, Vitamina E, coenzima Q10.

Por otro lado, se realizó una exploración ginecológica. Se observó el cérvix de estas mujeres y detectamos cambios inflamatorios. Se tomaron fotos de cada sesión intracervical o intrauterina para monitorizar los progresos de la reducción de la inflamación del cérvix uterino antes, durante y después del tratamiento (de las 5 mujeres 4 presentaban ectropion, (está descrito que la exposición del epitelio puede aumentar el riesgo de infección cervical y endometritis). Se recogió la historia clínica gineco-obstétrica detallada con informes previos.

La observación se realizó con el objetivo de comprobar la existencia de inflamación uterina y de infección uterina en las mujeres con síntomas del SPM y TDPM, como ha sido ya demostrado por otros autores (1,2,3,5,6,7,8) y valorar la eficacia del O2/O3 en combinación con otras medidas complementarias, que se revisarán más adelante, así como para reducir los gérmenes implicados en la etiología de esa inflamación, en esta muestra: Cándida, gram negativos y algún germen productor de ITS (infecciones de transmisión sexual): HPV en esta muestra, lo que coincide con los gérmenes hallados por otros autores en cultivo de endometrio y muestras de moco cervical en pacientes con SPM y TDPM. (1,2,3,5)

Una segunda fase de este trabajo se dirigió a correlacionar la bajada de PGE2 y AA y la reducción de procesos infecciosos con la mejoría de la clínica (objetivada por un test de SPM con puntuación numérica según la intensidad de los síntomas.) La publicación de estos datos será motivo de otro trabajo posterior. Este se centra únicamente en la reducción de la inflamación y la disminución de la presencia de gérmenes.

El generador de ozono utilizado para el tratamiento de las pacientes fue un dispositivo Ozonobaric, de la marca Sedecal, clasificado como dispositivo médico IIb y con marcado CE. El ozono se aplicó por tres vías: este protocolo se fue desarrollando a medida que se trató a las pacientes y se observó respuesta clínica. Se diseñó un protocolo, donde se aplicaron:

- Sesiones de auto hemoterapia mayor (AHTM): Se aplicaron 5 sesiones, con frecuencia de 1 sesión semanal. Se extrajeron entre 70 y 90 ml de sangre venosa, según peso de las pacientes (1.2 a 1.3 ml/kg), siguiendo protocolos de la Declaración de Madrid (20). Se comenzó con concentraciones de 20 microgramos y volumen de ozono igual al volumen de sangre extraída, alcanzándose concentraciones de 30 microgramos, con dosis totales máximas de 2700 microgramos.
 - Entre 5 y 8 sesiones de ozonoterapia rectal, según protocolo de la declaración de Madrid (20), con frecuencia de 1 semanal, intercalada con la AHTM (en distintos días de la semana) y volumen inicial de 100 ml en la primera sesión y de 200 ml a partir de la segunda sesión a concentraciones crecientes (entre 20 y 35 microgramos). Se escogió esta vía porque el 100% de las pacientes tenían disbiosis intestinal y los mismos gérmenes que se encontraban en sobrecrecimiento en intestino eran algunos de los que colonizaban útero, anejos o parametrio, situación explicable por un intestino permeable o *leaky gut syndrome* (21).
 - Entre 6 y 12 sesiones de ozono intrauterino/intracervical: Dependiendo de si la mayor concentración de sustancias inflamatorias medidas por biorresonancia era endometrial o cérvicouterina, se utilizó una vía o la otra (intrauterina o intracervical). Estas se realizaron hasta reducir considerablemente la inflamación, quedar las pacientes asintomáticas y desaparecer o reducir drásticamente los gérmenes en aparato genital. A continuación, describimos ambas técnicas.
- a) Insuflación uterina: Para la insuflación intrauterina, se puso a la paciente en posición ginecológica, se colocó en el pubis una bolsa de agua caliente para mayor confort y evitar el espasmo uterino. Se pre-medicó con homeopatía (una hora antes en su casa la paciente toma *Actaea racemosa* a la 9Ch, 5 gránulos y *Árnica montana* a la 9CH. Utilizamos una cánula de Cornier (Ver Fig. 1). Tras colocar el espéculo vaginal, se introdujo la cánula 1 ó 2 cm en el orificio endocervical, se insuflaron 20 mL de ozono gas (si la paciente lo toleraba bien un máximo de 40 mL, nunca en la primera sesión.), a 20µg.



Figura 1. Cánula de Cornier. Utilizada para la insuflación intrauterina.

- b) Para la insuflación intracervical, hacemos el mismo procedimiento de preparación de la paciente, y con una aguja espinal, de calibre 22 G, 9 mm, se instiló procaína al 2%, 1-2 mL, y posteriormente el ozono gas 20 mL a 20 µg/mL. Si la paciente lo toleraba bien (se suele tolerar) se pudo infiltrar la región superior e inferior del cérvix. (22)

Otras intervenciones que se realizaron en el contexto de un abordaje integrativo:

Abordaje integrativo para una enfermedad sistémica

- Abordaje de los conflictos psíquicos. Se hizo mediante apoyo psicoanalítico de las pacientes.(23)
- Abordaje de la disbiosis intestinal:
 - a) Dieta antiinflamatoria: Se planteó una dieta con restricción de harinas refinadas de trigo, azúcar refinada y lácteos, con productos no procesados, a ser posible ecológicos, con fruta de bajo índice glucémico, verdura, reduciendo las carnes rojas, rica en pescados azules, frutos secos y semillas (Blazquez, 2016) para reducir la inflamación uterina, con algunas particularidades específicas del SPM. Dieta rica en fibra y con poco aporte de proteína animal. Cacao y verduras de hoja verde (magnesio) nueces (vitamina E), pescado y lino o chía (omega 3), calcio (sésamo, almendras, algas). Son nutrientes que se ha descrito están en déficit en estas pacientes con SPM (1,24)
 - b) Aportes interesantes del ayuno o la dieta cetogénica, que está descrito disminuyen la inflamación en patologías autoinmunes, degenerativas, metabólicas...(25)
 - c) Suplementos para mejorar la mucosa intestinal y la permeabilidad (glutamina, omega 3...) (21)

- d) Probióticos (para regular el estroboloma y reducir la permeabilidad). Se ha visto que las bacterias intestinales productoras de betaglucuronidasa (algunas bacterias presentan genes que codifican proteínas que participan en el metabolismo estrogénico y, por ello, reciben el nombre de estroboloma) pueden escindir los enlaces de los metabolitos estrogénicos que se están en proceso de eliminación por las heces y permitir su reabsorción a través de la recirculación enterohepática a la circulación general, creando un estado hiperestrogénico. (26, 27)
- Abordaje con Suplementación nutricional de otras complicaciones no relacionadas con la permeabilidad intestinal.
 - En presencia de endometriosis se tuvo en cuenta las enzimas proteolíticas: Serrapeptasa/Bromelina/Papaina y los Omega 3. (28)
 - Corrección de “déficits nutricionales” (calcio (vit D y K) vitamina B6 y otras vitaminas del grupo B, como la B1 (necesarias para la síntesis de NRT: neurotransmisores), Magnesio (ayuda a control del dolor, también es muy necesario para la síntesis de NRT), Vitamina E. (29,30,31)
 - Apoyo a las alteraciones del humor/estado de ánimo: 5HTP, griffonia, azafrán, hierba de San Juan...GABA, Kava Kava, valeriana. El ozono parece tener cierta acción sobre el estado de ánimo y la sensación de bienestar, su mecanismo de acción en este sentido se desconoce, se trata de una observación clínica. (32)
 - Reequilibrio hormonal: Se pueden utilizar progestágenos como el Sauzgatillo o Vitex Agnus Castus. Aceite de Onagra. Dioscorea o Wild Yam, Dong quai o Ángelica sinensis. (32)
 - Edemas, mastalgia: Ginkgo biloba. (32)
 - Inflamación: Omega 3.(27)
 - Homeopatía/Homotoxicología: No se puede generalizar el tratamiento. Puede ayudar a mejorar el humor, el ánimo, drenar, regular equilibrio hormonal (hormonas homeopatizadas). Entre otros los medicamentos Lachesis, Pulsatilla, Sepia, son considerados femeninos, pueden ser opciones. También la homotoxicología, por ejemplo, el Lymphomyosot para edemas...(33)
 - Acupuntura para el control del dolor (34)
 - Ejercicio físico. (35)

Resultados

La edad de las mujeres estuvo comprendida entre 28 y 42 años. Tres de las pacientes cumplían criterios de TDPM. El resto de SPM sin cumplir todos los criterios para diagnóstico de TDPM, aunque si tenían todas algunos síntomas en la esfera mental (ansiedad, tendencia al desánimo, lo cual es esperable dentro de un cuadro doloroso...).

