



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**“OZONOTERAPIA COMO TRATAMIENTO
DE HERIDAS Y LESIONES DERMATOLÓGICAS
EN PEQUEÑAS ESPECIES”**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

P R E S E N T A:

YESICA IHTZEL VÁZQUEZ ROMERO

ASESORES:

Dr. BENJAMÍN VALLADARES CARRANZA

Dr. VALENTE VELAZQUEZ ORDOÑEZ

Dr. CÉSAR ORTEGA SANTANA



Toluca, México, Septiembre del 2021.

ÍNDICE

	Página
ÍNDICE DE CUADROS.....	i
ÍNDICE DE FIGURAS.....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	v
DEDICATORIAS.....	vi
RESUMEN.....	vii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA	
II.I. Características y función de la piel.....	3
II.II. Lesiones primarias y secundarias que afectan la piel.....	4
II.III. Antecedentes históricos y características del ozono.....	6
II.IV. Principios generales y uso del ozono en Medicina.....	8
III. JUSTIFICACIÓN.....	12
IV. OBJETIVO.....	13
V. MATERIAL.....	14
VI. MÉTODO.....	15
VII. LÍMITE DE ESPACIO.....	16
VIII. LÍMITE DE TIEMPO.....	17
Capítulo I. Generalidades y características físico – químicas del ozono.....	18
Capítulo II. Usos y aplicaciones de la ozonoterapia en Medicina Veterinaria.....	23
Capítulo III. La piel y algunas alteraciones.....	35
Capítulo IV. El proceso de cicatrización de la piel.....	54

Capítulo V. Reporte del uso de la ozonoterapia en pequeñas especies	62
CONCLUSIONES.....	76
IX. LITERATURA CITADA	77

ÍNDICE DE CUADROS

No. Cuadro.	Página
1. Propiedades físico-químicas del ozono.....	7
2. Evolución cicatrizal de las heridas tratadas con ozonoterapia.....	65
3. Evolución de la herida en el transcurso de las sesiones.....	68

ÍNDICE DE FIGURAS

No. Figura.	Página
1. División de la piel.	3
2. Autohemoterapia Menor (AHM-m).....	29
3. Insuflación rectal en paciente canino.....	30
4. Ozonoterapia topica con bolsa plastica.....	32
5. Aplicación de ozono paravertebral en paciente canino.....	33
6. Aplicación subcutánea de ozono en paciente canino.....	34
7. Estratos de la piel	38
8. Lesiones primarias de contenido sólido.....	44
9. Lesiones primarias de contenido líquido.....	45
10. Costra	45
11. Escamas	46
12. Collarete epidérmico.....	46
13. Erosión.....	47

14. Fístula	47
15. Úlcera.....	48
16. Hiperqueratosis.....	48
17. Liquenificación.....	49
18. Herida limpia.....	52
19. Herida contaminada.....	53
20. Paciente 1.....	62
21. Paciente 2 y 3	63
22. Paciente 4.....	64
23. Ozonoterapia tópica.....	65
24. Paciente 1.....	66
25. Paciente 2.....	66
26. Evolución de la herida del paciente 3.....	67
27. Evolución de la herida del miembro del paciente 4.....	67
28. Evolución de la lesión.....	69
29. Revisión inicial.....	70
30. Primera revisión de control.....	71
31. Tercera revisión del paciente.....	71
32. Recuperación total de las lesiones.....	72
33. Primera revisión.....	73
34. Segunda revisión.....	73
35. Mejoría notoria en el 80% de las lesiones.....	74
36. Recuperación completa de las lesiones.....	74

**“OZONOTERAPIA COMO TRATAMIENTO
DE HERIDAS Y LESIONES DERMATOLÓGICAS
EN PEQUEÑAS ESPECIES”**

RESUMEN

Ozonoterapia como tratamiento de heridas y lesiones dermatológicas en pequeñas especies. Yesica Ihtzel Vázquez Romero (bajo la asesoría del Dr. Benjamín Valladares Carranza, Dr. Valente Velázquez Ordoñez y Dr. César Ortega Santana).

Para la estructuración del presente trabajo se recopiló información sobre la aplicación de la ozonoterapia en heridas y lesiones en la piel de pequeñas especies. En la actualidad la ozonoterapia es una derivación de la Medicina alternativa, que se ha implementado y utilizado en diferentes casos clínicos, tanto en Medicina Humana como Veterinaria desde hace más de una década. Gracias a sus características se coloca dentro de las terapias con menores efectos colaterales, así como por los buenos resultados, de acuerdo al reporte del uso de esta terapia no convencional, para el tratamiento de distintos padecimientos dentro del ámbito veterinario sobre todo para el control del dolor, inflamación y regeneración tisular. En el análisis de la información, la propuesta fue la de presentar un trabajo sobre el tema, considerando: Las generalidades y características físico-químicas del ozono (capítulo I), uso y aplicaciones de la ozonoterapia en Medicina Veterinaria (capítulo II), la piel y algunas de sus alteraciones (capítulo III), el proceso de cicatrización (capítulo IV), y el reporte del uso de la ozonoterapia en pequeñas especies (capítulo V). El ozono como compuesto gaseoso incoloro, tiene la propiedad de oxidar materiales que no pueden ser inmediatamente oxidables por el oxígeno, es muy reactivo a todos los productos biológicos, se genera por tres fuentes fundamentales de energía: electrolisis química, descargas eléctricas y radiaciones de luz ultravioleta. Sus propiedades pueden ser múltiples las más destacables, son: el efecto oxidante, su capacidad de activar el metabolismo de los eritrocitos, haciéndolos más flexibles y elásticos, permitiéndoles oxigenar mejor el tejido; alto poder bactericida, viricida y fungicida. Por otra parte, la piel como órgano más extenso del cuerpo, puede sufrir una serie de lesiones de tipo primario o secundario, existen otras alteraciones, como es el caso de heridas u otras, las cuales deben valorarse adecuadamente

para poder definir la atención adecuada. La hidroterapia con ozono, aceite ozonizado de uso externo, autohemoterapia con ozono y la técnica denominada “embolsado” han sido las técnicas del uso del ozono en afecciones dermatológicas en pequeñas especies, con avances en el proceso cicatrizal de las heridas, lo cual ha ayudado en las distintas etapas de inflamación, proliferación tisular y remodelación de los tejidos en los pacientes en los que fue aplicada.

Palabras clave: Ozonoterapia, piel, lesiones, pequeñas especies.

I. INTRODUCCIÓN

En los datos históricos descritos por Dewar en el año de 1840, refiere que el investigador Schönbein hizo la primera identificación del ozono como un compuesto químico distintivo y mostró que después de la electrólisis, proceso de obtención del ozono, del agua emanaba un olor en el cátodo definido como "el olor de la materia eléctrica" que, más tarde fue definido por este personaje, como: "Ozono", del griego *ozein* (olor). Y sugirió que el ozono, además de ser un oxidante, también se podía aprovechar como un desinfectante. Dewar refirió, que, en el año de 1845, de la Rive y Marignac propusieron que el ozono era una forma alotrópica de oxígeno. Y al inicio del siglo XX, Mulliken y Dewar aclararon la estructura molecular del ozono, proponiendo el modelo de ángulo agudo; estos estudios demostraron que el ozono tiene una masa molecular de 48 g/mol con una solubilidad en agua aproximadamente diez veces mayor que el oxígeno (49 mL en 100 mL, 0.02 M, a 0 °C) y en su forma gaseosa se descompone espontáneamente con una vida media de 40 min a 20 °C (Schwartz y Martínez, 2012).

Magalhaes *et al.* (2012), señalaron que el ozono conduce a un estrés oxidativo dependiente de la dosis debido a su capacidad de producir radicales libres derivados de la lipoperoxidación de las membranas celulares, oxidación de proteínas, inactivación enzimática, destrucción del ADN y apoptosis celular (Smith *et al.*, 2017; Seyam *et al.*, 2018).

Por otra parte, la piel como órgano más extenso del cuerpo, tiene la función de protección contra el medio externo, la termorregulación y el almacenamiento de nutrientes. Cuando esta sufre alteraciones, como lesiones primarias o lesiones secundarias; o bien, heridas por procesos traumáticos, se pierde el equilibrio para mantener su funcionamiento adecuado, y es por ello que se deben implementar diversos planes terapéuticos para su estabilización (Acevedo, 2017).

Las alteraciones o patologías de la piel pueden presentar una etiología multifacética, generalmente causadas por la falta de integridad de esta barrera, el

sistema inmune, componentes inflamatorios y por sus características genéticas. La estrategia terapéutica para la resolución de estas alteraciones requiere la identificación de los factores que los originan, tales como infestaciones parasitarias, infecciones bacterianas, fúngicas o problemas de hipersensibilidad (Morales, 2018).

Reyes (2019), indicó que existen diferentes tipos de afecciones de la piel de tipo traumático, de las cuales se pueden destacar las heridas de la piel, del tejido subcutáneo y de los músculos adyacentes; que son las lesiones más comunes en pequeñas especies que se llevan a consulta en la clínica veterinaria, estas heridas requieren de un plan terapéutico rápido y efectivo para lograr la descontaminación y cicatrización en el menor tiempo posible, así como la reconstrucción del tejido acorde a su localización y gravedad (Gartner y Hiatt, 2002).

Zamora (2012), refirió que, por las propiedades del ozono, puede tener usos múltiples en la práctica clínica; e implementarse tanto en terapias tópicas, como en terapias sistémicas, además se han descrito otras propiedades tales como su capacidad de activar el metabolismo de los eritrocitos, haciéndolos más flexibles y elásticos, lo cual les permite oxigenar mejor el tejido. Además, dentro de las actividades terapéuticas, se ha referido que activa a monocitos y linfocitos e interactúa con los microorganismos generando peróxido de hidrogeno el cual actúa como mensajero secundario y elemento responsable de la eficiencia del ozono (Kozat y Nur, 2019).

Considerando que la ozonoterapia en la actualidad puede ser un método de gran importancia para el tratamiento de padecimientos que afectan a los animales de compañía. En el presente trabajo se buscó, recopiló y se analizó la información sobre la ozonoterapia como un tratamiento alternativo en heridas y lesiones dermatológicas en pequeñas especies.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

II.1. Características y función de la piel.

Reyes (2019), señaló que la piel funciona como primera línea de defensa del organismo contra cualquier agresión física o biológica del medio externo. Forma una barrera impenetrable de epitelio que se encuentra protegido por células queratinizadas. Muchas veces este órgano puede sufrir lesiones físicas como heridas, quemaduras o que son ocasionadas por procedimientos quirúrgicos, así como, lesiones dermatológicas primarias y secundarias que exponen a los tejidos blandos y por lo tanto puede volverse más susceptible ante procesos infectivos.

Estructuralmente, la piel está conformada por la epidermis que se compone de una capa simple de células ectodérmicas cuboidales, en caninos y felinos se encuentra dividida en estrato reticular profundo y estrato papilar superficial; en seguida se encuentra la dermis, también llamada corion compuesta por fibras reticulares, colágeno y fibras elásticas, donde también se anexan vasos linfáticos, componentes nerviosos, músculos erectores del pelo, red de capilares, folículos pilosos y estructuras glandulares. Finalmente se encuentra la hipodermis también denominada subcutis que se define como el tejido subcutáneo compuesto por grasa con trabéculas de colágeno y fibras elásticas laxas, este tiene variabilidad de acuerdo a la región en donde se encuentre (Buitrón, 2018) (Figura 1).

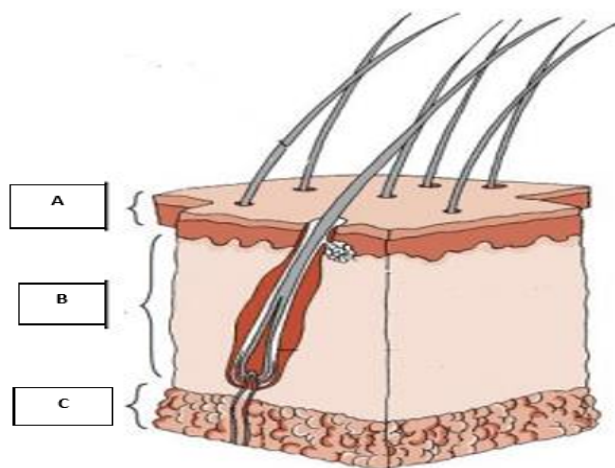


Figura 1. División de la piel. A) epidermis; B) dermis; y C) hipodermis.

(Acevedo, 2017).

Tizard y Jones (2017), reportaron que el sistema inmune de la piel es un componente activo con capacidad de autorregulación ante diversos factores ambientales, tales como alérgenos y diversos microorganismos (bacterias, virus, hongos y parásitos). El sistema inmunológico juega un papel importante en la resolución de enfermedades y para su correcto funcionamiento debe contar con un ambiente adecuado para mantenerse en equilibrio.

II.II. Lesiones primarias y secundarias que afectan la piel.

La causa u origen de las lesiones de la piel deben establecerse o aclararse a través de un diagnóstico definitivo para el adecuado manejo terapéutico del paciente (Scott *et al.*, 2001); considerando que este tejido puede sufrir cambios en su conformación, una de las causas de estos cambios son las lesiones dermatológicas; para su estudio, estas se dividen en lesiones primarias, las cuales son aquellas que se desarrollan como resultado directo de enfermedad y se consideran: macula, pápula, nódulo, tumor, pústula, vesícula y roncha, por otro lado las lesiones secundarias, que suelen manifestarse a partir de la evolución de las lesiones primarias o bien, se desarrollan como consecuencia de alguna acción del paciente e indican cronicidad, son: escama, costra, cicatriz, úlcera, excoriación, liquenificación, hiperpigmentación, comedón, hiperqueratosis y fisura (AVEPA, 2013). Fogel y Manzuc (2009), refirieron que las diferentes lesiones dermatológicas pueden estar localizadas en una zona corporal específica o distribuida sobre la piel del paciente.

Azzetti (2013), adicionalmente consideró que aparte de las lesiones dermatológicas primarias y secundarias, existen otras alteraciones en la piel, como es el caso de las heridas que se definen como una disolución de continuidad de los tejidos blandos del organismo causada por un traumatismo intencional o no.

Yuste (2014), clasificó las heridas; las cuales bajo un criterio médico considera que las heridas limpias no son traumáticas y no pueden contaminarse; una herida

limpia-contaminada se presenta principalmente en el tubo digestivo, tracto respiratorio o tracto urinario ya que se debe tomar en cuenta que en su interior hay flora que puede extravasarse y por consiguiente provocar infección; una herida contaminada, es aquella en donde existe una perforación de hasta 12 horas y puede ocasionar contaminación del tejido; y por último una herida sucia, la cual posee un porcentaje elevado de cuerpos extraños, usualmente provocada por una perforación de más de 12 horas, ocasionando que el área se infecte.

La reparación de las heridas es una serie compleja de reacciones bioquímicas que involucran los sistemas: hemolinfático, cardiovascular, nervioso y endocrino. Una reparación exitosa se basa en la reconstrucción completa del epitelio, promovido por una respuesta inflamatoria directa, que ayuda a la reparación y reorganización del tejido y concluyé con la regeneración de la forma física y funcionamiento normal (Azzetti, 2013).

Así, el proceso de cicatrización de heridas es un mecanismo que depende de la homeostasis y del estado de inflamación producido por una lesión de acuerdo a la reparación y regeneración de la piel (Gartner y Hiatt, 2002). Azzetti (2013), refirió que la cicatrización implica una interacción de muchos factores de crecimiento, que liberan señales estimulantes e inhibitorias que actúan sobre el tejido afectado. Algunos factores que han sido identificados corresponden al factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante alfa y beta, factor de crecimiento epidermal, factor de crecimiento similar a insulina y factor de crecimiento fibroblástico.

De acuerdo a Reyes (2019), el estudio del proceso cicatrizal se ha dividido en dos formas, llamadas cicatrización por primera intención y cicatrización por segunda intención. En el caso de la cicatrización por primera intención, el proceso de reparación se lleva a cabo en condiciones favorables y con buena aposición de los márgenes del tejido afectado. En la cicatrización por segunda intención, la reparación se lleva a cabo bajo condiciones desfavorables con mala aposición de

los márgenes de las heridas o cuando existe inhibición de la reparación provocada por factores extrínsecos. Adicionalmente, Orsini y Divers (2007), resaltaron la importancia de señalar que los cambios celulares y bioquímicos que ocurren en la cicatrización por primera y segunda intención son esencialmente los mismos; la diferencia radica en la intensidad y severidad de los cambios, refiriéndose a la neovascularización, fibrosis e inflamación del área.

II.III. Antecedentes históricos y características del ozono

Schwartz y Martínez (2012), relataron que el profesor de la Universidad de Basilea, Christian Frederick Schönbein, relacionó los cambios de las propiedades del oxígeno con la formación de un gas, el cual fue denominado con el nombre de “Ozono” -derivado de la palabra griega *ozein*, que significa olor-, se sintetizó a través de un generador electrostático y fue así, como se describieron las principales propiedades químicas y biológicas de este gas, a partir de 1840 se implementó a la ozonoterapia como una técnica multidisciplinaria. Mencionan que, para 1865 el químico suizo Jacques-Louis Soret estableció que la composición química del ozono está formada por tres átomos de oxígeno unidos.

Datos de interés sobre el uso del ozono se refirieron para el año de 1915, en donde el médico berlinés Albert Wolff utilizó este gas para tratar enfermedades de la piel. A partir de ahí comenzó la extensión de su empleo; durante la primera guerra mundial, era utilizado para la desinfección de heridas; más adelante fue empleado como esterilizante en múltiples aplicaciones a nivel industrial, tales como conservación de alimentos, blanqueamiento de telas y ceras. En la actualidad es una terapia que se está utilizando en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades, con una difusión creciente en el ámbito de la medicina veterinaria (Díaz, 2010).

Tal como lo consideraron los primeros investigadores; el ozono es un compuesto gaseoso incoloro, el cual tiene la propiedad de oxidar materiales que no pueden

ser inmediatamente oxidables por el oxígeno. Es un agente oxidante, su potencial de oxidación suele ser menor al del flúor, y es muy reactivo a todos los productos biológicos (Bernal, 2014). El ozono se produce en aquellos procesos que incluyan la presencia de oxígeno, esta molécula se genera por tres fuentes fundamentales de energía: electrolisis química, descargas eléctricas y radiaciones de luz ultravioleta (Schwartz y Martínez, 2012).