El antecedente de embarazos complicados o partos instrumentados era frecuente (4 de las 5 mujeres), como se ha visto en otras series de SPM (1,2,3,4). También en 1 caso el comienzo de los síntomas tras la primera relación sexual (transmisión horizontal de gérmenes) o promiscuidad de la pareja sexual (1 paciente: caso 4, en la que más gérmenes distintos se hallaron en endometrio). La presencia de citologías con inflamación inespecífica también lo fue (4/5), como han reseñado otros autores. (1,2,3).

Todas habían usado un anticonceptivo, un antidepresivo o antiinflamatorios, uno de ellos o los tres, tres de las pacientes con muy mala tolerancia a los fármacos. En una de las pacientes los antidepresivos IRS empeoraban su depresión (respuesta paradójica) (caso 2).

Estas pacientes presentaron bajos niveles de serotonina medidos por biorresonancia (100% de los casos).

En todas había déficit de nutrientes detectados por biorresonancia: vitamina E muy frecuentemente, magnesio también, omega 3. El calcio no fue una deficiencia que encontráramos con frecuencia (ningún caso), a diferencia de lo que se reseña en la literatura.

En cuanto a las vías de administración:

La AHTM fue la vía que más impacto tuvo sobre la sensación de falta de energía en las pacientes con este síntoma muy marcado, respondieron a esta forma de administración mejor que a las restantes en cuanto a ese síntoma.

La vía intracervical fue de las que más mejoró los síntomas anímicos (en todas las pacientes menos una). Como dato interesante, se observó que las pacientes que estaban “bloqueadas” en su mejoría clínica, mejoraron ostensiblemente al infiltrar el cérvix con ozono, esto es posible que se deba a la función inmunológica del cérvix, que es una “segunda amígdala”, puesto que protege el aparato genital interno, que está directamente comunicado con el exterior por la cavidad abierta de la vagina. También coincide con la teoría del Dr. Lolas, que atribuye a la inflamación cervical y la síntesis de PGE2 los síntomas psíquicos (por sus efectos sobre los neurotransmisores) (1,2,3,7)

A continuación, se presentan dos tablas, la número 5 recoge los efectos adversos más comunes, en todos los casos leves, transitorios y sin secuelas. En la otra tabla (tabla número 6) se recogen las mediciones de PGE2, AA e histamina en los distintos órganos del aparato genital y la evolución de las mediciones por biorresonancia de estos marcadores inflamatorios. También se recogen las mediciones por biorresonancia de los gérmenes. Posteriormente, se han realizado por cada caso clínico dos figuras por paciente. Una de ellas refleja los marcadores inflamatorios por cada caso (casos 1 a 5) y los gérmenes encontrados en distintas regiones del aparato genital así como su evolución después del tratamiento. (Figuras 3 a 11).

Los efectos adversos, leves y transitorios, fueron tres episodios de cólicos uterinos dolorosos de todas las aplicaciones de ozono realizadas, que fueron más de 50, sobre todo al inicio del protocolo, después se añadió la premedicación homeopática (*Actaea racemosa* y *Árnica*) y el calor local sobre el pubis, y ya no hubo más eventos adversos de este tipo. Algunas pacientes, quizás por liberación de toxinas bacterianas, se podían sentir un poco peor al día siguiente, para mejorar a las 48 horas. En general eran síntomas experimentados por ellas en sus días premenstruales, variaron según las pacientes. Lo más frecuente es que no notaran ninguna molestia, solo en unos cinco procedimientos de los 50 realizados, aparecieron estos eventos leves y transitorios. Entre esos síntomas estaba: el dolor similar al menstrual, la cefalea, el aumento de la sensación de cansancio, de duración limitada en el tiempo (unas horas). Solo en 1 ocasión se produjo una omalgia en la insuflación intracervical (presumiblemente por el paso del ozono a través de las trompas y su salida al peritoneo con la consiguiente irritación diafragmática), este efecto cedió en menos de 1 hora. Otros efectos leves fueron dolor instantáneo producido por la punción cervical (en muy pocos casos), que cedió en segundos y todas las pacientes refirieron que era soportable. Este evento ocurrió solamente en 2 de las 5 pacientes. En una paciente hubo leve sensación de presión torácica y tos seca, sin disnea y sin desaturación, que duró apenas unos segundos con la técnica intracervical. Los efectos fueron algo diferentes con las dos técnicas (intracervical e intrauterina), esto se muestra en la tabla 5:

Tabla 5. EFECTOS ADVERSOS SEGÚN LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN UTERINA

	EFECTOS	ADVERSOS		
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	INTRAUTERINA	Espasmo uterino (dolor cólico intenso), de 50 repeticiones de la técnica, solo dos pacientes. Duración menor de 1 hora.	Síntomas día posterior a la técnica: dolor similar al menstrual (dura menos de 48 horas), cefaleas. Cansancio...	Omalgia (solo un caso) cedió en unas 6 horas.
	INTRACERVICAL	Dolor instantáneo en la zona de punción.	Sensación de presión leve torácica.	Síntomas durante la técnica similares a SPM

Los gérmenes hallados fueron: *Candida albicans* (100%), las 5 pacientes (Figuras de 2 a 11), la *Cándida albicans* se encontró en intestino en sobrecrecimiento y en alguna región del aparato genital en todas las pacientes sin excepción. *C. parapsilosis* (1 paciente, caso clínico 4, figura 9), *C. krusey* (1 paciente, caso clínico 3, figura 6). Algunas pacientes presentaban sobrecrecimiento intestinal de aquellas bacterias y hongos intestinales que colonizaban aparato genital, apoyando el diagnóstico de permeabilidad intestinal y translocación bacteriana (21). Se halló también: *Actynomices* en 1 paciente (caso clínico 4, figura 9), *Streptococo agalactie* en 1 paciente (Caso clínico 3, figura 6) y *Pseudomona pyoceaneus* en 2 paciente (Caso clínico 3 y 4, figuras 6 y 9), que tenían sobrecrecimiento de *Pseudomona* a nivel intestinal también, idem a lo referido para la *Cándida albicans*, como ya se ha reseñado, la presencia de este germen en aparato genital sugiere disbiosis y permeabilidad intestinal) (21).

En todos los casos (100%), descendieron la PGE2 y el ácido araquidónico, así como la histamina, (en la única paciente que estaba elevada, tras el tratamiento con ozono y resto de abordaje, (caso clínico 1, figura 2). Los gérmenes patógenos que se hallaron en vagina, cérvix, endometrio y parametrio, también se redujeron o desaparecieron en el 100% de los casos. Una de las pacientes (caso clínico 3, figura 7), que venía mejorando, tuvo un episodio de aumento de *Cándidas* en cérvix que coincidió con un viaje a una ciudad con mar, donde permanecía muchos días con la ropa de baño húmeda, lo que facilitó el crecimiento de los hongos. A su vuelta, se retomó el tratamiento y volvió a reducirse la *Cándida*.

TABLA 6: Presencia de inflamación detectada por niveles elevados de PGE2 y AA y presencia de gérmenes en distintos órganos del aparato genital, medidos por biorresonancia MORA medtronic al inicio (i) y final de tratamiento (f).