Bernal (2014), enuncio las propiedades físico-químicas del ozono (Cuadro 1), las cuales son:

Cuadro 1. Propiedades físico-químicas del ozono.

Formula molecular	O ₃ - Oxígeno triatómico (modificación metaestable del oxígeno).
Masa molecular	O ₃ =48 g/mol; O ₂ =32 g; Aire=29 g.
Densidad absoluta	2,144 g/litro.
Potencial de oxidación	EO= 2,07 V.
Descomposición del ozono	O ₃ = O ₂ + O + 24,75 kcal.

El ozono se encuentra sobre la superficie terrestre; esto de manera natural en la estratosfera formando la llamada capa de ozono que nos protege de los rayos ultravioleta emitidos por el sol. Las radiaciones de elevada energía descomponen las moléculas de oxígeno presentes en el aire como átomos libres, algunos de ellos pueden combinarse con otras moléculas de oxígeno para dar origen al ozono (Menéndez *et al.*, 2008). A nivel del suelo, el ozono a concentraciones de 10 a 50 ppm suele ser un contaminante de alta toxicidad y por lo tanto dañino para los seres vivos, ya que interactúa con las membranas celulares ocasionando una potente acción oxidante e incrementa la permeabilidad de las mismas provocando muerte celular dentro de las primeras 4 horas post contacto (Gómez y Guida, 2010).

II.IV. Principios generales y uso del ozono en Medicina

El principio básico de la ozonoterapia considerado por García (2014), es el de elevar el potencial oxidativo de la sangre, para aumentar la capacidad de la hemoglobina para transportar el oxígeno (cede electrones en forma de oxígeno a otras moléculas más reducidas). Al mismo tiempo, se encarga de incrementar la concentración de oxígeno en el plasma, por lo tanto, la sangre contará con un nivel de oxígeno mayor.

Las propiedades del ozono en el empleo clínico, que refirió Zamora (2012), pueden ser múltiples, de las más destacables es el efecto oxidante, el cual le permite reaccionar con casi todas las biomoléculas, además se han descrito otras propiedades tales como su capacidad de activar el metabolismo de los eritrocitos, haciéndolos más flexibles y elásticos, permitiéndoles oxigenar mejor el tejido.

Bernal (2014), consideró que, dentro de los efectos biológicos del ozono, se encuentran su poder bactericida, viricida y fungicida. Estas acciones se manifiestan de forma general cuando es aplicado vía externa (principalmente en concentraciones elevadas); y a diferencia de muchos otros antisépticos conocidos, el ozono no provoca irritación ni destruye los tejidos del organismo.

De la misma forma Smith *et al.* (2017), citaron que un conjunto de reacciones inhiben el crecimiento y favorecen la destrucción de hongos y bacterias cuando son expuestas al ozono, menciona que cuando las bacterias tienen contacto con este compuesto, los fosfolípidos y las lipoproteínas que se encuentran dentro de la envoltura celular bacteriana provocan una oxidación que induce a una atenuación de la estabilidad de la envoltura bacteriana, que altera la membrana citosólica e infiltra a los microorganismos para oxidar las glicoproteínas y glicolípidos, y como consecuencia, bloquea su función enzimática.

La función del ozono comparte similitudes con la de un profármaco, ya que tiene la capacidad de modificarse para reaccionar con otras moléculas y así, dar origen a

otros sustratos más activos y por consiguiente estimular una cascada endógena de respuesta (Smith *et al.*, 2017). Adicionalmente, de acuerdo a Teixeira *et al.* (2013), el comportamiento del ozono en el metabolismo de un ser vivo para producir un efecto analgésico mediante su aplicación local se vincula con el estímulo de la interleuquina (IL) 10, la cual es inhibidora de la citoquina IL6 precursora y recicladora de la producción de prostaglandinas inflamatorias independientes de la ciclooxigenasa 2 (COX 2), a este proceso se suma el efecto de liberación del cortisol endógeno para potencializar el efecto antiinflamatorio. Así mismo, se le atribuye el efecto analgésico por la estimulación exógena de glutatión peroxidasa (GSH-Px) y superóxido dismutasa (SOD), provocando reducción en la inflamación y por lo tanto del dolor.

Otros de los trabajos que han aportado información sobre el uso del ozono es el de Schwartz y Martínez (2012), que expone que de entre los principales objetivos de la utilización de ozono en el ámbito clínico se encuentra mejorar la circulación sanguínea, aumentar la oxigenación de los tejidos y favorecer el metabolismo de los ácidos grasos para activar las enzimas encargadas de controlar la oxidación celular; y el reporte de Salazar (2014), que enuncia que además, disminuye el estrés oxidativo, estimula al sistema inmunológico, aumenta el metabolismo del oxígeno, funciona como analgésico y antiinflamatorio y cuenta con una potente acción antiinfecciosa.

Es factible que el uso del ozono como terapia en la Medicina alternativa ha generado falta de confianza debido a que se compone de una estructura molecular inestable; sin embargo, en la actualidad se encuentran reportes de diferentes estudios, los cuales han comprobado su eficacia (Smith *et al.*, 2017).

El efecto terapéutico del ozono está basado en el conocimiento de la aplicación de bajas concentraciones para desempeñar funciones importantes dentro de las células del organismo al que es introducido (AEPROMO, 2014). La administración del ozono puede realizarse por cualquier vía: parenteral o tópica, con excepción

de la vía inhalatoria debido al grado de daño que produce en el epitelio, esto por el nivel de irritación que puede ocasionar, además de disminuir la capacidad ventilatoria, causar oxidación y peroxidación de las biomoléculas directamente o por medio de la liberación de radicales libres, por lo que es capaz de agotar los recursos antioxidantes del organismo, ocasionando daños en el epitelio bronquial (Colín, 2016). Además, Smith *et al.* (2017), mencionaron que la terapia de administración del ozono varía dependiendo de los objetivos que se quieran lograr con el tratamiento y de la ubicación de la zona afectada.

Cabe destacar que Menéndez *et al.* (2008), refirieron que la introducción del ozono en Medicina ha logrado la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de diversas enfermedades, ya sea de tipo local o sistémico. En adición, Salazar (2014), señaló que la ozonoterapia se ha caracterizado por la facilidad de aplicación, buena efectividad y tolerancia, además de evidenciar resultados en menor tiempo con la ausencia de efectos secundarios colaterales. Al introducir ozono en el organismo se produce una reacción llamada ozono-lisis, la cual desencadena una serie de reacciones metabólicas cuyos beneficios se ven reflejados en el organismo.

Las consideraciones realizadas por Zeng y Lu (2018), señalaron que la disposición del ozono para Medicina, particularmente en dermatología se clasifica principalmente en: hidroterapia con ozono, aceite ozonizado de uso externo, autohemoterapia con ozono y el “embolsado”, utilizado ampliamente en varios campos contra infecciones bacterianas, virales y fúngicas. Así mismo, se han obtenido grandes avances en el proceso cicatrizal de heridas ayudando en las distintas etapas de inflamación, proliferación tisular y remodelación de los tejidos.

En el estudio realizado por Morales (2018), se hace referencia a la aplicación de la ozonoterapia en veterinaria para tratar cuatro tipos de enfermedades en la piel: enfermedades infecciosas provocadas por virus, bacterias y hongos; enfermedades alérgicas como dermatitis atópica, enfermedades con eritema

escamosos como psoriasis y la pustulosis palmo plantar; y la curación de heridas, así como para la reparación de úlceras. Y considera que el manejo del ozono se considera una terapia pertinente cuando se enfrenten casos clínicos que requieren manejo antiinflamatorio, bactericida, fúngico o analgésico; esto por sus grandes propiedades debe ser considerado dentro del ámbito médico como uno de los profármacos que ha ido destacando, logrando así, ser reconocido por generar menores efectos colaterales, dando una buena respuesta terapéutica para tratar los padecimientos que afectan a diferentes pacientes.

III. JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo se realizó con la finalidad de analizar y conjuntar información sobre el uso del ozono en heridas y lesiones dermatológicas en pequeñas especies, como Medicina alternativa. Debido a que la ozonoterapia aún es poco conocida en comparación con otras terapias, se espera que la información vertida en el presente documento sea de interés y utilidad para el personal especializado, así como para aquellos interesados en el uso de esta sustancia, con lo cual se podría lograr la recuperación total de un paciente en un menor tiempo, siguiendo las sugerencias y recomendaciones de los reportes analizados.

Al considerar la implementación del uso de esta terapia no convencional en pequeñas especies, siguiendo algunas recomendaciones y la facilidad de su aplicación, por el bajo costo que se podría generar en comparación con los tratamientos comúnmente utilizados a base de fármacos de administración oral, tópica e inyectable, también se pueden generar resultados favorables en menor tiempo y con un mayor porcentaje de éxito comparado con otro tipo de tratamiento.

IV. OBJETIVOS

General

- Identificar y describir los hallazgos de investigaciones sobre el uso de la ozonoterapia como tratamiento en heridas y lesiones dermatológicas en pequeñas especies.

Específicos

- Conjuntar información sobre el uso de la ozonoterapia como medicina alternativa, aplicada a la clínica diaria, evidenciando la efectividad de los tratamientos utilizados.
- Resaltar el uso de la ozonoterapia como tratamiento eficiente en la cicatrización de heridas y resolución de lesiones dermatológicas en Medicina Veterinaria.

V. MATERIAL

Para la elaboración del presente trabajo se utilizó información de tipo bibliográfico obtenido de:

- Artículos de revistas científicas e información de Internet y base de datos, como: PubMed, Blackwell Sinergy e ISI Web of Knowledge.
- Libros.
- Memorias de congresos y reuniones de investigación.

Además del equipo de cómputo: computadora e impresora; USB, cd's, hojas, lápices y bolígrafos.

VI. MÉTODO

El trabajo consistió en seleccionar información y ubicarla en internet a través de los buscadores: PubMed, Blackwell Sinergy e ISI Web of Knowledge, con los principales descriptores de interés: ozono, ozonoterapia, heridas, perros, gatos (ozone, ozone therapy, skin lesions, dogs, cats); los conectores booleanos utilizados serán: and y or.

Se identificó, seleccionó y recopiló la información para ordenarla y se organizó para presentarla de acuerdo a los capítulos (Revisión de Literatura), que integraron el trabajo, los cuales son:

- Capítulo I. Generalidades y características físico-químicas del ozono.
- Capítulo II. Uso y aplicaciones de la ozonoterapia en Medicina Veterinaria.
- Capítulo III. La piel y algunas alteraciones.
- Capítulo IV. El proceso de cicatrización de la piel.
- Capítulo V. Reporte del uso de la ozonoterapia en pequeñas especies.

VII. LÍMITE DE ESPACIO

El trabajo se realizó en las salas de estudio y bancos de información (base de datos), de los siguientes centros:

Biblioteca Central del Cerrillo Piedras Blancas, de la Unidad *Campus* el Cerrillo de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, Estado de México, México.

Biblioteca de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México. México.

Biblioteca virtual: Campus el Cerrillo de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Autónoma del Estado de México.

VIII. LÍMITE DE TIEMPO

El trabajo se realizó en el período comprendido de septiembre de 2020 a mayo de 2021; para la elaboración del documento se incluyó la información de diversas fuentes bibliográficas, tales como, artículos de revisión, trabajos de investigación y libros, entre otros.

En donde destacan las fases de recolección y búsqueda de información, análisis y elaboración de fichas bibliográficas, y redacción del documento.

Cronograma de actividades

Actividad	Septiembre 2020	Octubre 2020	Nov-Dic 2020	Enero - May 2021
Recolección y búsqueda de información	X	X		
Análisis y elaboración de fichas bibliográficas	X	X		
Redacción de protocolo	X	X	X	
Redacción del documento final			X	X

Capítulo I. Generalidades y características físico-químicas del ozono

I.I Antecedentes de la ozonoterapia. De acuerdo a Schwartz y Martínez (2012), relataron que en 1840, el profesor de la Universidad de Basilea, Christian Frederick Schönbein, relacionó los cambios de las propiedades del oxígeno con la formación de un gas, que fue denominado con el nombre de “Ozono” (derivado de la palabra griega *ozein*, que significa oloroso), a través de un generador electrostático sintetizó y describió las principales propiedades químicas y biológicas de este gas.

Para 1845, de la Rive y Marignac propusieron que el ozono es una forma alotrópica del oxígeno. Más tarde en el siglo XX, Mulliken y Dewar describieron la estructura molecular del ozono (Di Mauro *et al.*, 2019).

El precursor del uso del ozono fue el ingeniero alemán Ernst Werner M. Von Siemens, quien, en 1857 construyó el primer tubo de inducción para la generación del ozono con el cual Kleinmann realizó los primeros ensayos para la destrucción de microorganismos y la primera insuflación del gas en animales y humanos (Cámbara, 2016). Para 1865 el químico suizo Jacques-Louis Soret estableció la composición química del ozono, el cual está formado por tres átomos de oxígeno unidos. En este año, se realizaron los primeros intentos de desinfección en salas de hospitales mediante la liberación de ozono (Schwartz y Martínez 2012). Posteriormente en 1870, el médico alemán Lender realizó la primera publicación sobre efectos biológicos prácticos, referidos a la desinfección de aguas. En 1900, otorgan el premio Nobel a Nikola Tesla por la construcción de un generador de ozono para uso médico, lo que contribuyó a expandir su uso en medicina. Este científico fue el primero en ozonizar el aceite de oliva. El doctor Paul Auberger propuso la rectoclasia (insuflación del ozono por vía rectal) para el tratamiento de patologías e infecciones vesicales; también descubrió el aumento del potencial oxidativo de la sangre, haciendo referencia a que se produce un aumento de la capacidad de la hemoglobina para el transporte del oxígeno, con lo cual, la sangre tiende a oxigenarse más y ceder oxígeno a los tejidos (Cámbara, 2016).

Otro pionero en el uso del ozono en Medicina fue el físico alemán Joachim Hansler, que en 1958 desarrolló el primer generador médico de ozono capaz de precisar la dosis. La campaña que fundó y que lleva su nombre, es hoy en día la mayor fabricante del mundo de este tipo de generadores médicos (Bernal, 2014).

I.II Generalidades del ozono. El ozono es una sustancia que se encuentra sobre la superficie terrestre; esto de manera natural en la estratosfera. Las radiaciones de elevada energía descomponen las moléculas de oxígeno presentes en el aire como átomos libres, algunos de los cuales pueden combinarse con otras moléculas de oxígeno para dar origen al ozono (Menéndez *et al.*, 2008).

El ozono rodea a la tierra a una altitud de 50,000 a 100,000 pies, es más pesado que el aire atmosférico y, por lo tanto, al descender hacia la tierra desde la estratosfera limpia el aire y se combina con cualquier contaminante que este en contacto, permite de una forma natural la limpieza ambiental (Cadena, 2020).

Se cree que el ozono posee cierta selectividad hacia moléculas con dobles y triples enlaces en su estructura; y las reacciones con estas sustancias darán lugar a ozónidos, aldehídos, peróxidos y peróxido de hidrógeno. La capacidad de unirse a compuestos orgánicos insaturados da lugar a compuestos no insaturados unidos a la molécula de ozono, que son los llamados “ozónidos primarios”. Son 1,2,3-trioxolanos, los cuales se romperán espontáneamente dando 1,2,4-trioxolanos llamados “ozónidos secundarios”. Posteriormente estos ozónidos son reducidos a aldehídos y un tipo particular de α -hidroxiperóxidos de distintas estructuras (ozolisis de alquenos y alquinos) (Campo, 2019).

La ozonoterapia utiliza una mezcla de un 5% de ozono como máximo, con un 99% de oxígeno; el llamado “ozono médico”. La mayor parte de los generadores de ozono se fundamentan en el principio del generador Von Siemens, que al producir descargas eléctricas de alto voltaje (400 voltios) en el interior de un flujo de oxígeno, produce la división de sus moléculas. La combinación de una molécula de oxígeno con un átomo de oxígeno es lo que dará lugar a la formación del ozono en una cantidad aproximada del 5% suficiente para la respuesta terapéutica de la

ozonoterapia. La concentración del ozono queda determinada por tres parámetros:

1. Voltaje: la concentración del ozono se incrementa con la tensión eléctrica, aunque de forma no proporcional.
2. El espacio entre electrodos: sirve para modular un incremento gradual de la concentración del ozono; y
3. El flujo de oxígeno: donde, la concentración final de ozono es inversamente proporcional al flujo de oxígeno. Por lo tanto, cuanto más oxígeno fluye, más baja es la concentración de ozono y viceversa (Bernal, 2014).

Para Colin (2016), el ozono utilizado en Medicina es producido mediante unos dispositivos denominados generadores de ozono. La molécula de ozono (O_3), se forma por la unión de una molécula de oxígeno con un átomo libre de oxígeno. Los átomos libres, y consecuentemente el ozono, son el resultado de la disociación de las moléculas de oxígeno cuando éstas son sometidas a una fuerte descarga eléctrica de alto voltaje y alta frecuencia.

El principio básico de la ozonoterapia es elevar el potencial oxidativo de la sangre y aumentar la capacidad de la hemoglobina para transportar el oxígeno, debido a que el ozono es un potente oxidante (cede electrones en forma de oxígeno a otras moléculas más reducidas). Al mismo tiempo, incrementa la concentración de oxígeno en el plasma y, por lo tanto, la sangre estará más oxigenada (García, 2014).

I.III Características físico-químicas del ozono. El ozono es una forma alotrópica del oxígeno que contiene un átomo más que el oxígeno atmosférico, es particularmente inestable y se descompone de forma inmediata en oxígeno diatómico (Menéndez, 2008).

Bernal (2014), refirió que el ozono es considerado un gas incoloro, de olor penetrante y muy inestable (a 30 °C y después de 60 minutos la concentración de ozono es de alrededor del 20%. A 25 °C al cabo de 20 minutos la concentración se sitúa entre el 60 y el 70% de la concentración inicial). En terapia médica nunca se

utiliza en su forma pura, sino con una mezcla de oxígeno en la que la parte activa está constituida por el ozono en cantidades mínimas (microgramos/mL).

Las investigaciones realizadas en el siglo XIX sobre las propiedades del ozono mostraron que es capaz de reaccionar con la mayoría de sustancias orgánicas e inorgánicas hasta su oxidación completa, es decir, hasta la formación de agua, óxidos de carbono y óxidos superiores (Schwartz y Martínez, 2012).

La reactividad química del ozono y el oxígeno difieren en que el segundo se combina con prácticamente todos los elementos, a elevadas temperaturas, mientras que el ozono lo hace en condiciones de reacción menos específicas (Menéndez *et al.*, 2008).

De acuerdo a Schwartz (2011) las propiedades terapéuticas del ozono están básicamente condicionadas por dos mecanismos independientes: 1. Su capacidad oxidante directa: su gran poder oxidante puede hacer que este reaccione directamente con las paredes microbianas y ejerza sus efectos germicidas, o bien, que le permita reaccionar directamente con mediadores de la inflamación y el dolor o receptores de citocinas y por lo tanto, bloquee respuestas biológicas, y 2. Efectos indirectos que están relacionados con los peróxidos orgánicos, el H_2O_2 , ozónidos, aldehídos y otros productos de la oxidación que se generan en cantidades controladas; mismos que activan mecanismos endógenos de respuesta al estrés y que logran equilibrar el ambiente redox que había sido alterado por la patología de base. Mientras que el mecanismo inicial se corresponde con efectos a corto plazo del O_3 ; el segundo requiere tiempo, es por esto que para lograr la mayor parte de los efectos del O_3 se requiere de la aplicación de un ciclo terapéutico.

El mecanismo de acción del ozono sobre el metabolismo del oxígeno se da en dos puntos importantes:

- a) Cambios en las propiedades reológicas de la sangre: el ozono funciona como revertidor de la agregación eritrocitaria de las enfermedades arteriales oclusivas, mejorando las cargas eléctricas de la membrana del

eritrocito, aumentando el intercambio de iones de sodio y potasio, los cuales son los encargados de mantener el potencial eléctrico de la membrana. Con ello, se regeneran las condiciones eléctricas normales de la membrana, de esta manera se restablece la flexibilidad y plasticidad del eritrocito, lo que explica la reparación de las propiedades reológicas de la sangre y así, favorece un mejor transporte de oxígeno a todos los tejidos del cuerpo para establecer un buen funcionamiento (Menéndez *et al.*, 2008).

- b) Incremento en la velocidad de glicolisis del eritrocito: el incremento en la velocidad de glicolisis del eritrocito se manifiesta tras un ciclo de ozonoterapia, al constatarse un aumento de la presión parcial de oxígeno (PPO₂) en sangre arterial y al mismo tiempo una disminución de la PPO₂ en sangre venosa. Esto sucede a causa de un ligero descenso del pH intracelular (efecto Bohr) o un aumento de las concentraciones de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DFG), derivado del aumento del proceso glicolítico, el cual es un inhibidor directo de la afinidad de la hemoglobina (Hb) por el oxígeno, facilitando el desprendimiento de éste de la oxihemoglobina (Schwartz, 2008). Proceso que mejora de manera gradual la oxigenación de tejidos hipóxicos gracias a que se facilita la liberación de oxígeno desprendido de la oxihemoglobina sobre estos (García, 2012). De tal manera, el 2,3-DFG estabiliza la forma T de la hemoglobina -forma tensa de la hemoglobina que tiene menor afinidad por el oxígeno- inhibiendo la formación de la Hb R -Forma relajada de la hemoglobina que tienen más afinidad por el oxígeno-, permitiendo que la curva de disociación hemoglobina-oxígeno se desplace hacia la derecha, contribuyendo así a un transporte más rápido y fácil de oxígeno a los tejidos (Kozat y Nur, 2019).

Capítulo II. Uso y aplicaciones de la ozonoterapia en Medicina Veterinaria.

II.I Ozono en el estrés oxidativo. Lozada y García (2009), señalaron que la oxidación es un proceso electroquímico por el cual un ion o átomo pierde uno o varios electrones. Como resultado se producen moléculas muy inestables, denominadas especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, que tienen electrones capaces de reaccionar con varios sustratos orgánicos, tales como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.

Al igual que en el cuerpo humano, el organismo de los animales mantiene un balance de óxido-reducción constante que establece un equilibrio entre la producción de prooxidantes que se generan como resultado del metabolismo celular y los sistemas de defensa antioxidantes. Pero desafortunadamente existen factores que desencadenan un desbalance en el proceso de óxido-reducción, generando el llamado “estrés oxidativo” que se define por un aumento de los radicales libres y especies reactivas que no pueden ser controladas por los sistemas de defensa celular antioxidante, generando daño y muerte celular (Schwartz, 2008).

Naturalmente el sistema antioxidante está conformado de distintos componentes principalmente vitaminas C y E, ácido úrico, bilirrubina, cisteína, ubiquinol y ácido alfa lipoico; antioxidantes intracelulares, tales como el glutatión (GSH), tioredoxina, enzimas como la superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GSH-Px), glutatión reductasa (GSH-Rd), glutatión transferasa (GST-T), y catalasa; y proteínas como la albumina, transferrina, albúmina y la ceruloplasmina, capaces de quelar el hierro y cobre. Este concepto enfatiza porqué la dosis de ozono debe ser precisa y valorada, contra la capacidad antioxidante de la sangre para consecuentemente, desencadenar reacciones útiles sin causar daño alguno (Calderón *et al.*, 2000).

La optimización de los sistemas oxidantes y antioxidantes del organismo es uno de los efectos biológicos fundamentales de la interacción sistémica de la ozonoterapia, que se realiza a través de la influencia en las membranas celulares,

y consiste en la normalización del balance de los niveles de productos de la peroxidación de los lípidos y el sistema de defensa antioxidante. Como respuesta a la introducción del ozono en los tejidos y órganos, se produce un aumento compensador sobre todo de la actividad de las enzimas antioxidantes: la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y el glutatión peroxidasa, las cuales podemos encontrar ampliamente en el músculo cardíaco, el hígado, los eritrocitos y otros tejidos (Bernal, 2014).

El estrés oxidativo es la ruptura del equilibrio que existe entre los radicales libres y las enzimas antioxidantes, llevando al organismo a una oxidación (envejecimiento acelerado) (González, 2011). De acuerdo a Dorado *et al.* (2003), un estado de estrés oxidativo, induce en la célula efectos tóxicos por oxidación de lípidos, proteínas, carbohidratos y nucleótidos, lo cual produce acumulación de agregados intracelulares, disfunción mitocondrial y apoptosis. Este desequilibrio se manifiesta en diferentes patologías degenerativas principalmente de tipo infeccioso, supresión de inmunidad e inflamación.

Cuando el balance que existe entre los prooxidantes y antioxidantes sufre desajustes, el organismo es afectado a diferente grado. Es importante mencionar que cuando dicho estrés oxidativo es leve, las defensas antioxidantes son suficientes para establecer el balance, de lo contrario cuando el estrés oxidativo es grave surgen graves alteraciones en el metabolismo celular principalmente el rompimiento de ADN y aumento de la concentración de calcio intracelular (Pérez, 2012).

Menéndez *et al.* (2008), refirieron que la ozonoterapia está relacionada con el estrés oxidativo y su mecanismo de acción en este proceso es a través de la producción de un pequeño y restringido estrés oxidativo que se busca controlar por medio de las defensas antioxidantes del organismo. La generación de prooxidantes se da por una equilibrada relación de consumo por los antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos; las bajas concentraciones fisiológicas de agentes prooxidantes pueden desempeñar funciones importantes dentro de la célula.

II.II Efecto antiinflamatorio y analgésico del ozono. En un proceso inflamatorio de articulaciones, de piel, muscular a causa de lesiones o traumatismos en las patologías que sufren muy frecuentemente tanto caninos y felinos u otra especie animal por alguna agresión exógena o endógena es interpretada por el sistema inmune como una señal de alerta, liberando una serie de mediadores de inflamación; ya sean de origen lipídico derivado del ácido araquidónico (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos), aminoácidos modificados (histamina y serotonina) o proteínas como citoquinas proinflamatorias, que tienen la intención de neutralizar la agresión, y por lo tanto favorecer al restablecimiento normal del organismo (Colin, 2016).

De acuerdo con Bernal (2014), en la inflamación una vez que es controlada la agresión, los macrófagos y leucocitos proceden a la reparación tisular liberando nuevos mediadores como las citoquinas antiinflamatorias. El efecto antiinflamatorio del ozono se basa en su capacidad para oxidar compuestos que contienen enlaces dobles de carbono, entre ellos el ácido araquidónico y las prostaglandinas, las cuales se conocen como sustancias biológicamente activas que se sintetizan a partir de dicho ácido y que participan en grandes concentraciones en el desarrollo y mantenimiento del proceso inflamatorio.

Estos efectos se deben a su forma de actuar sobre diversos objetivos, tales como:

- 1) Disminuir la producción de mediadores de inflamación. Inducir la inhibición de la prostaglandina E2, la fosfolipasa A2 (como los esteroides) y otras citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-8, IL-12, IL-15 e $TNF\alpha$)
- 2) La oxidación (inactivación) de los metabolitos o mediadores del dolor. Aumenta la liberación de citocinas inmunosupresoras (IL-10 y $TNF\beta$) induciendo el efecto analgésico y antiinflamatorio.
- 3) Aumenta la microcirculación local, reduce la estasis venosa produciendo un efecto analgésico

El efecto del ozono posee doble carácter, por un lado, permite la entrada progresiva del oxígeno en la zona inflamada y la oxidación de ciertos mediadores

que se forman en el área tisular dañada, y, por otro lado, participa en la señal nociceptiva en el Sistema Nervioso Central (SNC), al inhibir la señal dolorosa y provocar un efecto relajante (Hidalgo y Torres, 2013). Es así como se puede explicar la eliminación del dolor agudo existente en la inflamación con la ayuda de la administración del ozono (Bernal, 2014).

Además, se sugiere que uno de los efectos del ozono es inhibir la acción de las prostaglandinas proinflamatorias, la serotonina y la bradiquinina, justificando así su efecto analgésico y antiinflamatorio (Hidalgo y Torres, 2013).

II.III Efecto germicida del ozono. Las principales aplicaciones del ozono en el campo de la medicina estuvieron encaminadas a la desinfección de heridas e instrumental quirúrgico, aprovechando sus propiedades altamente oxidantes. En 1915, Wolf explotó las propiedades germicidas del ozono, sus aplicaciones iniciales estuvieron dirigidas al tratamiento local de heridas infectadas. Posteriormente, tras el descubrimiento de los materiales plásticos resistentes a la reacción del ozono, se hizo posible el tratamiento local de extremidades sépticas con ozono en gas, introduciéndolas en bolsas plásticas. Con el progresivo desarrollo de la ozonoterapia, se introduce el tratamiento mediante sistemas de baja presión por Werkmeister en 1976 (Schwartz y Martínez, 2012).

De acuerdo a Bernal (2014), entre los efectos biológicos del ozono, el primer lugar lo ocupa el efecto germicida. La introducción del ozono en la porción sérica de la sangre favorece la formación de peróxidos que destruyen a los microorganismos (bacterias, virus y hongos), sin afectar a las células normales del organismo, siempre y cuando el ozono medicinal se encuentre en dosis terapéuticas (González, 2011).

El primer objetivo del ozono son las membranas plasmáticas de las células. Las modificaciones inducidas por el ozono en el contenido intracelular (oxidación de proteínas citoplasmáticas, alteraciones de las funciones de los organelos) se

producen por la acción de los oxidantes secundarios, productos de la ozonólisis de los lípidos de las membranas (Bernal, 2014).

Los microorganismos susceptibles al ozono incluyen aeróbicos y anaeróbicos como: *Campylobacter*, *Clostridium*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Mycobacterium*, *Pseudomonas*, *Salmonellas*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Algunos virus susceptibles son: *Herpesvirus* y micosis producidas por *Aspergillus* y *Cándida* (Colin, 2016).

Cuando las bacterias se exponen al ozono, los fosfolípidos y las lipoproteínas que se encuentran dentro de la envoltura celular bacteriana se oxidan. Cuando esto ocurre, se atenúa la estabilidad de la envoltura celular bacteriana. El ozono actúa de la misma manera en la interacción de las paredes celulares de los hongos, alterando la integridad de la membrana citosólica e infiltrando los microorganismos para oxidar las glicoproteínas, glicolípidos y bloquear la función enzimática, el conjunto de estas reacciones provoca la inhibición del crecimiento de hongos. Asimismo, el ozono interviene al contacto entre el virus a través de la oxidación de lipoproteínas, proteínas y glicoproteínas, e interfiere directamente con los ciclos reproductivos virales (Smith *et al.*, 2017).

En particular, cuando se administra ozono médico para contrarrestar enfermedades causadas por microorganismos, no se encuentran residuos en los tejidos ni en los fluidos biológicos después de su administración, como resultado, podría ser de utilidad potencial para la prevención de la resistencia bacteriana (Sciorsci *et al*, 2020).

II.IV Dosificación y principales vías de administración del ozono. La aplicación del ozono con fines terapéuticos se caracteriza por la diversidad de formas, modos y dosificaciones, dependiendo del tipo de patología y de los objetivos que se quieran lograr con esta terapia. Las indicaciones terapéuticas del ozono están fundamentadas en el conocimiento de que la utilización de bajas concentraciones de ozono puede provocar funciones importantes dentro de la célula. Existen

concentraciones placebo, terapéuticas y tóxicas del ozono, las concentraciones de 10 o 5 µg/mL y aún más bajas, ejercen efectos terapéuticos con un amplio margen de seguridad, por lo que actualmente se permite que las concentraciones terapéuticas vayan de 5 hasta 60 µg/mL. Dentro de este rango se incluyen aplicaciones locales y sistémicas (Bernal, 2014).

Las dosificaciones del ozono con efecto terapéutico se clasifican de acuerdo al mecanismo de acción en:

- i) Dosis bajas: tienen la característica de generar un efecto inmunomodulador, son utilizadas principalmente en enfermedades con depresión del sistema inmunológico
- ii) Dosis medias: tienen respuestas inmunomoduladoras además de estimular el sistema enzimático de defensas antioxidante y en enfermedades crónico degenerativas.
- iii) Dosis altas: se emplean principalmente para el tratamiento de úlceras y heridas infectadas.

Las vías de administración pueden utilizarse solas o en combinación esto con la finalidad de ejercer un efecto sinérgico y favorecer la reparación de los tejidos dañados (Colín, 2016).

II.V Administración sistémica. Las principales indicaciones terapéuticas para la utilización de esta vía son para enfermedades crónicas, enfermedades en donde hay un alto nivel de producción de radicales libres, enfermedades con deficiencia de oxígeno y enfermedades con alteraciones del sistema inmune. Las vías de administración sistémica del ozono aplicadas en Medicina Veterinaria son:

1) Autohemoterapia Mayor (AHT-M)

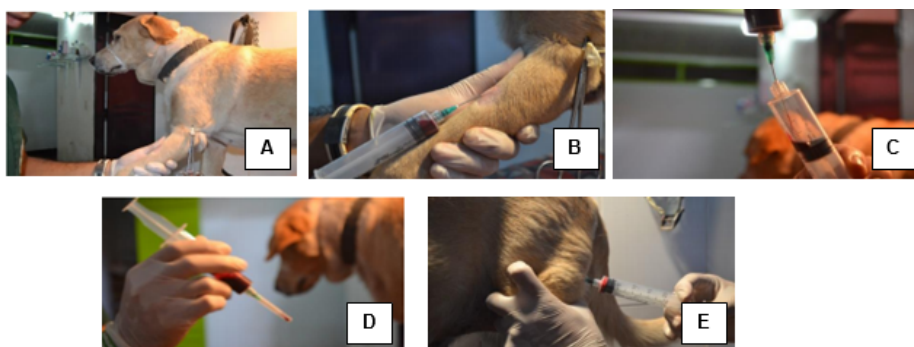
Es la vía por la cual se pueden aplicar dosis suficientes para obtener efectos sistémicos en múltiples enfermedades, porque puede permitir un rango más amplio de dosificaciones. Se trata de un tratamiento extracorpóreo de sangre con ozono en gas, seguido de la reinfusión intravenosa de la sangre tratada del

paciente (Kozat y Nur, 2019). Lo cual, con los protocolos adecuados de asepsia y desinfección, se extrae un volumen preciso de sangre del paciente, en un sistema cerrado estéril con anticoagulante (se recomienda citrato de sodio al 3.8%), se agrega ozono médico a una proporción 1:1; se puede decidir la concentración a razón de: dosis bajas (10-30 $\mu\text{g}/\text{mL}$), dosis medias (30-50 $\mu\text{g}/\text{mL}$), y dosis altas (50-80 $\mu\text{g}/\text{mL}$) dependiendo de la patología e inicio del tratamiento. Se homogeniza la sangre mediante ciclos oscilantes de 5 minutos y se reinfunde al paciente usando un transfusor de sangre y un filtro antibacteriano (Briz y Vázquez, 2013).

Cabe mencionar que el volumen de gas utilizado en esta terapia nunca debe rebasar el volumen de sangre extraída, ya que puede provocar hemolisis y por lo tanto la efectividad de la terapia sería casi nula (Pérez, 2014).

2) Autohemoterapia Menor (AHM-m).

Consiste en la extracción de un volumen menor de sangre del paciente (máximo 10 mL), posteriormente se vierte la sangre en una jeringa que contiene ozono y se mezcla gentilmente durante al menos tres minutos para obtener una combinación adecuada de la sangre con el ozono, una vez que se considera que la sangre está ozonizada se inyecta por vía intramuscular en el paciente, estimulando el incremento en los macrófagos (Figura 2). La concentración de ozono oscila de 20 a 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Colin, 2016).



(MOAPA, 2016).

Figura 2. Autohemoterapia Menor (AHM-m). A; exposición de la vena. B; venopunción. C; mezcla de la sangre con ozono. D; unificación de la mezcla y E; aplicación intramuscular de la mezcla.