INFLAMACIÓN	Caso 1 i	Caso 1 f	Caso 2 i	Caso 2f	Caso 3 i	Caso 3f	Caso 4i	Caso 4f	Caso 5i	Caso 5 f
↑ PGE2 cérvix	1600	750	2700	300					1700	700
↑ AA cérvix			1500	0					2500	1700
↑PGE2 endometrio	5900	350	1800	850	3600	1500	950	530	1500	1000
↑ AA endome.			1900	500	3900	1900			2100	850
↑Histamina endometrio	5200	200								
↑PGE2 parametrio			2400	800			1900	730		
↑ AA parametrio			1600	0						
↑ PGE2 vagina							100	70		
↑ AA ovarios					1700	1200				
↑ PGE2 ovarios					1700	1200				
GÉRMENES										
C.albicans cérvix	150	35	230	60						
C.albicans endom.	250	0			170	80	340	140		
C.albicans vagina					150	65	260	120	180	60
C.albicans param							340	120		
C.Krusey endome					180	110				
C.parapsilosis vagina							210	85		
Pseudomonas parametrio							650	130		
P.Pyoceaneus vagina					1500	1000				
Actynomices parametrio							1700	0		
Gardenella endom.									850	600
Gardenella cérvix									600	250
S.agalactie endom.					1600	900				
HPV cérvix									1100	750

CASO CLÍNICO 1 (figuras 2 y 3)

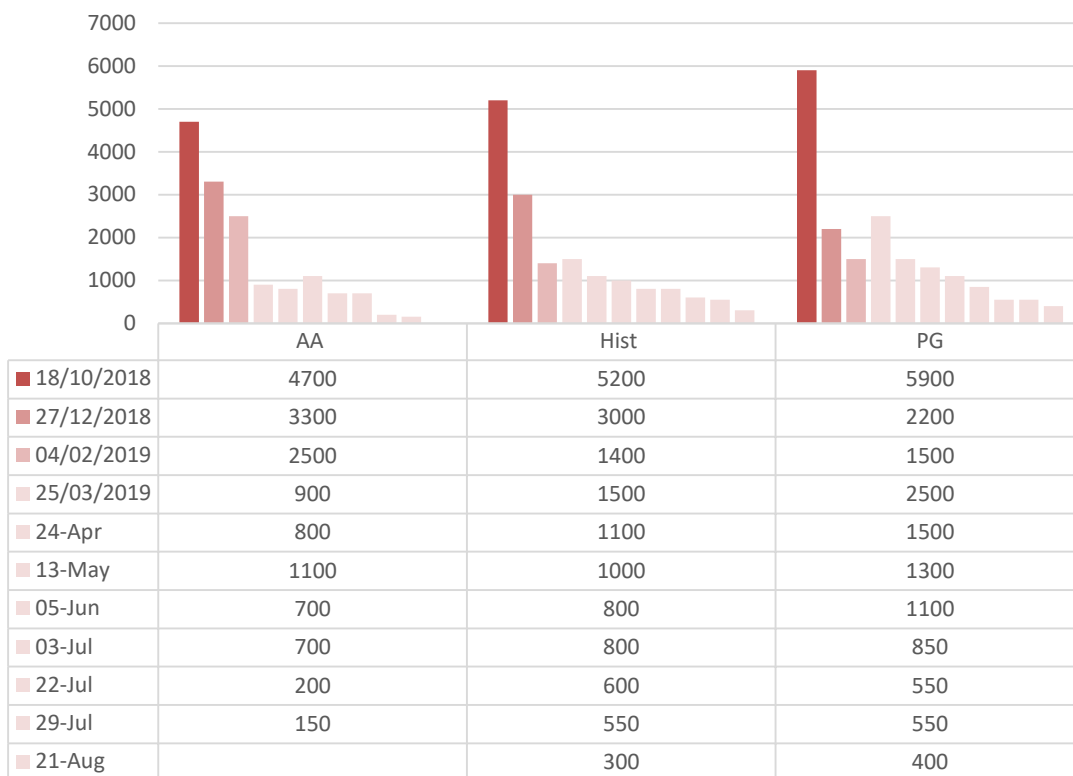


Figura 2. Caso clínico 1. Valores de PGE2 (prostaglandina E2), AA (ácido araquidónico) e Histamina en endometrio, antes, durante y a final de tratamiento con ozono.

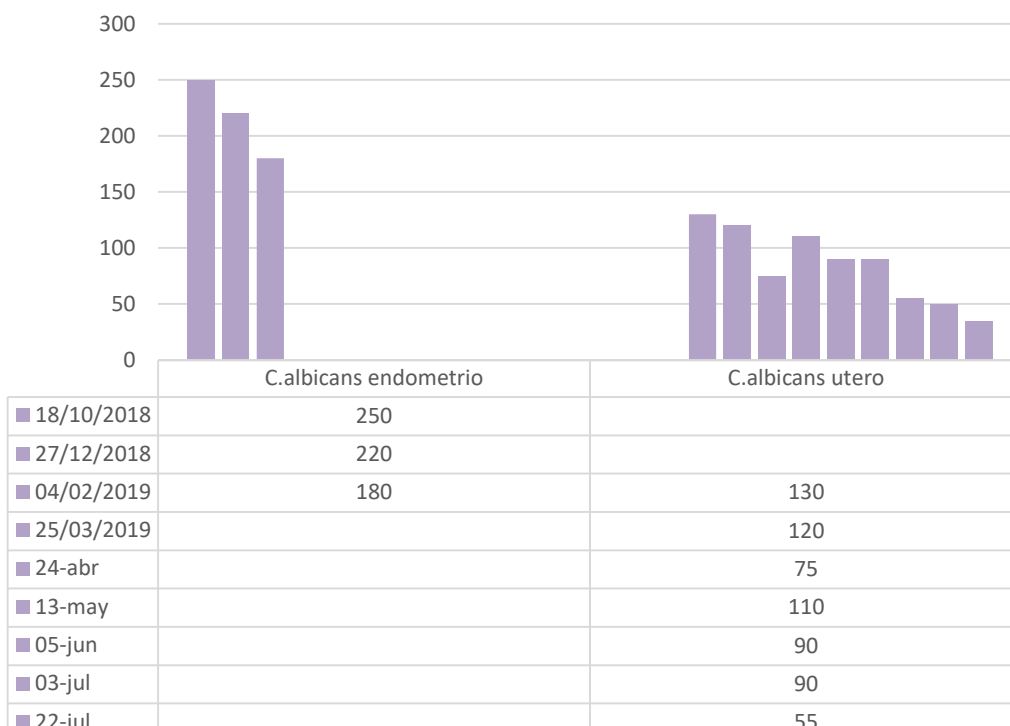


Figura 3. Caso clínico1. Intensidad de Cándida albicans en endometrio y cervix (útero en la gráfica).

Caso clínico 2 (Figuras 4 y 5)

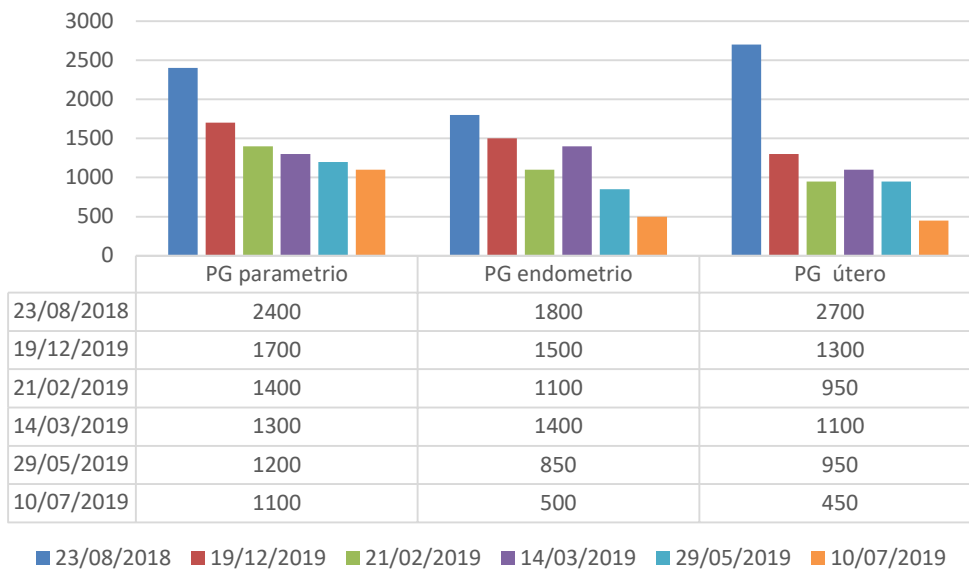


Figura 4. PGE2 en parametrio, endometrio y cérvix (útero), antes, durante y después del tratamiento