3) Insuflación rectal

Se realiza mediante la introducción de una sonda rectal fina a través del ano del paciente. Se insufla una concentración aproximada de 20 a 45 µg/mL de oxígeno y a un volumen de 50 a 300 cc (Fierro, 2015). Se realiza la introducción de la sonda previamente lubricada para evitar la irritación de tejidos, hasta unos 10 cm a 15 cm de profundidad de acuerdo al tamaño del paciente (Colin, 2016). En 5 a 10 sesiones en función al tratamiento y evolución del paciente (Figura 3). El ozono actúa directamente sobre las células de la mucosa en casos de enfermedades de origen intestinal (Fierro, 2015).



(Morales, 2018).

Figura 3. Insuflación rectal en paciente canino.

II.VI Vías de administración tópica y local

4) Local o externa

Existen diversos métodos para la aplicación de ozono de manera local, dentro de los cuales se pueden describir los siguientes:

Agua ozonizada: se utiliza principalmente para realizar lavados orales, de heridas, aplicación en quemaduras e infecciones cutáneas de lenta curación. Se puede utilizar también como desinfectante en cirugía y lavados viscerales (Colin, 2016).

Aceite ozonizado: los triglicéridos en los aceites vegetales le confieren varias propiedades favorables al aceite, el doble enlace se utiliza con frecuencia para una modificación química del aceite; un ejemplo es la hidrogenación. La aplicación tópica de los aceites ozonizados ha encontrado una amplia administración en el campo de la dermatología para el manejo de fístulas, heridas, quemaduras, úlceras, entre otros. La reacción del ozono con el aceite vegetal genera una variedad de compuestos oxigenados tales como hidroperóxidos, ozónidos, aldehídos, peróxidos, diperóxidos y poliperóxidos, que son los responsables de la amplia actividad biológica de estos (Avalos, 2013).

Los aceites vegetales al igual que otras sustancias no saturadas, sufren oxidación espontánea por el oxígeno atmosférico. Uno de los principales problemas de los aceites vegetales ozonizados ha sido su conservación, pues ellos contienen especies peróxidicas las cuales son muy inestables a temperatura ambiente. Se conoce que los peróxidos son los compuestos de descomposición primaria de la oxidación de las grasas y aceites, mientras que, en la reacción secundaria, los productos de descomposición son los perácidos, aldehídos y ácidos. Múltiples son los factores que influyen en la estabilidad de los aceites vegetales ozonizados entre los que se encuentran los ambientales siendo el fundamental la temperatura; sus propiedades químico-físicas dentro de las cuales se encuentra su color, aspecto, olor, composición química, parámetros de calidad, características organolépticas; la forma farmacéutica, los procesos de fabricación y las propiedades del envase (Díaz, 2010).

5) Insuflación por bolsa

Se puede colocar una bolsa inerte al ozono aislando la zona, y se conecta a la máquina insufladora, se retira el aire contenido en la bolsa y se rellena con ozono médico, manteniendo dicha atmósfera por lo menos de 20 a 30 minutos a una concentración de 10 a 50 µg/mL. Esta técnica se ha implementado ampliamente en Medicina veterinaria, se puede utilizar en casos de dermatopatías o lesiones causadas por traumatismos en la piel, que provoquen un cambio en la

conformación de la misma. Se debe proceder progresivamente, variando las concentraciones de 10 hasta 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$, en función e importancia de la lesión, tiene que realizarse un seguimiento de progresión del paciente para valorar la evolución de las lesiones y así poder determinar las concentraciones de ozono en cada sesión (Figura 4).



(Kosancheco *et al.*, 2018).

Figura 4. Ozonoterapia tópica con bolsa plástica.

6) Paravertebral, intradiscal e intervertebral.

La concentración de ozono no debe exceder 20 a 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, se aconseja iniciar con concentraciones más bajas como 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, porque puede resultar doloroso para el paciente, aunque se sugiere la administración de una terapia anestésica para una mejor manipulación de los pacientes, y más aún por los diferentes puntos intradiscales en los que se coloca (Avalos, 2013).

El procedimiento se realiza con el paciente en posición ventro dorsal o lateral se realiza antisepsia de la piel para crear un ambiente estéril para evitar la introducción de microorganismos patógenos. El número de sesiones para la infiltración varía entre 1 a 20 sesiones, con respecto a los resultados clínicos obtenidos en función a la respuesta de cada paciente.

Esta terapia está indicada en pacientes con enfermedades de hernia en discos o en enfermedades presentes en la columna provocadas por varios factores, principalmente por la edad, traumatismos e infecciones (Figura 5).



(MOAPA, 2016).

Figura 5. Aplicación de ozono paravertebral en paciente canino

7) Intraarticular

Con la aplicación del ozono se alivia el dolor, hay descongestión y desaparece el edema en caso de estar presente, mejorando así la movilidad de la articulación. Un volumen de 5 a 10 mililitros a una concentración de 10 a 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ genera dolor transitorio local que desaparece en 5 minutos sin algún otro efecto secundario por lo que no representa ningún riesgo (Avalos, 2013).

Para la aplicación se introduce la aguja en la capsula articular dañada, se inyecta el gas lentamente en la articulación, para este procedimiento no es necesaria la sedación del paciente, ya que es un procedimiento en el que no existe algún riesgo mayor (Colin, 2016).

8) Subcutánea

Es una terapia que se aplica cuando existen alteraciones que afectan la conformación de la piel, principalmente en úlceras, estas sesiones pueden realizarse dos veces por semana dependiendo de la gravedad de la lesión, así

como la evolución del mismo, la concentración máxima de ozono es de 5 a 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Schwartz, 2012).

Se utiliza una aguja de mesoterapia, se introduce ozono a la jeringa y se infiltra alrededor de la zona afectada, de 1 a 2 mililitros por cada punto (Figura 6).



(MOAPA, 2016).

Figura 6. Aplicación subcutánea de ozono en paciente canino.

Capítulo III. La piel y algunas alteraciones

III.I Estructura de la piel. La piel es una estructura compleja constituida básicamente por tres capas: epidermis, dermis e hipodermis. En los cachorros la piel constituye el 24% de su peso corporal, mientras que en adultos es el 12% de su peso corporal (Trápala *et al.*, 2003).

Epidermis. La epidermis varía en cuanto a grosor dependiendo de la región a considerar; un ejemplo de ello es que es más delgada en las zonas con mucho pelo, sin embargo, tiende a ser más gruesa en aquellas zonas que carecen de capa pilosa. A su vez, para su estudio se divide en 5 estratos, conocidos como: estrato basal, estrato espinoso, estrato granular, estrato lúcido y estrato córneo (Bernal, 2014). Dentro de estos estratos, encontramos cuatro tipos de células: melanocitos, queratinocitos, células de Langerhans y células de Merkel. Cabe mencionar que, los queratinocitos son los productores de la queratina, una proteína fibrosa constituida por enzimas e inmunoglobulinas principalmente. Los melanocitos son los productores de pigmentos como la eumelanina y feomelanina dentro del estrato córneo, que es considerado como el más importante de la piel, ya que constituye la primera línea de defensa. La segunda línea de defensa está constituida por la queratina, que posee 47 capas de células queratinizadas herméticamente selladas, lo que no permite la penetración de microorganismos patógenos. Esta capa de células se encuentra cubierta por una emulsión protectora compuesta por sales inorgánicas, proteínas, cloruro de sodio y sustancias antiepiteliales, tales como el interferón y la albúmina. Es importante mencionar que la epidermis produce líquidos que se encargan de proteger la piel, constituidos por ésteres, diésteres, colesterol libre y ácidos grasos saturados e insaturados, es por ello que, se debe tener una correcta distribución de este sebo por medio del cepillado, frotación o lamido, dando así, la adecuada protección del pelo y de las capas superficiales de la piel (Trápala *et al.*, 2003).

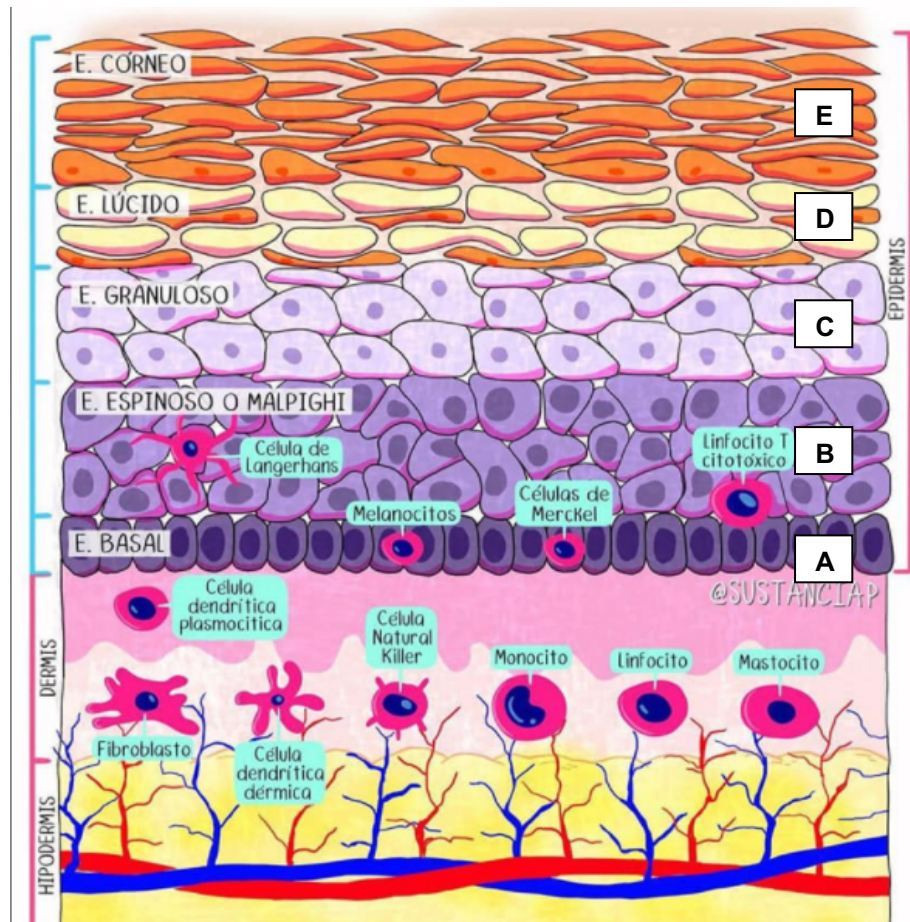
- A) Estrato basal o germinativo: se considera la primera capa de los estratos (la más profunda) que se encuentra en la epidermis, dentro de este estrato se

encuentran los melanocitos (Cortés, 2015). Consiste en una capa única de células, usualmente predominan las cuboidales que las columnares, son mitóticamente activas, se unen lateralmente entre sí por desmosomas y a la membrana basal por hemidesmosoma (Castellanos, 2005) (Figura 7).

- B) Estrato espinoso: es una capa que se sitúa por encima de la capa basal y esta constituida por varias hileras de células que representan otro estadio de evolución de las células basales. Las células de esta capa se unen entre si constituyendo un solido “armazón”. Este estrato está constituido principalmente de una o más capas de células poligonales unidas por puentes o desmosomas, tiene entre 2 a 5 células de grosor, en esta capa se realiza la síntesis de varias queratinas (Cortes, 2015) (Figura 7).
- C) Estrato granuloso: es conformado por elementos celulares aplanados que contienen gránulos de queratohialina, sustancia córnea característica de esta capa. Estas células no pueden dividirse ya que están dedicadas exclusivamente a la síntesis y formación de queratina (Cortés, 2015). Por lo general es discontinuo y regularmente solo tiene una capa de células de grosor en la piel, cubierta de pelo. Compuesta en su mayoría por queratocitos nucleados, los cuales contienen proflagrina, el precursor de la matriz proteica que adjunta entre sí los filamentos de queratina. La característica principal de esta capa es la presencia de los gránulos laminares (cuerpos de Odland, queratinosomas, cuerpos laminares o gránulos recubridores de membrana) que forman parte del componente lipídico intercelular de la barrera de permeabilidad de la unión granulosa-cornea (Dellmann, 1993) (Figura 7).
- D) Estrato lúcido: se encuentra entre el estrato granuloso y el estrato córneo, compuesto por varias capas de células claras queratinizadas que carecen de núcleo y de organelos citoplasmáticos, su citoplasma contiene queratina, fosfolípidos y eleidina, proteína similar a la queratina. Este estrato se

observa mayormente en zonas sin pelo como en almohadillas y en la piel nasal (Castellanos, 2005) (Figura 7).

- E) Estrato córneo: constituido principalmente por capas de células muertas denominadas corneocitos que forman parte del último paso en la evolución de los queratinocitos desde su origen en la capa basal. Se encuentran en constante descamación. El estrato corneo más superficial de la piel se compone de un aproximado:
1. Queratinocitos (85%): corresponden a las células epiteliales que sintetizan la queratina de la piel, se unen unos a otros por estructuras múltiples, simétricas, en forma de discos llamados desmosomas.
 2. Células de Langerhans (5-8%): son miembros del sistema monocito-macrófago y son las presentadoras de antígenos de la epidermis, participando en las reacciones de hipersensibilidad retardada, ellas migran después de la estimulación antigénica a los nódulos linfáticos.
 3. Melanocitos (5%-9%): encargados de la síntesis de melanina, la pigmentación de la piel y el pelo, la protección de luz ultravioleta y la depuración de radicales libres, y,
 4. Células de Merkel (3-5%): son mecanorreceptores táctiles de reacción lenta y naturaleza neuroendocrina, sus principales funciones son regulación del flujo sanguíneo cutáneo, producción de sudor, se asocian con terminaciones nerviosas mielínicas, formando un complejo neurocelular de Merkel (Dávila, 2013) (Figura 7).



(Mundo Veterinario, 2020).

Figura 7. Estratos de la piel. A. estrato basal; B. estrato espinoso; C. Estrato granuloso; D. estrato lúcido; y E. estrato córneo.

Unión dermoepitelial. Es aquella que se define como la separación entre la epidermis y la dermis. Está compuesta de la membrana plasmática y de la membrana basal, esta última se divide en lámina lúcida, lamina densa y sublámina densa (Dávila, 2013).

Los queratinocitos se encuentran adheridos a los filamentos de proteína de anclaje que se encuentran en la lámina lúcida, principalmente por los hemidesmosomas. La lámina densa se compone de colágeno IV, laminina, nidógeno y perclan, formando una red robusta que restringe el paso de las moléculas de la dermis y viceversa, pero permite el paso de las células inmunes en ambos sentidos. La sublámina densa se encuentra debajo de la lámina densa y esta conformada por

fibrillas de anclaje en la dermis superficial. Esta red de moléculas provee una amplia base de adhesión entre la dermis y la epidermis (Lloyd, 1999).

Dermis. La dermis es el componente estructural más importante de la piel. Esta capa proporciona una matriz para las estructuras de soporte y las secreciones que mantienen e interaccionan con la epidermis y sus anexos que incluyen el tejido conjuntivo, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nervios, receptores y componentes celulares. Es una estructura termorreguladora y sensorial de mucha importancia, la cual, contribuye al almacenamiento de agua en el organismo (Dávila, 2013).

Se origina en el mesodermo, constituida por tejido conjuntivo, en esta capa se localizan vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas y anexos de la piel (pelo, folículo piloso, glándulas sudoríparas y sebáceas) (Trápala *et al*, 2003). Forma la mayor proporción de la piel y constituye el verdadero soporte de este órgano. Tiene un grosor aproximado de cuatro milímetros. Consiste en una matriz de tejido conjuntivo denso compuesto por fibras insolubles (colágeno y elastina). Está dividida en tres zonas, las cuales son: dermis papilar, dermis reticular y dermis profunda, inmersas en una sustancia fundamental amorfa compuesta (Cortes, 2015).

Los elementos celulares de la dermis son:

1. Fibroblastos que sintetizan las fibras del tejido conjuntivo y la sustancia intersticial.
2. Dendrocitos dérmicos perivasculares que corresponden a células presentadores de antígenos, CD-4 y CD90 positivas, lo que la diferencia de las células de Langerhans de la epidermis.
3. Melanocitos que pueden observarse alrededor de los vasos sanguíneos y del bulbo piloso en los perros de piel oscura especialmente en Doberman pinscher y Labrador retriever negro.
4. Mastocitos alrededor de los vasos sanguíneos superficiales y de los anexos. Se distinguen tres subtipos de mastocitos en la piel normal de acuerdo con el tipo de proteasas específicas que contengan, así: células

que contienen triptasa (mastocitos T). células que contienen quinasa (mastocitos C) y células que contienen proteasas (mastocitos TC).

5. Los eosinófilos, neutrófilos, linfocitos e histiocitos, se pueden observar en pequeño número en la piel normal (Castellanos, 2005).

Existen tres principales tipos de fibras celulares que constituyen el armazón de la dermis y dan lugar a la textura, la flexibilidad y la elasticidad de la piel, los cuales son:

- Fibras de colágeno: son el principal componente de la dermis, en imagen microscópica se muestran con un aspecto blando y ondulado.
- Fibras elásticas: son más escasas que las anteriores, son las encargadas de la elasticidad de la piel
- Fibras de reticulina: son muy escasas y se disponen alrededor de estructuras como pelo, uñas, glándulas y de los vasos sanguíneos (Cortes, 2015).

La sustancia fundamental atrae agua, es una barrera contra la penetración de bacterias, provee el reservorio y la difusión necesarios para regular la distribución de agua y sales; formada principalmente por ácido hialurónico, dermatan sulfato, condroitin 6-sulfato, condroitin 4-sulfato, versican, sindecan y mucina (Scott *et al.*, 2001).

Las fibras nerviosas, en general, siguen a los vasos sanguíneos y se relacionan con esteroreceptores sensoriales del tacto fino (corpúsculos de Meissner) y de presión (corpúsculos de Pacini), con las glándulas sebáceas, los folículos pilosos y el músculo piloerector. Corresponden a fibras simpáticas del sistema nervioso autónomo (Young y Heath, 2004)

Los vasos linfáticos están en la dermis profunda, y proporciona un drenaje eficiente de la piel. Son importantes para la microcirculación de los líquidos intersticiales y los nutrientes, colaboran en el equilibrio hídrico en la eliminación de productos residuales del metabolismo (Dávila, 2013).