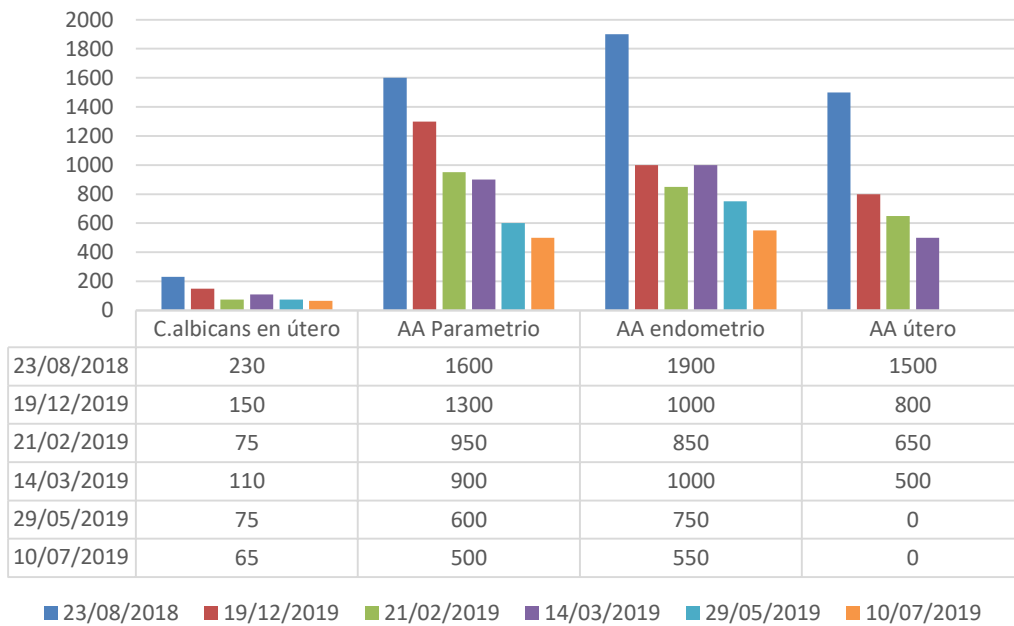


Figura 5. *Candida albicans* en cervix y AA en endometrio, cervix y parametrio antes, durante y después del tratamiento.

CASO CLÍNICO 4 (Figuras 6 y 7)

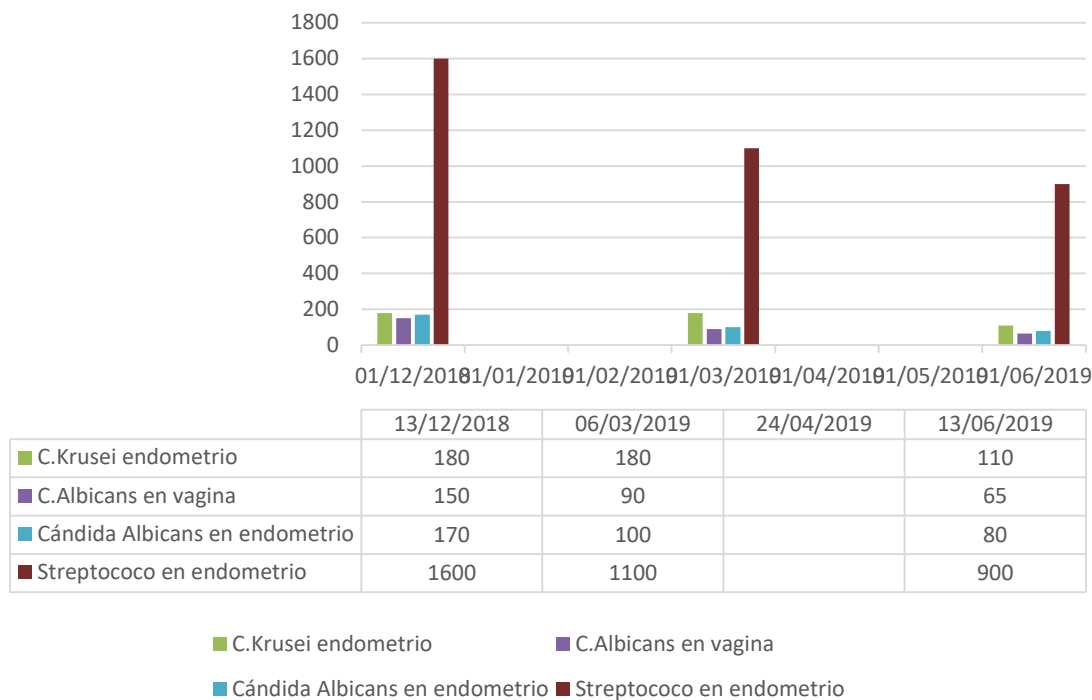


Figura 6. C. Krusey, C. albicans y E. agalactiae en vagina y endometrio

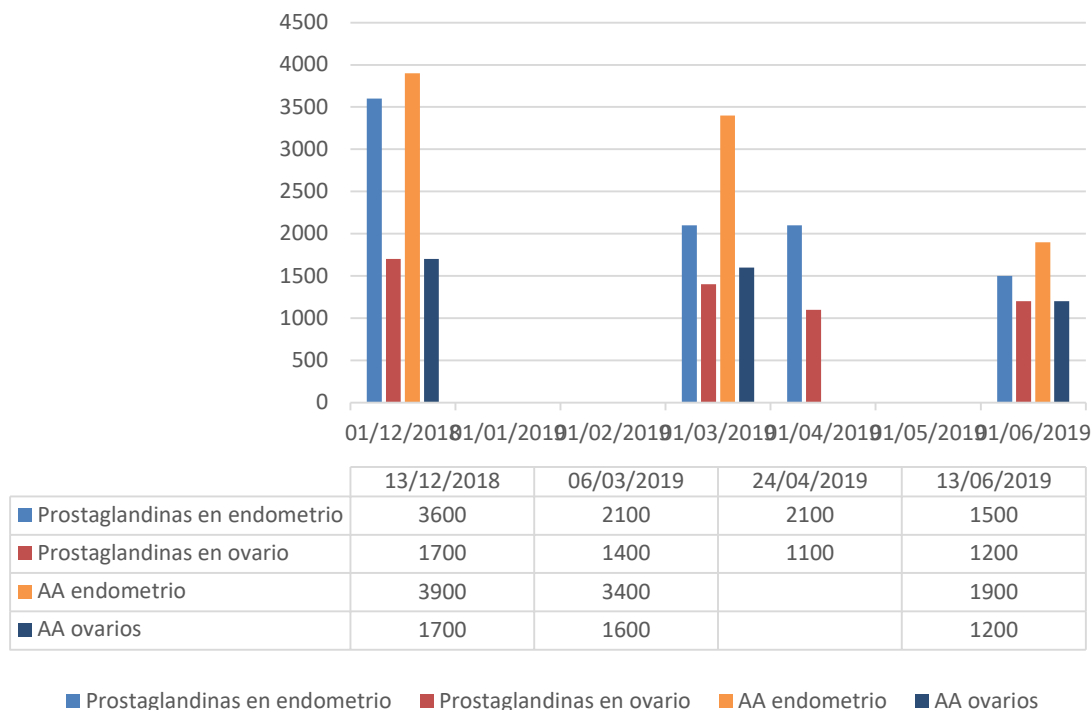


Figura 7. PGE2 y AA en ovarios y endometrio.

CASO CLÍNICO 5 (Figuras 8 y 9)

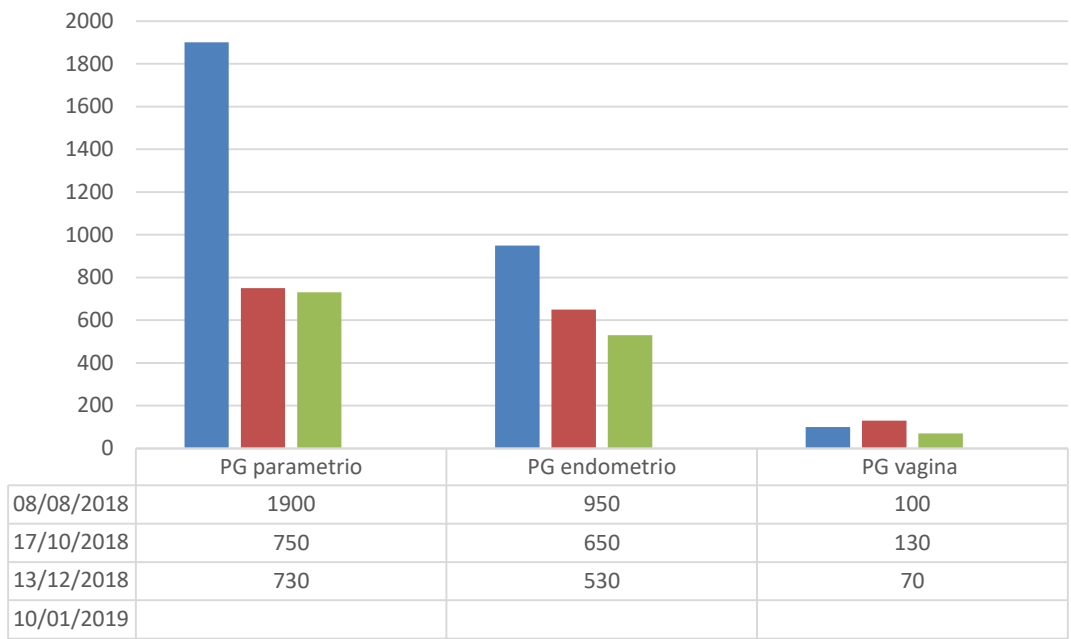


Figura 8. PGE2 en parametrio, endometrio y vagina.

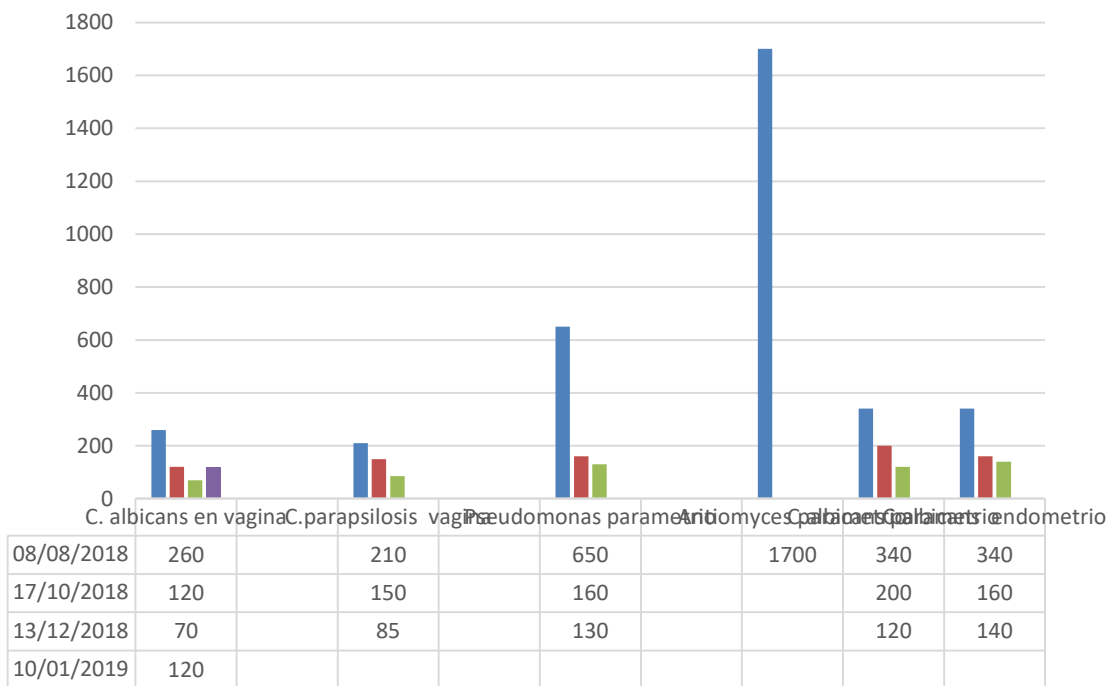


Figura 9. C. albicans, C. parapsilosis, Pseudomonas, Actinomyces en vagina, parametrio y endometrio.

CASO CLÍNICO 6 (Figuras 10 y 11)

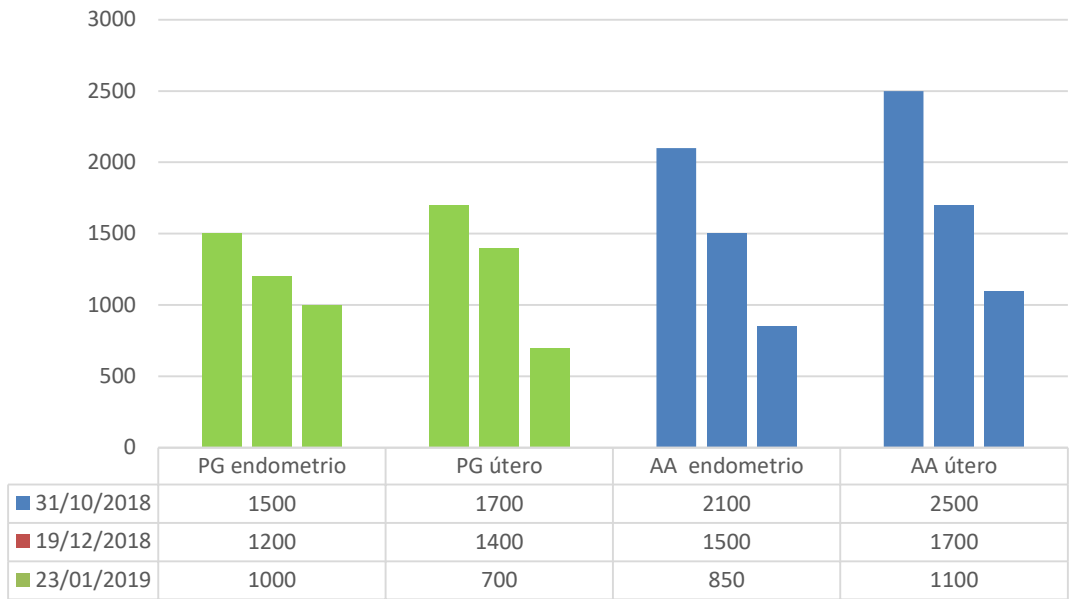


Figura 10. PGE2 y AA en endometrio y cérvix.

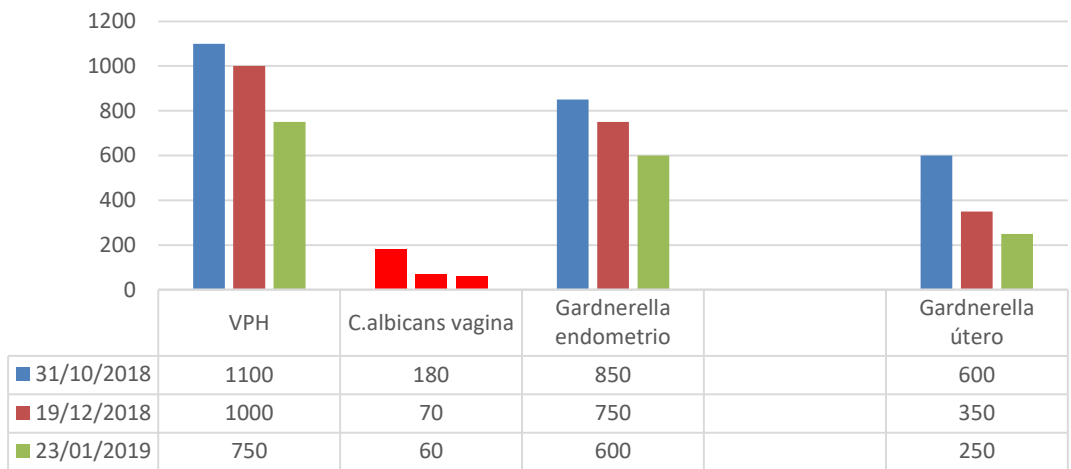


Figura 11. HPV en cérvix, Cándida en vagina, Gardenella en endometrio y cérvix.

Dada la limitada extensión de este trabajo, no es posible aportar todos los documentos gráficos (fotografías de los cérvix de las pacientes antes, durante y una vez finalizado el tratamiento). Se aporta un ejemplo gráfico de resolución de la inflamación y del ectropión (Figura 12, corresponde al caso 1).



Figura 12. Estas fotos corresponden a la paciente del caso 1 (figuras 2 y 3). Fotos de principio, mitad y final de tratamiento. En la primera foto se puede apreciar un ectropión, y un cuello inflamado, eritematoso y con pequeñas erosiones, que desaparecen en la tercera foto (final de tratamiento), donde el cuello está rosado y mucho menos eritematoso.

Las tablas 7 y 8 también corresponden al caso 1 y recogen los síntomas más relevantes del test de SPM. Como se puede ver, antes del tratamiento, la paciente presentaba 11 de 16 síntomas por los que se preguntaba en el test, lo cual es claramente diagnóstico de SPM. De esos 11 síntomas mejoraron todos, redujeron en un 80-90% su intensidad inicial y hubo 2 de los síntomas que desaparecieron. En el 100% de las pacientes, los síntomas se tornaron leves, de tal manera que dejaron de interrumpir sus actividades cotidianas.