Hipodermis. Es la capa más profunda de la piel, también llamada tejido celular subcutáneo o panículo adiposo. Se origina del mesodermo, el 90% corresponde a triglicéridos, sirve de cubierta de vasos sanguíneos, nervios y aislante para proteger la pérdida de calor del cuerpo, además es la responsable del anclaje de la dermis a los músculos subyacentes o a los huesos. Está formada principalmente por tejido adiposo, compuesto por lipocitos, vasos sanguíneos y tejido conectivo, es la capa mas espesa de la piel, sus principales funciones son: reserva energética, termogénesis y aislamiento, tejido protector y de sostén, además de mantener los contornos superficiales (Lloyd, 1999).

III.II Funciones de la piel. La piel es el órgano más grande del organismo y realiza una gran variedad de funciones vitales para el mantenimiento de la homeostasis corporal como los oídos, los parpados, el prepucio, las almohadillas y las uñas (Lloyd, 1999).

Las principales funciones de la piel son: barrera de protección frente al medio externo, es la primera barrera inmunitaria (Cortes, 2015). Control de pérdida de agua, electrolitos, exclusión de agentes químicos, fisiológicos y biológicos (Dávila, 2013). Síntesis y elaboración de vitaminas, metabolismo de calcio y fósforo, además sirve como reservorio de proteínas, agua, grasa y carbohidratos (Bernal, 2014). Funge como excretora sobre todo a través del sudor, elimina sustancias nocivas y permite reducir la temperatura corporal (Cortes, 2015). La termorregulación se logra gracias al manto piloso y su vasculatura, también se debe en menor medida a las glándulas sudoríparas, los receptores cutáneos hacen posible la percepción del tacto, temperatura, dolor y prurito principalmente (Bernal, 2014). Movimiento y forma, indicador de salud, inmunovigilancia, pigmentación a través de la producción de melanina, entre otras (Acevedo, 2017).

III.III Examen dermatológico. El examen dermatológico constituye la base para la identificación de alteraciones en la piel, es importante reconocer las lesiones

cutáneas, su configuración y su patrón de distribución, para determinar las lesiones dermatológicas, se han descrito las siguientes configuraciones:

Anular: su presentación es delimitada, la foliculitis bacteriana tiende en muchas ocasiones a manifestarse de esta manera.

Aislada: su presentación no se origina de otras lesiones, es independiente, un ejemplo claro pueden ser los nódulos o tumores.

Policíclica: puede resultar de la confluencia de varias lesiones, como foliculitis bacteriana.

Serpiginosas: se indica diseminación (por ejemplo: demodicosis) o reparación (sobre todo en el caso de las lesiones policíclicas).

Lineales: se indica la orientación de la lesión, el ejemplo más claro puede ser el granuloma eosinofílico del gato.

Escarapela: se presenta en forma de una zona periférica de enfermedad activa, mientras la zona central se ha cicatrizado.

De igual manera se describen los patrones de distribución, muchas enfermedades tienden a seguir un patrón de distribución determinado. Sin embargo, es importante aclarar que las variaciones suceden con mucha frecuencia a tal grado de presentar distintos patrones de distribución al típico. Normalmente se describe alopecia bilateral, simétrica o asimétrica, regional (cabeza, pecho, extremidades, u otras áreas) o generalizada (Bernal, 2014).

Las lesiones dermatológicas tienden a aparecer de distintas maneras, por lo que no en todas se puede aplicar un patrón de distribución típico, es importante mencionar que, existen enfermedades que producen patrones característicos, para poder diferenciar estas lesiones se describen las principales anomalías para determinar el origen y el tratamiento adecuado, acompañado de un examen físico general, la historia clínica, anamnesis y examen dermatológico podemos tener la base para evaluar la condición de cada paciente (Sánchez *et al.*, 2010).

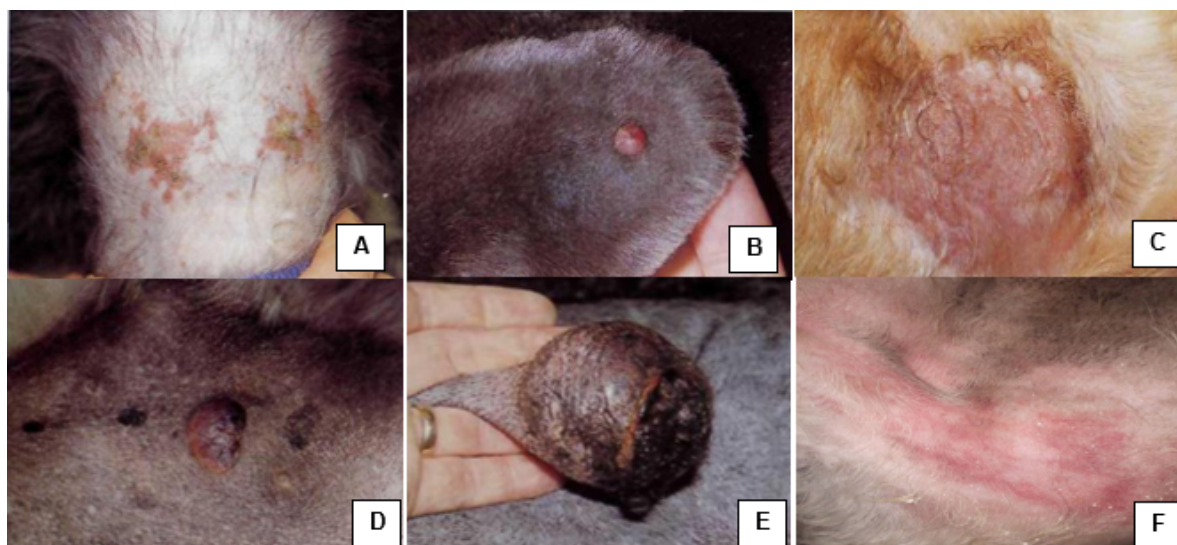
III.IV Lesiones dermatológicas primarias.

Se describen como aquellas que tienden a aparecer sobre la piel previamente sana, a su vez se pueden agrupar en lesiones primarias de contenido sólido y lesiones primarias de contenido líquido (Sánchez *et al.*, 2010).

Lesiones primarias de contenido sólido:

- 1) **Mácula:** se produce un cambio de coloración en la piel, por alteración de la pigmentación, de vascularización o por depósito de pigmentos ajenos a la piel, tales como tatuajes o ictericia (Sánchez *et al.*, 2010). Área plana y circunscrita de decoloración de un centímetro o menos (Alvarado, 2013) (Figura 8 A).
- 2) **Pápula:** elevación circunscrita y palpable de la piel, de menos de un centímetro de diámetro. Se debe al aumento del componente celular de la dermis o epidermis, cuando el diámetro sobrepasa de un centímetro se denomina placa (Sánchez *et al.*, 2010) (Figura 8 B).
- 3) **Placa:** lesión plana, sólida y elevada, mayor a un centímetro de diámetro (Alvarado, 2013). Por lo general se debe a la confluencia de varias pápulas, por lo general, tanto las pápulas como las placas se deben a un infiltrado celular o a un edema (Bernal, 2014) (Figura 8 C).
- 4) **Nódulo:** levantamiento duro, sólido, firme, bien delimitado, mayor de un centímetro de diámetro, de evolución crónica, suele tener localización en la dermis o la hipodermis (Sánchez *et al.*, 2010). Es una masa firme que corresponde a un filtrado de células inflamatorias o neoplásicas (Bernal, 2014) (Figura 8 D).
- 5) **Tumor:** semejante al nódulo, pero de mayor tamaño, puede incluir cualquier capa de la piel y distorsiona las estructuras adyacentes (Sánchez *et al.*, 2010). Representa un agrandamiento de tipo neoplásico, inflamatorio granulomatoso o piogranulomatoso (Alvarado, 2013) (Figura 8 E).
- 6) **Roncha:** elevación cutánea que se debe a edema intersticial de la dermis (Bernal, 2014). Es una lesión sólida, elevada, eritematosa, suele presentar

palidez en su porción central, superficial, mal definida, de tamaño variable (Sánchez *et al.*, 2010) (Figura 8 F).

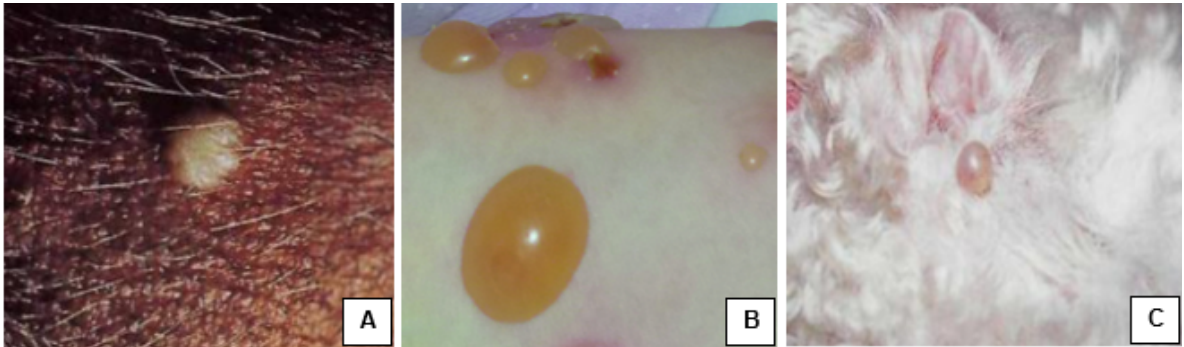


(Harvey, 2001; Fogel y Manzuc, 2009).

Figura 8. Lesiones primarias de contenido sólido. A. Mácula; B. Pápula; C. Placa; D. Nódulo; E. Tumor; F. Roncha.

Lesiones primarias de contenido líquido:

- a) Pústula: cavidad con contenido de pus, rodeada habitualmente de un halo inflamatorio (Alvarado, 2013). Suelen ser pequeñas y superficiales, que no dejan cicatriz al romperse, la mayoría de las veces se aloja debajo de la capa córnea o alrededor del folículo piloso (Sánchez *et al.*, 2010) (Figura 9 A).
- b) Vesícula: elevación cutánea de no más de un centímetro, con una cavidad que contiene líquido claro, a menudo trasudado (Bernal, 2014). Se encuentra a nivel subcórneo, intraepidérmico, subepidérmico o dérmico (Sánchez *et al.*, 2010) (Figura 9 B).
- c) Quiste: estructura no neoplásica en forma de fondo de saco que se define por la identificación de los tejidos que delimitan la estructura (Alvarado, 2013). Lesiones de contenido semilíquido o líquido producido por la pared epitelial que los rodea, se presentan como lesiones esféricas de consistencias elásticas y bien delimitadas (Sánchez *et al.*, 2010) (Figura 9 C).



(Harvey, 2001; Fogel y Manzuc, 2009).

Figura 9. Lesiones primarias de contenido líquido. A. Pústula; B. Vesícula; C. Quiste.

III.V Lesiones dermatológicas secundarias.

Son aquellas que aparecen como consecuencia de una lesión primaria o sobre esta.

- 1) Costra: exudado seco (suero, pus o sangre). Se produce por la desecación de una sustancia, pueden ser finas y friables o gruesas adheridas a la superficie. El color es variable y orienta su naturaleza (Sánchez *et al.*, 2010) (Figura 10).



(Fogel y Manzuc, 2009).

Figura 10. Costra.

- 2) Escamas: son fragmentos desprendidos de la capa córnea de la piel (Alvarado, 2013). Ocurre como proceso final de la aceleración en la queratinización. Es la caída en bloque del estrato córneo (Sánchez *et al.*, 2010) (Figura 11).



(Harvey, 2001).

Figura 11. Escamas.

- 3) Collarete epidérmico: lesión que implica pérdida del estrato más superficial de la epidermis con un reborde de queratina inicialmente circular, que en algún momento pudo corresponder a una vesícula o pústula (Alvarado, 2013). Es una lesión anular, con una zona central eritematosa, o bien, hipopigmentada o hiperpigmentada (Bernal, 2014) (Figura 12).



(Harvey, 2001).

Figura 12. Collarete epidérmico.

- 4) Erosión: se describe como una pérdida de la continuidad cutánea que afecta solo a la epidermis (Bernal, 2014). Se da una pérdida superficial de

sustancia, normalmente es causado por rascado, autoproducidas en procesos pruriginosos (Alvarado, 2013) (Figura 13).



(Harvey, 2001).

Figura 13. Erosión.

- 5) **Fistula:** comunicación anormal entre el tejido subcutáneo y la superficie de la piel, tiene la tendencia a no cicatrizar y se caracteriza por uno o varios trayectos que culminan en la piel en forma de úlcera (Alvarado, 2013) (Figura 14).



(Harvey, 2001).

Figura 14. Fistula.

- 6) **Úlcera:** se trata de un defecto de la piel, que resulta de una solución de continuidad que puede comprometer la conformación de la epidermis, dermis o el tejido subcutáneo (Sánchez *et al.*, 2010) (Figura 15).



(Fogel y Manzuc, 2009).

Figura 15. Úlcera.

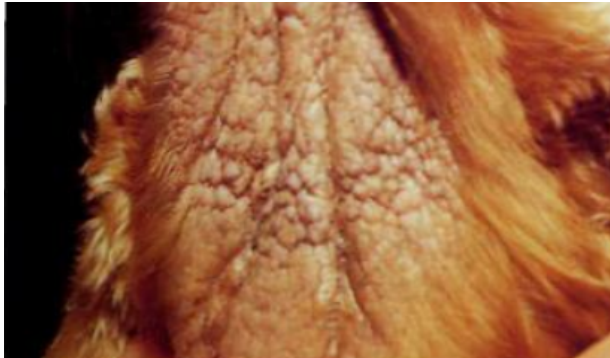
- 7) Hiperqueratosis: es un engrosamiento de la capa córnea de la epidermis, siendo primaria la hiperqueratosis nasodigital y secundaria en los callos por puntos de presión (Alvarado, 2013) (Figura 16).



(Harvey, 2001).

Figura 16. Hiperqueratosis.

- 8) Liquenificación: es un engrosamiento en el que tienden a hacerse prominentes los surcos cutáneos, es muy común que se acompañe de hiperpigmentación (Bernal, 2014) (Figura 17).



(Harvey, 2001).

Figura 17. Liquenificación.

Se debe considerar a la ozonoterapia como una técnica innovadora de primera elección en el manejo de las dermatopatías generalizadas. Funciona además como un excelente coadyuvante en los tratamientos etiológicos de las dermatopatías por su efecto antiinflamatorio, antibacteriano y antifúngico, pudiéndose evidenciar los resultados en un corto tiempo. No desencadena efectos colaterales ni toxicidad eligiendo una técnica adecuada de aplicación posterior a una correcta evaluación clínica (Rodríguez *et al*, 2019).

III.VI Heridas y su clasificación

Las heridas se definen como traumatismos mecánicos abiertos, es decir, una herida es el efecto producido por un agente externo que actúa de manera brusca sobre una parte del organismo, superando la resistencia de los tejidos sobre los que incide, provocando una ruptura de la superficie cutánea o mucosa. Las heridas traumáticas representan uno de los motivos más frecuentes de consulta en la clínica veterinaria diaria, el desconocimiento de los principios básicos del tratamiento pueden desencadenar complicaciones con secuelas en la función o en la estética del paciente. Entender los mecanismos etiológicos que provocan las heridas permite al médico veterinario poder establecer el alcance de la lesión para una evaluación más profunda en cuanto a cantidad de tejido necrótico y grado de contaminación presente; estos mecanismos son factores clave para orientar el

mejor tratamiento y el tipo de cierre a emplearse (Cruz, 2008). Cuando existe la discontinuidad del tejido debe ser reparado manteniendo sus bordes unidos por medios mecánicos, hasta que haya cicatrizado lo suficiente como para resistir tensiones sin la necesidad de dichos soportes (Rodríguez y Becerra, 2017).

La clasificación más importante es determinar si la herida es aguda o crónica, con base a los conceptos de orden (secuencia de eventos biológicos que ocurren en la reparación de una herida) y temporalidad (tiempo de demora del proceso). Una herida aguda es aquella que tiene un tiempo de evolución menor a 30 días y sigue un proceso de recuperación ordenado, dentro de un tiempo adecuado, hasta obtener una restauración de la integridad anatómica y funcional del tejido lesionado como las heridas por procedimientos quirúrgicos o abrasiones superficiales por traumas menores. Por otro lado, las heridas crónicas son aquellas que no siguen un proceso de reparación normal y tienden a frenarse en alguna fase del proceso de cicatrización sin restaurar la integridad anatómica ni funcional del tejido lesionado como las úlceras (Jiménez, 2008).

Las heridas abiertas se clasifican de acuerdo con el mecanismo desencadenante en:

- a) Avulsiones: son heridas que se producen por fuerzas de fricción que desgarran los tejidos, originan cantidades importantes de tejido necrótico por daños vasculares y suelen tener mucha contaminación con abundantes partículas de incrustación.
- b) Laceraciones: se produce cuando los tejidos chocan con un cuerpo inmóvil y son separados de sus inserciones, suelen tener grados variables de tejido necrótico, el grado de contaminación es variable y depende mucho del tiempo que transcurre entre el accidente y la atención del paciente
- c) Incisiones: es una herida producida por un objeto punzocortante, por lo general, provoca poco tejido necrótico y el grado de contaminación depende del tiempo que transcurre entre el accidente y la atención del paciente.

- d) Punciones: son heridas de penetración que producen trauma superficial mínimo (Cruz, 2008).

De acuerdo con Rodríguez y Becerra (2017), otras clasificaciones que se pueden dar para las heridas, son:

Según el espesor de los tejidos afectados:

- a) Epidérmicas o arañazos: son heridas superficiales sin provocar lesiones graves.
- b) Erosión: pérdida de sustancia o desprendimiento de la epidermis.
- c) Superficiales: alcanzan el tejido celular subcutáneo.
- d) Profundas o complejas: afecta a tejidos más profundos.
- e) Penetrante: afecta a cavidades naturales, habitualmente no comunicadas con el exterior (abdomen, tórax y articulaciones).
- f) Perforantes: afectan vísceras huecas albergadas en aquellas cavidades (orificio anal o vaginal).