Tabla 7 y 8. Síntomas de SPM antes y después del tratamiento con ozonoterapia.

SINTOMAS	PRETRATAMIENTO	Final de TRATAMIENTO
Estado de ánimo deprimido, desesperanza, baja autoestima	+++++	+
Ansiedad, sensación de estar al límite	++++	+
Labilidad emocional, tristeza, llanto, hipersensibilidad al rechazo	++++	++
Enfado, irritabilidad, conflictos interpersonales	+++++	+
Pérdida de interés por las actividades cotidianas	NO	NO
Dificultad para concentrarse	+++++	++
Fatiga o falta de energía	+++++	++

SINTOMAS	PRETRATAMIENTO	Final de TRATAMIENTO
Cambios significativos del apetito (atracones o antojos)	NO	NO
Hipersomnia o insomnio	+++++	Desaparición
Sensación subjetiva de estar rebasada o fuera de control	NO	NO
Hipersensibilidad, aumento del tamaño de las mamas	NO	NO
Dolores de cabeza	+++++	Desaparición
Molestias articulares	+++++	+
Sensación de hinchazón o ganancia de peso	NO	NO
Alteración del ritmo intestinal (diarrea/estreñimiento)	+++++	+
Los síntomas interfieren vida cotidiana	+++++	++

De este caso 1, se aporta aquí la comparación entre el test de biorresonancia y el test de microbiota realizada por detección de 16- RNA ribosómico en laboratorio, para mostrar la validez de la biorresonancia en la detección de gérmenes (figuras 13 y 14):

PHYLUM FIRMICUTES			
PHYLUM FIRMICUTES	9.67	log u.f.c./g	(8.50 - 11.00)
Faecalibacterium prausnitzii (Faec) <i>(Microbiota Muconutritiva)</i>	7.5	log u.f.c./g	(6.5 - 8.0)
Roseburia spp / Eubacterium (Rose)	8.2	log u.f.c./g	(6.5 - 8.5)
Bacillus sp	3.3	log u.f.c./g	(Inf. 4.0)
Lactobacillus spp (Lact)	4.1	log u.f.c./g	* (4.5 - 7.0)
Enterococcus spp (Ente)	9.4	log u.f.c./g	* (6.00 - 8.50)
Staphylococcus spp (Stap)	2.4	log u.f.c./g	* (2.5 - 5.0)
Veillonella spp	6.4	log u.f.c./g	(4.5 - 7.0)
Clostridium grupo coccoides (Cocc)	9.3	log u.f.c./g	* (7.0 - 9.0)
Clostridium grupo perfringens (Perf)	4.6	log u.f.c./g	(Inf. 5.5)
Ruminococcus spp	6.1	log u.f.c./g	(5.5 - 7.0)

Figura 13. Resultados (parciales) del estudio de microbiota intestinal por 16-RNAr. De la paciente del caso 1. Presentaba un déficit de lactobacillus y un sobrecrecimiento de Clostridium coccoides.

88	Disbiosis	
89	· Fermentación	Verde
90	· Descomposición	Naranja
91	· Micosis	Naranja
92	· Candida Albicans	Naranja
93	· Amoniacó - NH ₃	Verde
94	· Lactobacillus acidophilus	Naranja
95	· Lactobacillus bifidus	Naranja
96	· Ig A (Permeabilidad intestinal)	Naranja
97		
311		
312	1.11. Intestino	
313	· <i>Escherichia coli</i>	Verde
314	· <i>Enterocococo faecalis</i>	Verde
315	· <i>Bacteria proteus</i>	Verde
316	· <i>Bacteria pseudomonas</i>	Verde
317	· <i>Pseudomona pyocyaneus</i>	Verde
318	· <i>Clostridium difficile</i>	Verde
319	· <i>Clostridium ionococcum</i>	Naranja
320		

Figura 14. Hallazgos de la biorresonancia de la paciente (se objetiva el mismo déficit de lactobacillus) y sobrecrecimiento de Clostridium ionococcum ya determinando en su estudio de microbiota intestinal en heces. En la biorresonancia, los recuadros verdes indican la normalidad, los naranjas son alteración de los parámetros. En el caso de los probióticos, detectan el déficit, en el caso de las bacterias proteolíticas, el exceso. Los hallazgos de estas dos bacterias en intestino, coinciden en ambas determinaciones.

Discusión

El SPM es un problema de salud de primera magnitud. Al ser infradiagnosticado y poco conocido por la profesión médica, las pacientes pueden llegar a tardar 20 años en ser diagnosticadas (1,2,3) y periodos de 2-3 años de dilación diagnóstica son muy frecuentes. Este síndrome puede tener consecuencias muy serias de salud y acabar en suicidio o en histectomía. Ésta última, no garantiza, además, el cese de los síntomas al 100%, puesto que puede quedar inflamación e infección pélvica, en ovarios, en parametrio.... Es prioritario encontrar un tratamiento etiológico para esta afección y para ello es condición sine qua non conocer su etiología.

Esta pequeña serie apoya la teoría infeccioso inflamatoria, hallando marcadores de inflamación y gérmenes en el aparato genital de todas las pacientes. Es también interesante el hecho de que todos los casos presentaran disbiosis, con sobrecrecimiento fúngico y bacteriano y permeabilidad intestinal (medida por biorresonancia) y corroborada por la presencia, en algunos casos, (siendo en el caso de sobrecrecimiento de *Cándida* el 100%, las 5 pacientes) de los mismos gérmenes en intestino y en aparato genital. Sobre este hecho (la asociación del síndrome premenstrual con la permeabilidad intestinal), no hemos encontrado sino escasas reseñas en la literatura (2). También están descritos como causantes de cervicitis y endometritis crónicas que cursan como SPM o TDPM, los gérmenes productores de ITS (*Clamidia*, *Ureaplasma*, *Gonococo*, *Cándida*, HPV), referidos por Lolás, Toth y otros autores (1,2,3,6,8,9). En nuestra serie solo una de las pacientes presentaba infección por HPV. La *Cándida albicans* fue el germen que se encontró en el 100% de las pacientes (todas ellas relataban episodios previos de *Candidiasis* vaginales, y se halló también esta levadura en sobrecrecimiento en intestino. En este sentido, señalar que la vía rectal de administración de ozono ayudó a mejorar la permeabilidad intestinal y la disbiosis, con clara reducción de *Cándida*, *Pseudomona* y otros patógenos intestinales, sin afectar a los probióticos de manera marcada. Recordemos nuevamente el concepto descrito por Fasano de síndrome del intestino permeable (21) y su posible papel etiológico en el SPM.

Otros hallazgos coincidentes con los hallazgos de la literatura, son los déficit nutricionales más comunes (Vitamina E, Magnesio, Vitaminas del grupo B (24)) así como descenso en los niveles de serotonina en estas pacientes (1,2,3,4), coincidentes también con las mediciones hechas en estos pacientes por biorresonancia.

En las publicaciones del Dr. Lolás y la Dra. Bertone (1,2,3,7), se mencionan PGE2 y AA como marcadores de inflamación endometrial y cervical, dato que corroboramos en nuestra serie. La mejoría clínica de las pacientes sucedió al reducir con el ozono la infección y la inflamación uterina (reducir gérmenes, PGE2 y AA).

En nuestra pequeña serie, casi todas las pacientes (4/5) presentaban citologías repetidas con datos de inflamación inespecífica o informadas como citología inflamatoria, nos parece necesario recalcar este dato, ya que algunos ginecólogos no le dan importancia y lo consideran dentro de la normalidad, pero puede estar advirtiéndonos de la existencia de un síndrome premenstrual. Sería interesante como recomendación interrogar a estas pacientes o pedirles que autocompleten un test para el diagnóstico de SPM.

El estado de disbiosis no determina solamente la presencia de gérmenes intestinales en aparato genital, sino que tiene un impacto más amplio, influyendo sobre el equilibrio hormonal, mediado por el estroboloma (27). El estroboloma es la carga genética de las bacterias intestinales que codifica proteínas que influyen sobre la reabsorción o excreción de estrógenos. Las bacterias intestinales producen glucoronidasas y sulfatasas. Cuando hay disbiosis (sobre todo sobrecrecimiento de bacterias proteolíticas) esta producción puede aumentar, se escinden los enlaces con glucurónico o los compuestos con sulfato y vuelven a reabsorberse los estrógenos (figura 15). Produciéndose un hiperestrogenismo relativo, (que cuando es a expensas de los 16-OH estrógenos puede predisponer al desarrollo de tumores estrógeno dependientes, como mama y endometrio.) (26,27).