Según la dirección:

- 1) Longitudinales.
- 2) Transversales.
- 3) Oblicuas.

Según la forma:

- I) Simples.
- II) Angulares.
- III) Estrelladas.
- IV) Avulsivas o colgajos. Cuando el cuero cabelludo se ve afectado se denomina Scalp.

La gravedad de las heridas estará en función de la parte del cuerpo afectada, la profundidad, la extensión y la causa. Para poder determinar la mejor manera de resolución de la herida, hay que evaluar el grado de daño que se provocó, además del estado del tejido, si hay presencia de material extraño, suciedad, necrosis, inflamación, vascularización y viabilidad del tejido afectado.

Heridas quirúrgicas

De acuerdo con Salazar (2014), la clasificación de las heridas quirúrgicas se basa principalmente en el grado de contaminación, las cuales se mencionan a continuación:

- 1) Heridas limpias: se describe una herida limpia cuando el proceso quirúrgico fue aséptico, no existe riesgo de contaminación, por lo tanto, no hay riesgo de sepsis en los órganos de la cavidad abdominal y torácica, el riesgo de infección en heridas quirúrgicas es mínimo, las tasas de infección no sobrepasan el 2%, dependiendo de las variables clínicas (Figura 18).



(Salazar, 2014).

Figura 18. Herida limpia.

- 2) Heridas limpias-contaminadas: se observa cuando el procedimiento operatorio entra a un órgano o cavidad, pero bajo circunstancias electivas y controladas, los contaminantes más comunes son bacterias endógenas del mismo paciente
- 3) Heridas contaminadas: ocurren cuando existe una gran contaminación en el sitio quirúrgico. Las tasas de infección van desde el 3 hasta el 13%, aun con administración de antibióticos y otras estrategias terapéuticas (Figura 19).

- 4) Heridas sucias: se da principalmente cuando existe una infección en el sitio quirúrgico que pueden provocar una gran infección como la peritonitis bacteriana, pueden llegar a encontrarse microorganismos multirresistentes, sobre todo cuando se administran antibióticos previos.



(Kosancheo *et al.*, 2018)

Figura 19. Herida contaminada.

En la mayor medida posible se deben evitar las infecciones del paciente durante un procedimiento quirúrgico, ya que, se encuentran expuestos muchos órganos esenciales para una buena funcionalidad de su organismo, cuando existe un desbalance en este, hay que tratarlos de manera inmediata para evitar la muerte del paciente, es por ello, que se han investigado nuevas terapias de origen no convencional para un tratamiento más eficiente. Depende del médico la utilización y aplicación de la terapia a elegir, aunque una gran sugerencia es la combinación de algunas de ellas, para una resolución mucho más favorable (Salazar, 2014).

Capítulo IV. El proceso de cicatrización de la piel

IV.1 Proceso inmunológico de la piel. La piel es un órgano dinámico formado por diferentes tipos celulares que desempeñan diversos procesos biosintéticos e inmunológicos, entre estos últimos se encuentran mecanismos de resistencia innata y adaptativa, que se activan cuando existen agresores que invaden la conformación de la barrera cutánea (Castrillón *et al.*, 2008).

El sistema inmune se divide tradicionalmente en inmunidad innata e inmunidad adaptativa. El sistema inmune innato incluye barreras físicas, tales como la piel o el intestino, sustancias protectoras como moco, enzimas o péptidos antimicrobianos, proteínas solubles y células fagocíticas, de las cuales se destacan los macrófagos, neutrófilos y eosinófilos. Muchas células ubicadas cerca de la superficie del cuerpo poseen receptores de reconocimiento de patrones que se denomina Toll- Like receptores (TLR) que tienen la característica de reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). Los PAMPs incluyen peptidoglicanos, lipopolisacáridos (LPS), glicolípidos y carbohidratos. El sistema inmune de adaptación es altamente específico y de memoria (Morales, 2018).

Las principales células que interactúan en la respuesta inmunitaria son los queratinocitos, encargados de la síntesis de queratina, colágeno y factores de crecimiento, ayudan en la producción de citocina, quimiocinas y péptidos antimicrobianos, tienen una gran capacidad para distinguir entre microorganismos comensales de patógenos; las células de Langerhans, son aquellas que presentan al antígeno hacia los linfocitos, son células que migran desde la médula ósea, inducen una respuesta inmunitaria hacia una amplia variedad de antígenos; los linfocitos T, su tropismo está relacionado con la expresión de las moléculas de adhesión, los linfocitos T CD4 se localizan alrededor de los vasos sanguíneos, en tanto los linfocitos CD8 están dispersos en la dermis; los melanocitos, son células dendríticas neuro ectodérmicas que sintetizan melanina y citocinas que actúan como mediadores en los procesos inflamatorios en la dermis y epidermis; los macrófagos están relacionados con las respuestas de inmunidad innata en los

procesos de fagocitosis y muerte de microorganismos, además participan en la inmunidad adaptativa como células presentadoras de antígeno; y los mastocitos presentan un receptor para la fracción constante de IgE, tienen un papel importante en la hipersensibilidad inmediata (Castrillón *et al.*, 2008).

El sistema inmune de la piel es un componente activo del sistema inmune general que tiene la capacidad de autorregulación frente a factores ambientales, principalmente alérgenos, microorganismos como bacterias, virus, hongos y parásitos (Tizard y Jones, 2017).

El proceso de cicatrización de heridas es un mecanismo que depende de la homeostasis y de un estado inflamatorio inicial, causado por una lesión de acuerdo a la reparación y regeneración de la piel (Reyes, 2019). La cicatrización de las heridas ocurre por procesos fisiológicos los cuales se encargan principalmente de restaurar la continuidad del tejido después del daño. Estos son principalmente una combinación de eventos físicos, químicos y celulares que recuperan en el tejido dañado o lo sustituyen por colágeno (Kosachenco *et al.*, 2018).

La localización de las células residentes del sistema inmune en la piel, ante una lesión que dañe la integridad de la barrera (procesos traumáticos, infección o irritantes) las células como los queratinocitos y células dendríticas inician una respuesta para restaurar la homeostasis. Estos queratinocitos secretan sustancias proinflamatorias que activan a las células dendríticas (CDe) dérmicas con o sin presencia del antígeno, por otro lado, mientras las células de Langerhans procesan el antígeno para su presentación. Las CDe plasmáticas inician la secreción del interferón α . Los fibroblastos y las células asesinas naturales (NKT) contribuyen al proceso, además que otras CDe dérmicas activan las células T de memoria. Las células T residentes pueden migrar a la epidermis para amplificar la interacción (Acevedo, 2017).

La Medicina biorreguladora de sistemas presenta tres objetivos fundamentales para resolver de manera fisiológica las patologías, la inmunomodulación que se

enfoca a la estimulación de células que tienen la capacidad de resolver enfermedades de manera fisiológica; el soporte celular y de órganos que son aquellos fármacos reguladores de la inflamación que no bloquean el proceso enzimático dentro de la cascada inflamatoria, y la detoxificación o despolimerización de la membrana celular que se enfoca en el suministro de sustancias esenciales y el transporte de productos de desecho celular (Morales, 2018).

Es importante entender que donde se origine el estímulo nocivo, se encontrará el sistema inmunitario y dependiendo de la magnitud de la agresión como una de las variables importantes, será la respuesta inmunitaria local o generalizada que manifiesta el individuo (Reyes, 2019).

IV.II Factores que intervienen en el proceso de cicatrización. La reparación de las heridas es una compleja serie de reacciones bioquímicas que involucran a los sistemas hemolinfáticos, cardiovascular, nervioso y endocrino. Una reparación exitosa se basa en la reconstrucción del tejido. Este proceso debe interpretarse como un fenómeno fisiológico que comienza en el momento en que la barrera celular se rompe y se promueve una respuesta inflamatoria directa, la cual aumenta con la reparación y reorganización del tejido, después concluye con la regeneración de la forma física integrada y la función normal (Azzetti, 2013).

La cicatrización de heridas es un proceso multifásico que consta de tres etapas: inflamación, proliferación tisular y remodelación o maduración. Comienza en el momento de la lesión, con la formación del coágulo de sangre responsable de la hemostasia y reclutamiento celular. Los neutrófilos son las primeras células en llegar, previenen la infección bacteriana y activan los queratinocitos, fibroblastos y células inmunes. Después de 2 a 3 días los monocitos llegan y se diferencian en macrófagos, desbridando el tejido necrótico y controlando la proliferación de bacterias (Alvares *et al.*, 2017).

El proceso de curación de las heridas es complejo e intervienen varios factores celulares y moleculares que aún no se han logrado entender en su totalidad. La respuesta inmediata a la lesión es la vasoconstricción, que es causada por las prostaglandinas y tromboxanos; las plaquetas se adhieren al colágeno expuesto y se libera su contenido en gránulos, mientras que el factor tisular activa la cascada de coagulación y a las plaquetas. Esta matriz y el control de la coagulación ayudan al proceso de cicatrización (Castellanos *et al.*, 2014). La cicatrización de las heridas puede verse alterada por numerosos factores incluyendo infección, tejido necrótico o isquémico, edad, mala nutrición, pobre perfusión vascular, entre otros (Alvares *et al.*, 2017).

Cicatrización por primera intención

Una incisión que cicatriza por primera intención, lo hace en un tiempo relativamente mínimo, sin separación de los bordes de la herida y con una mínima formación de cicatriz, esto se lleva a cabo a través de tres fases distintas que se describen a continuación:

- 1) Fase de inflamación (3 a 6 días): la inflamación es una reacción celular producida por el organismo frente a cualquier trauma físico, químico o biológico y que prepara a la herida para su reparación (Valencia, 2018). Esta fase se inicia con una lesión que lleva a la exposición del colágeno a las plaquetas, las cuales, mediante ciertos mediadores como fibronectina o serotonina, se provoca una desgranulación de las mismas y la activación de la cascada de la coagulación; esto provoca la movilización de células inflamatorias al sitio de la lesión. La primera línea celular en responder son los neutrófilos, penetran la herida y comienzan a limpiar las bacterias invasoras y el tejido no viable, esto lo hacen mediante enzimas proteolíticas (Ramírez, 2006). Dentro de las 24 a 48 horas siguientes se transforman en macrófagos activados, que participan en la fagocitosis, pero también producen una amplia gama de factores de crecimiento como interleucinas

que permiten la transición a la fase de proliferación (Castellanos *et al.*, 2014).

La inflamación resultante de la migración de leucocitos al área ocurre en unas cuantas horas, causa edema localizado, dolor, fiebre y enrojecimiento alrededor del sitio de la herida. Los leucocitos se degradan para eliminar los restos celulares, posteriormente los monocitos que llegan a la medula ósea más distante se convierten en macrófagos, fagocitan los residuos sobrantes y producen enzimas proteolíticas (Salazar, 2014).

- 2) Fase de proliferación o desbridamiento (4 a 14 días): la epitelización ocurre temprano en la reparación de la herida, depende de la proliferación y migración de células epiteliales desde los bordes de la herida y de cualquier remanente de los anexos de la piel (folículos, glándulas sebáceas y sudoríparas). La estimulación se lleva a cabo mediante el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α) (Castellanos *et al.*, 2014).

Las proteínas plasmáticas favorecen las actividades celulares esenciales para la síntesis de tejido fibroso durante esta fase de cicatrización. Además de la síntesis de colágeno, se reemplazan otros componentes dañados del tejido conjuntivo. Los linfáticos se re-canalizan, se forma tejido de granulación y se desarrollan numerosos capilares para nutrir los fibroblastos, aunque muchos de estos tienden a desaparecer durante la fase final de la cicatrización (Salazar, 2014).

En esta fase existe la formación de un exudado compuesto de líquido, glóbulos blancos y tejido muerto. Los neutrófilos son la línea celular que predomina durante las primeras 48 horas y tienen como principal función fagocitar, producir interleucina y factores de crecimiento (Valencia, 2018).

- 3) Fase de maduración (15 días a 6 meses o un año): el principal evento fisiológico es la epitelización y el aumento progresivo de la fuerza de tensión en la piel (hasta el 70 a 90% de la fuerza original), las alteraciones del colágeno producen cicatrices hipertróficas y queloides (Salazar, 2014).

En esta fase el colágeno es remodelado y realineado a lo largo de las líneas de tensión, las células que no se requieren más son removidas por apoptosis. La síntesis de colágeno dura aproximadamente de 4 a 5 semanas, pero el volumen aumenta a un año de la lesión (Castellanos *et al.*, 2014). La cicatriz recién formada tiene un aspecto pálido y más fino que la piel normal, debido a que la cantidad de células es más reducida (Valencia, 2018).

Cicatrización por segunda intención

Cuando la herida no cicatriza por unión primaria, se lleva a cabo un proceso de cicatrización más complicado y por lo general lleva un tiempo más prolongado. La cicatrización por segunda intención es causada por infección, trauma excesivo, pérdida del tejido. Se forma tejido de granulación que contiene microfibriloblastos y cierra por contracción. El proceso de cicatrización tiende a ser lento y habitualmente se forma tejido de granulación y cicatriz (Salazar, 2014).

La herida puede dejarse abierta para que cicatrice a partir de las capas profundas de la piel hacia la superficie. Hay formación de tejido de granulación con miofibriloblastos y cierra por contracción, por lo general, tiende a ser una cicatrización lenta (Quizhpilema, 2017).

Es importante recalcar que los cambios celulares y bioquímicos que ocurren tanto en la cicatrización por primera y segunda intención son esencialmente los mismos. La diferencia radica únicamente en la intensidad y severidad de los cambios, principalmente de la neovascularización, fibrosis e inflamación (Reyes, 2019).

IV.III Ozonoterapia en el proceso cicatrizal

La aplicación de la mezcla de ozono y oxígeno, conocido como ozonoterapia se identifica como un método que permite aplicar una solución cualitativamente innovadora a tratamientos dermatológicos, en vista de que muchos tratamientos

convencionales demandan de tiempo y recuperaciones muy pasivas y a largo plazo con resultados fármaco-resistentes posteriormente (Rodríguez *et al.*, 2019).

Entre los principales mecanismos de acción del ozono, es bien conocido su efecto germicida de amplio espectro, lo que justifica su empleo en el uso de heridas contaminadas e infectadas (Schwartz, 2012). La ozonoterapia sistémica incrementa la elasticidad de los eritrocitos, mejora la capacidad de penetración en la microcirculación, amplía la liberación de oxígeno a los tejidos, activa los neutrófilos y libera los factores de crecimiento por activación de las plaquetas, estimulando la granulación y epitelización. Además, el ozono incrementa el efecto analgésico obtenido por el efecto oxidativo directo de las biomoléculas y por acción a largo plazo de los efectos oxidantes (Kosachenco *et al.*, 2018).

Los metabolitos del ozono estimulan la reparación de los tejidos, mediante su efecto antiinflamatorio y desinfectante, también inician la neovascularización y la llegada de fibroblastos en las lesiones de la piel. Estimulan la secreción de factores de crecimiento tisular, promueven la regeneración de varios tipos de tejidos, siendo muy útil al cicatrizar lesiones complicadas como úlceras y tejidos articulares, entre otros (Quizhpilema, 2017). El aumento de la tensión de oxígeno en la zona de la herida también justifica el uso de ozono, ya que favorece la formación de tejido de granulación, acelerando el cierre de la herida (Alvares, 2017).

Las bajas dosis de ozono promueven la acumulación de ozónidos en las membranas de las células fagocíticas (monocitos y macrófagos). Éstos estimulan la síntesis de diversas citoquinas, las cuales contribuyen a la activación de sistemas de defensa no específicos (generación de péptidos de fase aguda) y activan la inmunidad celular y humoral. Las dosis altas de ozono pueden agravar el efecto de la peroxidación lipídica en la membrana celular con la acumulación de tóxicos y productos de la peroxidación que inhiben la síntesis de citoquinas con lo cual se elimina la activación de linfocitos T (Avalos, 2013).

El ozono aumenta el aporte de oxígeno tisular ya que participa en la glicolisis a nivel de la glucosa-6 fosfato, en los eritrocitos para producir ATP que, a su vez, genera aumento del 2,3 glicerol difosfato que al interactuar con la oxihemoglobina favorece una desviación a la derecha de la curva de oxihemoglobina, lo que permite el transporte y liberación de oxígeno hacia los tejidos y órganos (Calunga y León, 2012). Además, promueve la carboxilación oxidativa del piruvato, así mismo, activa el ciclo de Krebs y estimula la producción de Adenosín Trifosfato (ATP). Provoca una reducción significativa de Nicotamina Adenina Dinucleótido (NADH) y ayuda a oxidar al citocromo (Avalos, 2013).

La ozonoterapia tiene un efecto antiinflamatorio ya que neutraliza los mediadores neuroquímicos de dolor y facilita el metabolismo y eliminación de histaminas y quininas. Además, funciona como regenerador al promover la reparación de varios tejidos siendo de gran utilidad en heridas de difícil cicatrización (Salazar, 2014).

La administración de ozono permite la pronta y rápida recuperación en el proceso de cicatrización de heridas difíciles de tratar con medicamentos convencionales (Colin, 2016). La acción del ozono ha influido gradualmente en la capacidad de reparar el endotelio de los vasos sanguíneos (Schwartz, 2012).

Capítulo V. Reporte del uso de la ozonoterapia en pequeñas especies

La ozonoterapia ha tenido un alto impacto en los últimos años, por su fácil utilización y su amplia variación de resultados favorables, la hace una de las mejores terapias no convencionales, en Medicina Veterinaria se ha empezado a implementar para diversos padecimientos, con el mínimo riesgo en la salud de los pacientes, se han realizado estudios que comprueban su eficacia, algunos de los cuales se mencionan a continuación.

Dentro de los reportes más actuales sobre el uso de la ozonoterapia aplicada en pequeñas especies se describe el estudio realizado por Kosachenco *et al.* (2018), en la Universidad Luterana de Brasil, donde habla principalmente sobre el efecto terapéutico de la ozonoterapia en la cicatrización de heridas en perros.

Se describe el caso de cuatro pacientes, los cuales presentaban heridas causadas por politraumatismos y se decide implementar ozonoterapia para su resolución.