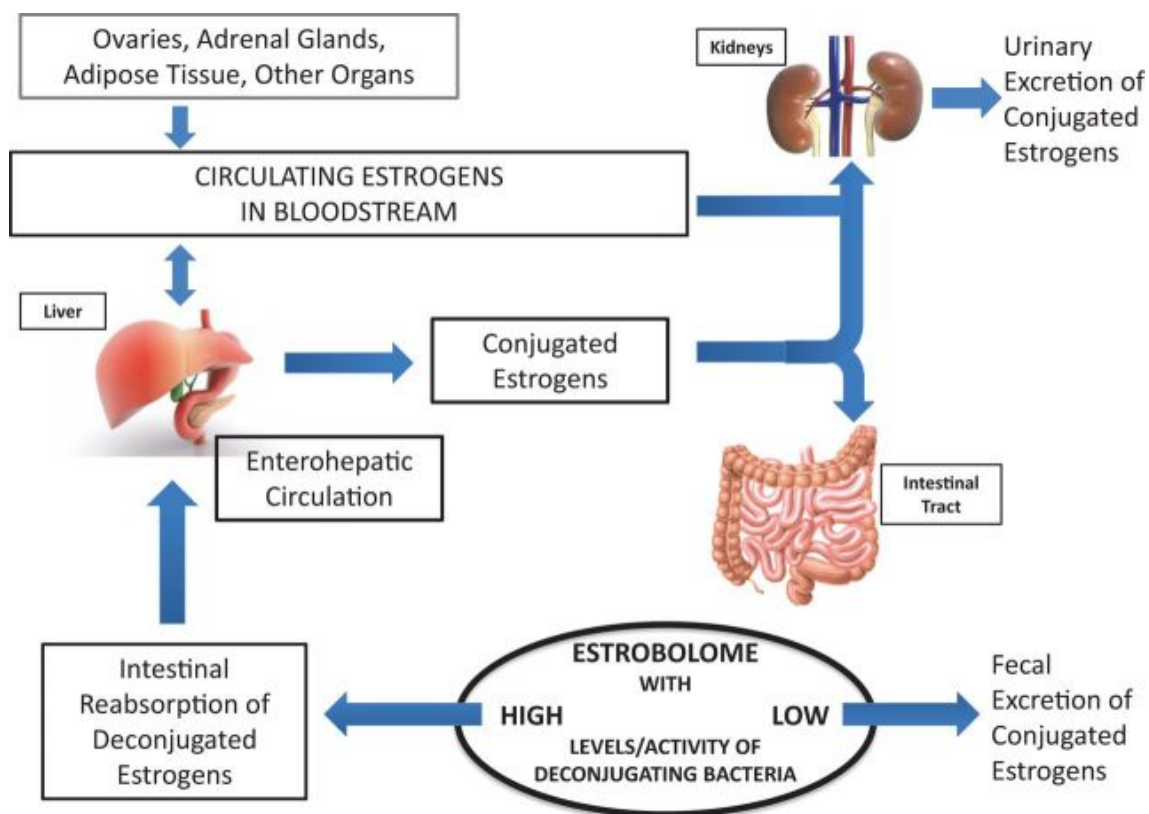


Figura15. Estroboloma. Influencia de la microbiota intestinal en el metabolismo estrogénico.(Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, Adams S. The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(8))

En este sentido, algunos estudios en cáncer de mama han visto que la toma previa de antibióticos, que alteran la microbiota intestinal normal, podría ser un factor de riesgo (hiperestrogenismo) (21, 36). Los pacientes con dieta vegetariana rica en fibra y pobre en grasas poliinsaturadas, tienen niveles más altos de estrógenos en heces y entre un 20% y un 15% menos de estrógenos en sangre (37). Es por todos conocida la influencia de la dieta en la microbiota.

No hay que olvidar en la etiología del SPM/TDPM los xenobióticos con acción endocrina (También conocidos como disruptores endocrinos), que pueden tener una acción estrogénica). (38) El ozono tiene también cierta capacidad de ayuda a la detoxificación, puesto que aumenta el flujo hepático, y la inducción de enzimas del complejo Citocromo P450, entre otras cosas. (39)

Como muchos autores han reseñado, es vital la importancia de los factores psíquicos en la etiología. La capacidad del ozono en la regulación de los neurotransmisores puede ser interesante en estas pacientes también, apoyando los efectos de la psicoterapia. (18, 23)

Quizás se puede objetar que los valores medidos por biorresonancia no son aceptados universalmente en el ámbito médico, pero la biorresonancia es aparatología médica IIb, como un desfibrilador o un electrocardiógrafo. Los hallazgos medidos por biorresonancia son similares a los hallados por otros autores por técnicas de cultivo endometrial o de moco cervical y análisis bioquímico de los gérmenes y las sustancias inflamatorias implicadas (1,2,3,6,7,8,9) por lo que resultan verosímiles, también es congruente la clínica con los hallazgos de la biorresonancia y la mejoría de las pacientes coincide con la reducción de las mediciones hechas por biorresonancia de gérmenes y sustancias inflamatorias. En alguna paciente solicitamos un test de microbiota en heces, donde se pudieron objetivar alteraciones coincidentes entre este test y en la biorresonancia (aunque no se hizo en todas, debido el alto costo de los estudios por 16-RNA ribosómico para determinar la microbiota). En resultados, hemos comparado los hallazgos por ambas técnicas en el caso 1.

Aunque la muestra es muy pequeña, dada la gravedad del cuadro, su mala respuesta a los tratamientos convencionales, con una alta tasa de efectos secundarios y la necesidad de encontrar un tratamiento etiológico, la incidencia no despreciable de suicidio, el deterioro de la calidad de vida que supone y de la pérdida de capacidad económica por dificultad de mantener un trabajo y la conveniencia de evitar al histerectomía siempre que sea posible, es interesante continuar la investigación con ozono en este campo.

Teniendo en cuenta que la muestra es muy pequeña (5 pacientes), podemos concluir:

- a) El 100 % de las pacientes tratadas con ozono, dieta antiinflamatoria y suplementación redujeron los valores de PGE2 y AA en las distintas regiones del aparato genital afectadas. La que mostraba niveles altos de histamina también las redujo. Luego, el ozono parece cumplir un papel antiinflamatorio en el síndrome premenstrual.
- b) En el 100% de las pacientes hubo una reducción de la intensidad medida por biorresonancia de los gérmenes encontrados en aparato genital. Como se ha corroborado en múltiples estudios, el ozono es germicida. La administración intrauterina de ozono ayudo a controlar la endometritis y cervicitis presente en estas pacientes y a mejorar su clínica.
- c) Se observó una mejoría en la exploración del cérvix de los datos de inflamación uterina (cervicitis) en un 100% de los casos. En 4 de ellos desapareció o se redujo el ectropion.
- d) Se observó una mejoría de los resultados del test postratamiento en el 100% de los casos, con respuesta variable de los distintos síntomas, desde mejoría a desaparición de los mismos.
- e) Los efectos secundarios fueron mínimos y transitorios.