El primer caso descrito, se trató de un canino, mestizo, con una herida contaminada de aproximadamente 10 cm de diámetro con miasis en la parte dorsal del cráneo y herida lacerada contaminada en la parte lateral derecha del tórax, con extensión aproximada de 15 cm de largo y 5 cm de ancho (Figura 20).

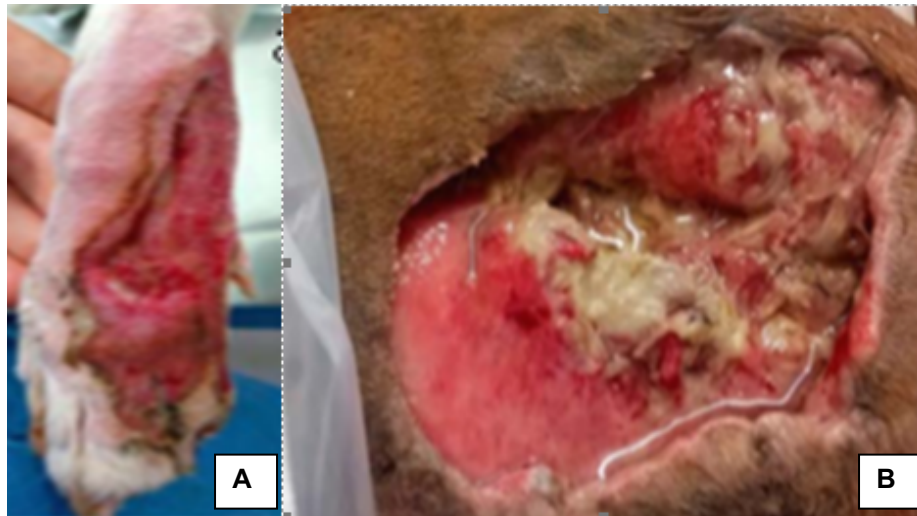


(Kosancheco *et al.*, 2018).

Figura 20. Paciente 1, con heridas en cráneo y región torácica derecha después de removidas larvas de miasis.

El segundo caso se trató de un paciente con una herida lacerada, con avulsión parcial y abrasión del metacarpo y dígitos del miembro torácico derecho con exposición del tercer hueso metacarpiano (Figura 21 A).

En el tercer caso se presenta una paciente con una herida infectada y necrosis, de aproximadamente 20 cm por 10 cm de extensión, ubicada en el músculo transverso abdominal, en el flanco izquierdo (Figura 21 B).



(Kosancheo *et al.*, 2018).

Figura 21. Paciente 2 y 3. A. Herida por erosión en metacarpos y dígitos derechos; B. Herida infectada en flanco izquierdo.

El cuarto paciente, se trató de un canino atropellado con herida lacerada extensa con gran daño de tejidos, exposición y pérdida parcial de los huesos tarso-tibial, tercer y cuarto metatarsianos y dígitos correspondientes del miembro pélvico derecho; herida por erosión en dorso (Figura 22).



(Kosancheo *et al.*, 2018).

Figura 22. Paciente 4. Con herida por erosión en tarso, metatarso y dígitos del miembro pélvico derecho. En región dorsal y lumbar.

En los cuatro pacientes la ozonoterapia sistémica se mantuvo por seis semanas. Para obtener el ozono, se utilizó un generador Ozone & Life 1.5 RM® que producía el ozono a partir de oxígeno médico, con un sistema de control interno de la concentración del gas, según lo recomendado por el ISCO3 (International Scientific Committee of Ozone Therapy). La insuflación rectal de la mezcla de O₂/O₃ (RIO₃) empezó al segundo día de hospitalización con concentración de 18 µg/mL y volumen de 2 mL/kg de peso, aplicada una vez por semana. En los pacientes 1 y 2, además de la RIO₃, se aplicó la autohemoterapia menor ozonizada (AHTm) con aplicación intramuscular de una mezcla de 2 mL de sangre con ozono una vez por semana, con una concentración de O₃ de 25 µg/mL a las dos primeras inyecciones y 30 µg/mL en las otras cuatro aplicaciones.

Para la terapia local se trataron los animales con la mezcla O₂/O₃ en los casos 1 y 2, se utilizaron inyecciones intra y peri lesionales en concentración de 40 µg/mL a la primera aplicación y 10 µg/mL a las siguientes, dos veces a la semana hasta la reducción de cerca de 50% de la extensión de las heridas así como hasta la cobertura del tejido óseo por tejido de granulación. Se utilizó el volumen medio de 10 mL en cada aplicación, el cual fue distribuido por las heridas y sus alrededores.

En los pacientes 3 y 4 (Figura 23) la aplicación tópica del ozono se realizó mediante el uso de bolsas plásticas a una concentración de 40 µg/mL durante 20 min cada 3 días hasta que se constatará la descontaminación de las heridas, y con 20 µg/mL una vez por semana hasta la disminución de las lesiones en un 50% de su extensión y/o cobertura del tejido óseo expuesto por tejido de granulación.



(Kosancheco *et al.*, 2018).

Figura 23. Ozonoterapia tópica con bolsa plástica en el paciente 4. Kosancheco *et al.* (2018), describieron y compartieron información sobre la evolución de los cuatro pacientes para constatar el tiempo de cicatrización y el área de reducción del tamaño de las heridas anteriormente descritas (Cuadro 2). Posteriormente se realizan evaluaciones de cada paciente en distintos tiempos después de la implementación de la ozonoterapia, para así evidenciar la resolución de las lesiones (Figuras 24, 25, 26 y 27).

Cuadro 2. Evolución cicatrizal de las heridas tratadas con ozonoterapia.

Paciente	Descontaminación de la herida (días)	Inicio de granulación (días)	Tiempo de migración epitelial de bordes (días)	40%-50% de reducción del área de la herida (días)	Cicatrización total (días)
1	2	2	2	30	60
2	2	5	6	15	48
3	7	7	7	28	60
4	3	6	8	30	60

(Kosancheco *et al.*, 2018).



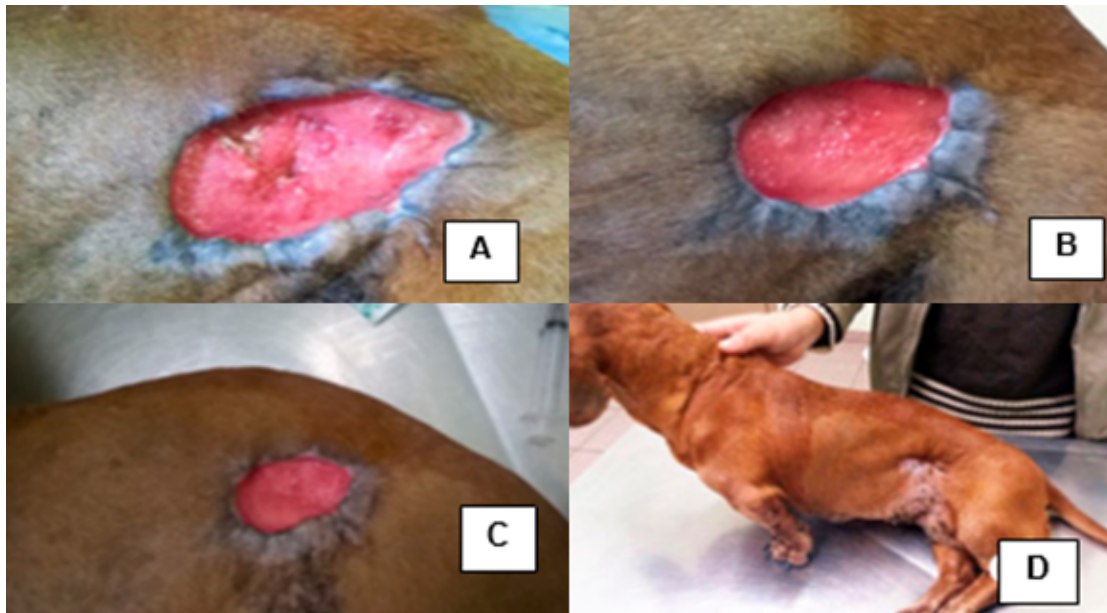
(Kosancheco *et al.*, 2018).

Figura 24. Paciente 1. Con 50% de reducción de las heridas a los 30 días de la terapia.



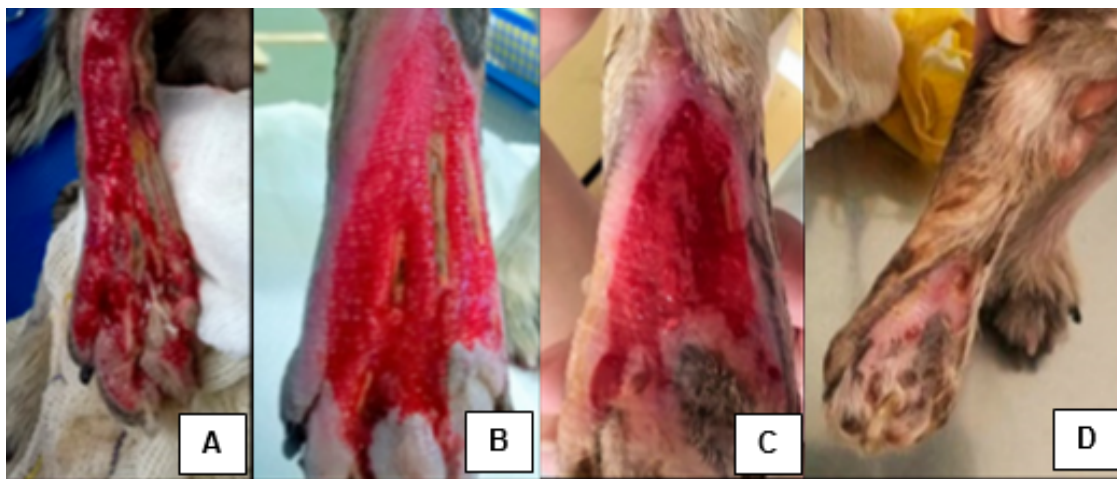
(Kosancheco *et al.*, 2018).

Figura 25. Paciente 2. A. Herida a los 5 días y B. A los 15 días de terapia.



(Kosancheo *et al.*, 2018).

Figura 26. Evolución de la herida del paciente 3. A. A los 10 días; B. 28 días; C. 40 días, y D. 60 días de tratamiento.



(Kosancheo *et al.*, 2018).

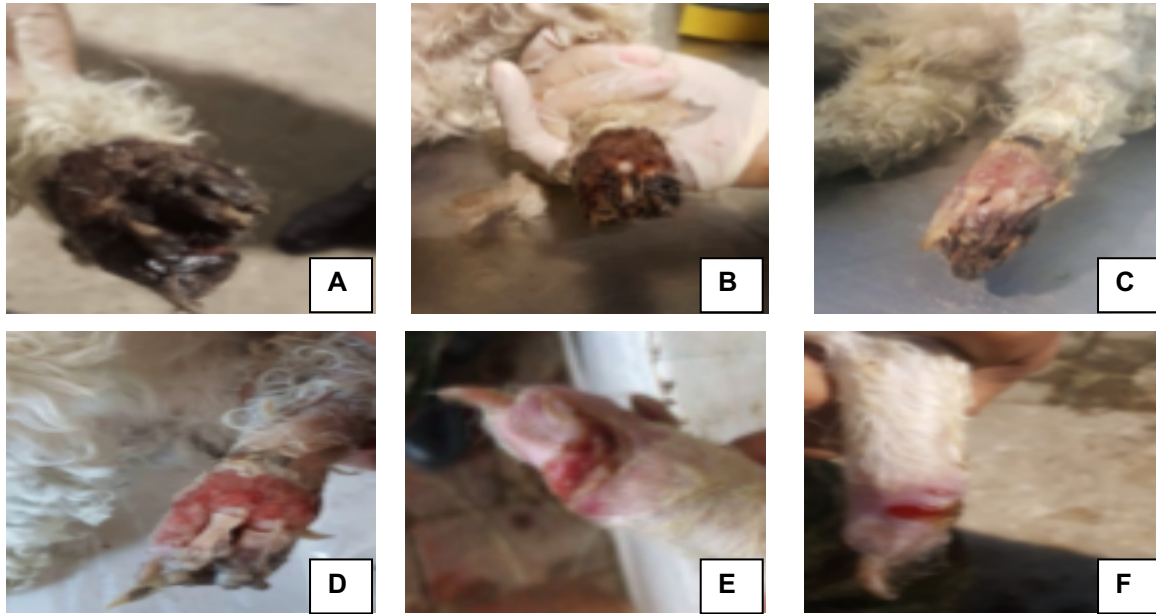
Figura 27. Evolución de la herida del miembro del paciente 4. A los (A) 6 días, (B) 20 días, (C) 40 días y (D) 60 días del tratamiento.

En otro estudio realizado por Mateus (2020), en Bogotá, Colombia al utilizar y valorar el efecto de la ozonoterapia en herida canina, describe la resolución de un caso mediante la utilización del ozono en un paciente canino French Poodle con una edad aproximada de 9 meses, que presentó una herida traumática necrosante en las falanges del miembro posterior izquierdo, para lo cual decidió utilizar tratamiento local tópico para observar la efectividad directa sobre el tejido en descomposición. Utilizó un generador de ozono de la marca Carbar's®, modelo VET OZONO 100 portátil, y aceite ozonizado de 800 IP -Índice de peróxidos- expresado en Mmol-Eq O₂/kg; agua destilada ozonizada a un volumen de 750 mL en un recipiente de 1.3 kg/m³ a concentraciones de 17,5 µg/mL, realizaron vendajes con gasas estériles humedecidas con aceite ozonizado, venda Cobán, espadrapo y collar isabelino; con evolución favorable del paciente al utilizar aceite ozonizado a diferente concentración de índice de peroxidación durante un lapso de 30 días (Cuadro 3 y Figura 28).

Cuadro 3. Evolución de la herida en el transcurso de las sesiones.

Tiempo transcurrido	Concentracion µg/mL	Hallazgo
Día 1	17.5 µg/mL Aceite ozonizado 800 Mmol-Eq O ₂ /kg	Diferenciacion de tejidos.
Día 7	17.5 µg/mL Aceite ozonizado 800 Mmol-Eq O ₂ /kg	Se amputan falanges medias de los huesos metacarpianos III, IV y V.
Día 9	12.5 µg/mL Aceite ozonizado 800 Mmol-Eq O ₂ /kg	Granulación, sano, debridacion de tejido desvitalizado.
Día 13	7.5 µg/mL Aceite ozonizado 80 Mmol-Eq O ₂ /kg	Remodelación de tejido de granulación y epitelización.
Día 15	3.7 µg/mL Aceite ozonizado 80 Mmol-Eq O ₂ /kg	Mayor epitelización, con disminución del tamaño de la herida.
Día 20	3.7 µg/mL Aceite ozonizado 80 Mmol-Eq O ₂ /kg	2.8 c de la herida epitelizada.
Día 28	3.7 µg/mL Aceite ozonizado 80 Mmol-Eq O ₂ /kg	3.7 c de la herida epitelizada
Día 30	1.2 µg/mL Aceite ozonizado 80 Mmol-Eq O ₂ /kg	4 c de la herida epitelizada, dado de alta.

(Mateus, 2020).



(Mateus, 2020).

Figura 28. Evolución de la lesión. A: tiempo 0; B: tiempo 0 después de la terapia de ozono; C: del día 9 al día 13 (sesión 3 y 4); D: 20 días después de la terapia de ozono; E: 28 días (sesión 7); F: 30 días después de la terapia con ozono.

El uso de la ozonoterapia contribuye para la recuperación de pacientes con lesiones traumáticas graves con politraumatismos, sobre todo en la analgesia y el efecto antiinflamatorio. Considerando los resultados de recuperación cicatrizal evidenciados por la velocidad y calidad del tejido de granulación por la rápida epitelización de las heridas y la recuperación de los indicadores hematológicos en los pacientes la ozonoterapia tópica y sistémica contribuyó al éxito del tratamiento. Por lo que la recuperación está asociada a las propiedades germicidas, la modulación del estrés oxidativo, incremento en la circulación sanguínea y aporte de oxígeno a los tejidos. Además, por ser una terapia que requiere poco aporte financiero, resultó de bajo costo para los propietarios de los pacientes (Mateus, 2020).

Adicionalmente, en el estudio realizado por Guerrero (2020), en la clínica veterinaria “La Pampa” de la Ciudad de Quito, Ecuador. Se describen dos casos de pacientes tratados con agua ozonizada que se describen a continuación.

El primer paciente: un macho de raza Bull Terrier Ingles de 4 años de edad con un peso de 20 kg, lo presentaron a consulta el día 27 de septiembre de 2019 por lesiones en la piel de aspecto redondo y alopecico. Al examen dermatológico se observaron lesiones eritematosas en varias regiones cutáneas, zonas alopecicas aisladas en cuello, cara y extremidades anteriores (Figura 29), se procedió a realizar raspado cutáneo, siendo positivo a la presencia de *Microsporum canis*. Se implementó un tratamiento a base de agua ozonizada, con una fase inicial que consistió en la realización de baños cada 3 días con exposición continua durante 15 minutos. La concentración utilizada fue de 300 µg de ozono en un litro de agua. El primer control se realizó dos semanas posteriores a la primera consulta.



(Guerrero, 2020).

Figura 29. Revisión inicial. A. Presencia de lesiones en la región dorsal- caudal, B. Extremidad anterior y C. Cuello.

Se refiere que el día 12 de octubre de 2019 se realizó el primer control después del tratamiento implementado con ozonoterapia, al examen dermatológico mostró mejoría de las lesiones anteriormente presentadas. Se decidió continuar con el mismo tratamiento, debido a la buena mejoría de las lesiones en el paciente (Guerrero, 2020) (Figura 30).



(Guerrero, 2020).

Figura 30. Primera revisión de control, dos semanas después de la primera consulta.

Para el día 28 de octubre de 2019 se realizó la tercera revisión del paciente, en donde se encontraron como hallazgos principales la reducción de tamaño y cantidad de lesiones, el tratamiento se redujo a una fase intermedia, es decir, baños cada 3 días con exposición continua de 10 minutos (Figura 31).