Conflictos de intereses:

La autora declara no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos:

Al director médico de CMI, el Dr. José Francisco Tinao, por haber confiado en mi y en el ozono, a las enfermeras que trabajan conmigo, Alejandra Tinao y Natalia Pérez, que me han ayudado en las técnicas y en la recogida de datos y han tratado siempre tan amorosamente a las pacientes, a la Dra. Juani Lafaja, compañera, con la que compartimos discusiones y protocolos sobre el síndrome premenstrual, a los Doctores Lolos y Toth, por haberme mostrado el camino hacia la verdadera etiología del síndrome premenstrual, a la Dra. Adriana Schwartz, porque ella participó desde el principio en este proyecto, con ella hice mi primer curso de ozonoterapia y ella corrigió los primeros desvíos de este trabajo, aconsejándome reducir las dosis de ozono intrauterino que estaba utilizando inicialmente. A mis maestros en Cuba, Mirta Copello, Silvia Menéndes, José Luis Calunga, a los que debo mi amor a Cuba y mis primeras experiencias con pacientes en ozonoterapia. Agradezco a AEPRIMO, sociedad a la que pertenezco con su incesante trabajo para que podamos seguir permitiendo que las pacientes se beneficien de este tratamiento tan eficaz y tan poco iatrogénico en manos expertas, como es el ozono.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lolás Talhami, J. Síndrome Premenstrual desde una nueva perspectiva: Un cuadro cíclico, inflamatorio y multisistémico. Create Space Independent Publishing Platform. Segunda edición. Chile 2017.
2. Lolás-Talhami, J, Lafaja-Mazuecos, J, Ferrández Sempere, D. ¿Es el síndrome premenstrual una enfermedad inflamatoria uterina? Evaluación retrospectiva de un tratamiento etiológico. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2015, 305-312.
3. Lolás-Talhami, J Síndrome Premenstrual: Un Ignorado Problema De Salud Pública. *Revista Médica de Chile*. Vol. 121(5): 560-566. 1993 [PMID 8272641].
4. Kimberly Ann Yonkers, MD; Michael K. Simoni, MD, Premenstrual disorders. Experts review. *American Journal of Obstetric and Gynecology*, January 2018. pp:68-74.
5. Dalton, K. The Premenstrual Syndrome. *British medical journal*. London. Saturday may 9, 1953.
6. Toth, A. et als. Effect of Doxycycline on Pre-Menstrual Syndrome: A Double-Blind Randomized Clinical. *Journal of International Medical Research* 1988 16: 270.
7. Bertone Jhonson, E. et als. Association of inflammation markers with menstrual symptom severity and premenstrual syndrome in young women. *Human Reproduction*, Vol.29, No.9 pp. 1987–1994, 2014.
8. Alvergne, A, [Vlajic Wheeler, M](#), [Högqvist Tabor, V](#) ¿Las infecciones de transmisión sexual exacerbaban los síntomas premenstruales negativos? Perspectivas de la salud digital. *Evolución, Medicina y Salud Pública* , Volumen 2018, Número 1, 1 de enero de 2018, páginas 138–150, <https://doi.org/10.1093/emph/eoy018>
9. Doyle, C. Sexually Transmitted Pathogens, Depression, and Other Manifestations Associated with Premenstrual Syndrome. [HumNat](#). 2015 Sep; 26 (3): 277-91. doi: 10.1007 / s12110-015-9238-3.
10. Schwart, Adriana. (2017). Ozonoterapia en la Infección por Virus del Papiloma Humano (HPV). *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 7, nº 1, pp 5-16.
11. He C, Ma X. Recanalización distal de las trompas de Falopio mediante tratamiento con ozono: un estudio clínico en doscientos pacientes chinos con obstrucción tubárica. *Int J ClinExpMed*. 2015; 8 (2): 2958-61. Publicado el 15 de febrero de 2015.
12. [Constantin Ion Alin Bîrtoiu](#). Ozonoterapia en endometritis postparto de vacas lecheras. *Agricultura y Ciencia Agrícola*, Volumen 10, 2016 , páginas 384-389.
13. Schwartz, Adriana. Manual de ozonoterapia clínica. Endometritis. Pp 344-345) Medizeus. Madrid 2017.
14. Schwartz, Adriana. Manual de ozonoterapia clínica. Acción bactericida, fungicida y viricida del ozono. Pp 78-82) Medizeus. Madrid 2017.

15. Schwartz, Adriana. Manual de ozonoterapia clínica. Ozono en fertilidad. Pp346-47. Medizeus. Madrid 2017.
16. Schwartz, Adriana. Manual de ozonoterapia clínica. Efecto antiinflamatorio y analgésico del ozono. Pp 103-104. Medizeus. Madrid 2017.
17. Schwartz, Adriana. Manual de ozonoterapia clínica. Regulación inmunológica por el ozono. Pp 104-110. Medizeus. Madrid 2017.
18. Sagai M, Bocci V. Mecanismos de acción involucrados en la terapia con ozono: ¿La curación es inducida por un estrés oxidativo leve? *Med Gas Res* . 2011; 1:29. Publicado el 20 de diciembre de 2011 doi: 10.1186 / 2045-9912-1-29
19. Wang HX, Wang YP. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(19):2373-2380. doi:10.4103/0366-6999.190667
20. Declaración de Madrid sobre la ozonoterapia. ISCO3 (International Scientific Committee of Ozone Therapy). Tercera edición. 22 de Marzo de 2020.
21. Fasano A, Leaky gut and autoimmune diseases. *ClinRevAllergyInmunol*. 2012; 42 (1):71-78. _
22. Schwartz, Adriana. Manual de ozonoterapia clínica. ¿Cómo puede ayudar el ozono en la infertilidad? Pp 346-347. Medizeus. Madrid 2017.
23. Agostini. Revisión. Trastorno disfórico premenstrual. *Psiquiatría y Salud mental* 2018, xxxv, nº 3/4, 238 - 243
24. Tesis: Estado nutricional, ingesta alimentaria y nivel de ejercicio físico en el síndrome premenstrual. Autora. María Florencia Costagliola. Tutora: Andrea DIR. Universidad Fasta. 2014.
25. de Cabo, R., Ph.D. Mattson, M.P, Ph.D. Efectos del ayuno intermitente en la salud, el envejecimiento y la enfermedad. *N Engl J Med* 2019; 381: 2541-2551
DOI: 10.1056 / NEJMr1905136
26. Kunc, M. etals. Microbiome impact on metabolism and function of sex, thyroid, growth and parathyroid hormones. *Acta ABP. Biochimica Polonica*. Vol. 63, No 2/2016, 189–201, http://dx.doi.org/10.18388/abp.2015_1093
27. Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, Adams S. The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(8):djw029. Published 2016 Apr 22. doi:10.1093/jnci/djw029
28. Sampalis F, Bunea R, Pelland MF, Kowalski O, Duguet N, Dupuis S. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the management of premenstrual syndrome and dysmenorrhea. *Altern Med Rev*. 2003;8(2):171-179.
29. [HajarDadkhah](#), [ElhamEbrahimi](#), and [Nahid Fathizadeh](#). Evaluating the effects of vitamin D and vitamin E supplement on premenstrual syndrome: A randomized, double-blind, controlled trial. *Iranian Journal of Nursery and Midwifery research*.

30. [LadanKashani](#), MD, [NafisehSaedi](#), MD, and [ShahinAkhondzadeh](#), PhD. Femicomfort in the Treatment of Premenstrual Syndromes: A Double-Blind, Randomized and Placebo Controlled Trial. *Iran J Psychiatry*. Primavera de 2010; 5 (2): 47–50.
31. Abdollahifard S, RahmanianKoshkaki A, Moazamiyanfar R. Los efectos de la vitamina B1 en la mejora de los síntomas del síndrome premenstrual. *Glob J HealthSci* . 2014; 6 (6): 144-153. Publicado el 29 de julio de 2014. doi: 10.5539 / gjhs.v6n6p144
32. Dietz BM, Hajirahimkhan A, Dunlap TL, Bolton JL. Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women's Health. *PharmacolRev*. 2016;68(4):1026-1073. doi:10.1124/pr.115.010843.
33. Yakir M, Klein-Laansma CT, Kreitler S, et al. A Placebo-Controlled Double-Blind Randomized Trial with Individualized Homeopathic Treatment Using a Symptom Cluster Approach in Women with Premenstrual Syndrome. *Homeopathy*. 2019;108(4):256-269. doi:10.1055/s-0039-1691834
34. Armour M, Ee CC, Hao J, Wilson TM, Yao SS, Smith CA. Acupuncture and acupressure for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD005290. Published 2018 Aug 14. doi:10.1002/14651858.CD005290.pub2
35. El-Lithy A, El-Mazny A, Sabbour A, El-Deeb A. Effect of aerobic exercise on premenstrual symptoms, haematological and hormonal parameters in young women. *J Obstet Gynaecol*. 2015;35(4):389-392. doi:10.3109/01443615.2014.960823
36. Martin F, Peltonen J, Laatikainen T, Pulkkinen M, Adlercreutz H. Excretion of progesterone metabolites and estriol in faeces from pregnant women during ampicillin administration. *J Steroid Biochem*. 1975;6(9):1339–1346. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Gorbach SL, Goldin BR. Diet and the excretion and enterohepatic cycling of estrogens. *Prev Med*. 1987;16(4):525-531. doi:10.1016/0091-7435(87)90067-3
38. Smarr MM, Kannan K, Buck Louis GM. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertil Steril*. 2016;106(4):959-966. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.06.034
39. Schwartz, Adriana. Manual de ozonoterapia clínica. Efecto detoxificante del ozono. Pp 104. Medizeus. Madrid 2017.