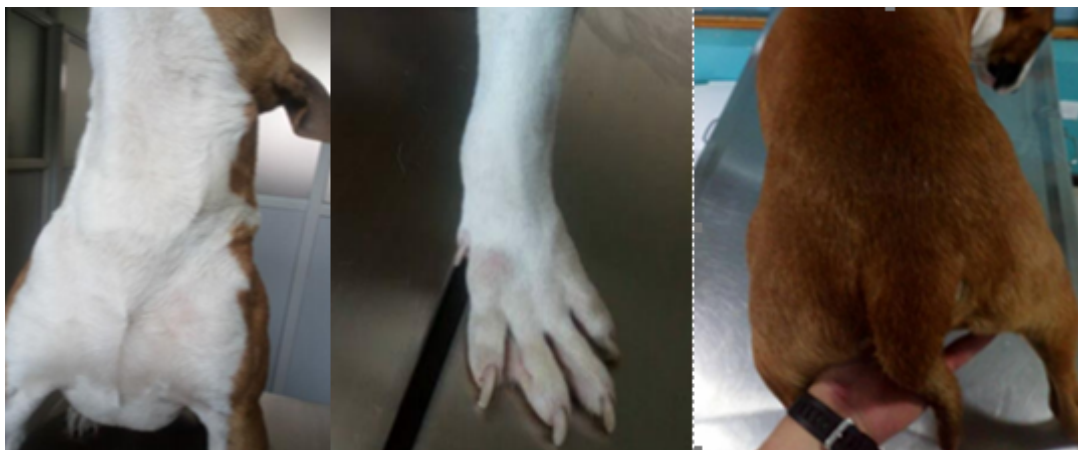


(Guerrero, 2020).

Figura 31. Tercera revisión del paciente. Mejoría notoria en cuello y región dorsal-caudal.

Un mes después de la primera revisión de control del paciente, se realizó la cuarta revisión, al examen dermatológico se encontró la eliminación de lesiones en un 70% con crecimiento de pelo en las zonas inicialmente alopécicas. Se inició el tratamiento de la fase final, con baños cada 5 días con exposición continua de 10 minutos.

El día 25 de noviembre de 2019 se decidió realizar un raspado cutáneo para evaluar la presencia de *Microsporum canis*, siendo negativo a la presencia de este patógeno, dando por finalizado el tratamiento (Guerrero, 2020) (Figura 32).



(Guerrero, 2020).

Figura 32. Recuperación total de las lesiones.

El segundo caso que se presentó en este mismo estudio fue una hembra de 1 año de edad, de raza mestiza, con un peso de 32 kg. Se presentó a consulta el día 8 de octubre de 2019, por secreción purulenta en el ojo derecho y heridas con costra en hocico, nariz y región periorcular. Al examen dermatológico se observaron zonas alopécicas eritematosas y costras en la región periorcular, nariz y hocico, secreción purulenta en el ojo derecho y alopecia en las partes distales de las cuatro extremidades, se procedió a realizar un raspado cutáneo de las zonas afectadas, con hallazgo de *Demódex canis* (Guerrero, 2020) (Figura 33).



(Guerrero, 2020).

Figura 33. Primera revisión de paciente. Secreción purulenta en ojo derecho y alopecia en extremidades.

Se decidió implementar un tratamiento de fase inicial de baños con agua ozonizada cada 3 días con exposición continua de 15 minutos.

Dos semanas después de su primera revisión se evaluaron las lesiones nuevamente, encontrando una mejoría: eliminación de costras y sin presencia de secreción purulenta del ojo derecho. La continuidad del tratamiento se siguió administrando en la fase inicial anteriormente descrita (Figura 34).



(Guerrero, 2020).

Figura 34. Segunda revisión. Con poca mejoría en las lesiones de la cara.

Para el día 5 de noviembre de 2019 se evaluó nuevamente a la paciente, al examen dermatológico hubo una reducción del tamaño y cantidad de lesiones, se

notó el crecimiento de pelo y se optó por reducir el tratamiento a una fase intermedia de baños cada 3 días con exposición continua de 10 minutos. Se continuó con el mismo tratamiento durante un mes. Se realizó una revisión el día 6 de diciembre de 2019, los hallazgos fueron de una mejoría notoria y eliminación del 80% de las lesiones con crecimiento del pelo, se decidió iniciar con el tratamiento en la fase final de baños cada 5 días con exposición continua de 10 minutos (Figura 35).



(Guerrero, 2020).

Figura 35. Mejoría notoria en el 80% de las lesiones.

La revisión final se realizó el día 20 de diciembre de 2019, la paciente no presento lesiones visibles, el crecimiento de pelo fue completo y se realizó un raspado cutáneo, sin hallar la presencia de *Demódex canis*, dando así, por finalizado su tratamiento (Figura 36).



(Guerrero, 2020).

Figura 36. Recuperación completa de las lesiones.

Como conclusiones de este estudio se refiere que la utilización del agua ozonizada contra problemas dermatológicos causados por hongos en caninos tuvo como resultado una recuperación más rápida, ya que, se observan mejoría en la piel desde la primera semana de tratamiento, disminuyendo la cantidad de lesiones y ayudando al crecimiento del pelo en las zonas afectadas. Además, se pudo determinar que la utilización del agua ozonizada como tratamiento contra *Demódex canis* dio buenos resultados, en cuanto a la eliminación de lesiones y recuperación del área afectada (Guerrero, 2020).

CONCLUSIONES

El principio del uso de la ozonoterapia es elevar el potencial oxidativo de la sangre y aumentar la capacidad de la hemoglobina para transportar el oxígeno e incrementar la concentración de oxígeno en el plasma.

En un proceso inflamatorio el ozono permite la entrada progresiva del oxígeno en la zona inflamada y la oxidación de mediadores que se forman en el área tisular dañada, y participa en la señal nociceptiva en el Sistema Nervioso Central eliminando el dolor agudo.

El ozono interviene al contacto contra bacterias, parásitos, hongos y virus; a través de la oxidación de lipoproteínas, proteínas y glicoproteínas, e interfiere directamente con los ciclos reproductivos virales.

El uso de concentraciones de acuerdo a su mecanismo de acción de 5 hasta 60 µg/mL tanto en aplicaciones locales o sistémicas ejerce efecto terapéutico con un amplio margen de seguridad; las vías de administración pueden utilizarse solas o en combinación, esto con la finalidad de ejercer un efecto sinérgico y favorecer la reparación del tejido dañado.

La vía sistémica de aplicación del ozono como indicación terapéutica es para enfermedades crónicas, enfermedades en donde hay un alto nivel de producción de radicales libres, enfermedades con deficiencia de oxígeno y enfermedades con alteraciones del sistema inmune.

La vía de administración tópica y local de la ozonoterapia constituye una técnica más común y usada en pequeñas especies, esto debido al factor riesgo y a la diversidad de afecciones dermatológicas que surgen para estas especies.

La ozonoterapia se ha posicionado como una de las terapias alternativas más utilizadas en los últimos años en Medicina Veterinaria, se destaca por la notable resolución en los casos clínicos descritos; además de tener un costo rentable y resultados favorables en menor tiempo.

IX. LITERATURA CITADA

- Acevedo A.J.M. (2017). Dermatología en Perros y Gatos, Ciudad de México, Academia Mexicana de Dermatología E Inmunología Veterinaria A. C.
- AEPROMO. (2014). Declaración Madrid, sobre la ozonoterapia. http://www.aepromo.org/declaracion_madrid/DeclaracionMadrid.pdf. (31 de agosto de 2020).
- Alvarado G.A.Y. (2013). Estudio retrospectivo de enfermedades de piel en caninos, diagnosticadas con histopatología en la clínica veterinaria Zoomedica de la ciudad de Tunja en el periodo del 2008 al 2012. Fundación Universitaria Juan de Castellanos. Tunja, Colombia.
- Alvares B.G., Taveira E.S., Márcia M.S., Oliveira M.P., Bruzadelli M.S., Díaz R.A. P., Neves S.G.E. (2017) *In vitro* evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 23: 1-7.
- Avalos C.C.P. (2013). Estudio prospectivo experimental de la ozonoterapia en el tratamiento de onicomicosis: Ozono gaseoso y aceite de girasol ozonizado (OLEOZON), una terapia combinada. Universidad Autónoma de Barcelona, España.
- AVEPA. (2013). Problemas dermatológicos “Evitemos caer en la rutina”. Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales. España.
- Azzetti R. (2013). Manejo quirúrgico de las heridas en equinos. Tesina de especialidad en Medicina Deportiva del equino. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. Argentina.
- Bernal R.M.R. (2014). Evaluación del efecto de la ozonoterapia en perros con problemas de dermatitis bacteriana en la ciudad Cuenca Provincia del Azuay. Tesis de licenciatura, Universidad Politécnica Salesiana, Cuenca, Ecuador.
- Briz L.M, Vázquez G.A. (2013). Autohemoterapia con ozono y su uso en la clínica equina. <http://www.equisan.com/images/pdf/ozonoterapia2.pdf>, (14 de noviembre de 2020).
- Buitrón A.B.L (2018). Comparación macroscópica de los efectos cicatrizantes del aceite de oliva extra virgen en relación al aceite ozonificado en el cierre primario de heridas postorquiectomía en la clínica veterinaria UDLA. Tesis de licenciatura. Facultad de Ciencias de la Salud. Ecuador.
- Cadena S.R.E. (2020). Evaluación de la ozonoterapia en gingivitis de caninos en la clínica veterinaria zoocat. Proyecto de investigación para obtener el título de Médico Veterinario Zootecnista. Latacunga, Ecuador.
- Calunga J.L., León R.L. (2012). Introducción a la ozonoterapia. Nivel básico de ozonoterapia. Centro de investigaciones del Ozono. La Habana. Cuba.
- Campo B.E. (2019). Ozonoterapia. Trabajo de grado. Universidad Complutense. Madrid, España.
- Castellanos I.G.C., Rodríguez T.G., Iregui C.C.A. (2005). Estructura histológica normal de la piel del perro. *Revista de Medicina Veterinaria*, 10:109-122.

- Castellanos R.D.K., González V.D., García B.L.J. (2014). Manejo de heridas. Asociación Mexicana de Cirugía General. *Cir Gen.* 3(2):112-120.
- Castrillón R.L.E., Palma R.A., Padilla D.C. (2008). La función inmunológica de la piel. *Dermatol Rev Mex*, 52 (5): 211-224.
- Colín G.A.N. (2016). Manual de uso de la ozonoterapia en Perros. Tesina de licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Autónoma del Estado de México. México.
- Cortés M.F. (2015). Manual de prácticas de clínica de perros y gatos. Facultad de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Tuxpan, Veracruz. México.
- Cruz A.J.M. (2008). Principios básicos del manejo de heridas. *Vet Zootec.* 2(1): 70-81.
- Dávila B.J.A. (2013). Pioderma canina. Monografía de grado. Torreón, Coahuila, México.
- Dellman D. (1993). *Histología Veterinaria*. 2ª ed. Acribia. Zaragoza, España.
- Díaz G.M.F. (2010). Usos y propiedades de los aceites vegetales ozonizados. La experiencia cubana. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 41: 1-12.
- Fierro A. (2015). Ozonoterapia en la medicina veterinaria. http://www.edifarm.com.ec/edifarm_quickvet/pdfs/articulos_tecnicos/OZONO_TERAPIA.pdf. (15 de diciembre de 2020)
- Fogel F., Manzuc P. (2009). Dermatología canina para la práctica clínica diaria (No. 619: 636.045). *Inter-Médica*.
- García L.J. (2014). Efectividad de la inyección eco guiada de peróxido de oxígeno (Ozono) en artropatías intervertebrales del equino. Tesis de maestría. Universidad de Buenos Aires en medicina deportiva del equino. Buenos Aires, Argentina.
- Gartner L., Hiatt L. (2002). *Texto Atlas de Histología*. México. McGraw-hill Interamericana. pp. 458-478.
- González E. (2011): Ozonoterapia en flebología. *International Journal of Ozone Therapy*. 12:43-60.
- Gómez N., Guida N. (2010). Enfermedades infecciosas de los caninos y felinos. *Intermedica*. Argentina.
- Guerrero V.M.G. (2020). Uso de agua ozonizada como único tratamiento en dos casos clínicos de pacientes caninos con micosis y sarna demodica en la clínica veterinaria "La Pampa". Trabajo de titulación. Facultad de ciencias de la Salud. Ecuador.
- Kosachenco B., Calliari C., Appel B., Mentz F., Malschitzky E. (2018). Efecto terapéutico de la Ozonoterapia en la cicatrización de heridas en perros: Reporte de casos. *Revista Española de Ozonoterapia*. 8 (1): 197-210.
- Lloyd H.D. (1999). Estructura, función y microflora de la piel en: *Manual de dermatología en pequeños animales*, Ediciones Harcourt, Barcelona, España.
- Harvey G.R. (2001). *Manual ilustrado de enfermedades de la piel en perros y gatos*. Editorial EDIMSA. Madrid, España.

- Hidalgo-Tallón F.J., Torres L.M. (2013). Ozonoterapia en medicina del dolor: revisión. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 20(6):291-300.
- Jiménez C.E. (2008). Curación avanzada de heridas. *Rev Colomb Cir* 23(3):146-155.
- Kozat S., Nur O.E. (2019). Has Ozone Therapy a Future in Veterinary Medicine?. *Journal of Animal Husbandry and Dairy Science*, 3: 25-34.
- Magalhaes F.N., Dotta L., Sasse A., Teixeira M.J., Fonoff E.T. (2012). Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*, 15: E115–E129.
- Manual de ozonoterapia para la aplicación en pequeños animales (MOAPA) (2016). Ozonoterapia una nueva alternativa, buscando el bienestar de nuestras mascotas. Universidad cooperativa de Colombia. Colombia.
- Mateus P.S.P. (2020). Efecto de la ozonoterapia y aceite ozonizado en herida traumática canina. *Ozone Therapy Global Journal*, 10:179-186.
- Menéndez S., González R., Ledea O., Hernández F., León O., Díaz F. (2008). Ozono, aspectos básicos y aplicaciones clínicas. Cenic, la Habana Cuba.
- Morales V.P.J. (2018). Estudio prospectivo descriptivo de dermatopatías en caninos tratados mediante la medicina biorreguladora de sistemas (MBrS) en el centro veterinario Juan Carlos Builes desde enero a junio de 2018. Tesis de licenciatura. Corporación Universitaria Lasallista. Caldas- Antioquia.
- Mundo Veterinario (2020). La piel. Dermatología. <https://www.facebook.com/114072913609335/posts/la-pieltomado-de-sustanciap/159298479086778/> (7 de mayo de 2021)
- Orsini J., Divers T. (2007). *Equine Emergencies*. Elsevier. España. pp. 189-219.
- Pérez O.J. (2014). Ozonoterapia en el cáncer. Oxígeno-Ozono Intraperitoneal www.oxigeno-ozonoterapia.com/index.php.tratamiento-del-cancer-con-ozono-Intraperitoneal. (13 de octubre de 2020).
- Quizhpilema P.D.M. (2017). Efecto de los aceites de oliva y soya ozonizados en la cicatrización de heridas postquirúrgicas en perros. Tesis de licenciatura. Universidad de Cuenca. Facultad de ciencias agropecuaria. Cuenca, Ecuador.
- Ramírez A.R., Dagnino U.B. (2006). Curación de heridas. Antiguos conceptos para aplicar y entender su manejo avanzado. *Cuad. Cir.* 20: 92-99.
- Reyes M.B. (2019). Remoción quirúrgica de tejido de granulación exuberante. Revisión de un caso. Tesina de licenciatura. Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Amecameca, Estado de México. México.
- Rodríguez A.F., Becerra P.J. (2017). Heridas. Hospital clínico Universitario de Málaga, España.
- Rodríguez J.M.V., Washington T.V.J., De La Cruz C.D.V.M., Navarrete S.G.A. (2019). Evaluación de ozonoterapia en dermatopatía generalizada en perros. *European Scientific Journal*, 15 (6):1857-1871.

- Salazar C.M.J. (2014). Determinación del tiempo de cicatrización de heridas quirúrgicas en Perros (*Canis lupus familiaris*) aplicando agua ozonificada en el Cantón San Miguel de Bolívar. Tesis de licenciatura. Facultad de Ciencias Agropecuarias Recursos Naturales del Ambiente. Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Guaranda. Ecuador.
- Sánchez U.I., Quesada G.A., Cedeño Q.M.L. (2010). Lesiones elementales en dermatología. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* LXVII (594) 345-348.
- Schwartz A., Martínez G. (2012). La ozonoterapia y su fundamentación científica. *Revista Española de Ozonoterapia*, 2(1):163-198.
- Seyam O., Smith N.L., Reid I., Gandhi J., Jiang W., Khan S.A. (2018). Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Med. Gas. Res.*, 8: 103-110.
- Smith N.L., Wilson A.L., Gandhi J., Vatsia S., Khan S.A. (2017). Ozone therapy: An overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med. Gas. Res.*, 7: 212–219.
- Sciorsci R.L., Lillo E., Occhiogrosso L., Rizzo A. (2020). Ozone therapy in veterinary medicine: A review. *Research in Veterinary Science*, 130: 240-246.
- Scott D., Miller W., Griffin C. (2001). *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*, 6a ed. W.B. Saunders, Philadelphia, U.S.A. p. 209.
- Teixeira L.R, Luna S.P.L., Taffarel M.O., Lima A.F.M., Souza N.R., Joaquim J.G.F., Freitas P.M.C. (2013). Comparison of intrarectal ozone, ozone administered in acupoints and meloxicam for postoperative analgesia in bitches undergo ovariohysterectomy. *Vet J.*, 197:794-799.
- Tizard I.R., Jones S.W. (2017). *The Microbiota Regulates Immunity and Immunologic Diseases in Dogs and Cats. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.*
- Trápala A.P., Moreno B.A., Hervás R.J., Chacón-M de Lara F., Guerrero R.M.J., Simón S.A. (2003). *Manual de dermatología.* Intervet. México.
- Valencia Y.J.N. (2018). Valoración clínica experimental del tiempo de cicatrización de heridas con la aplicación de gel de aceite ozonizado en diferentes concentraciones en cobayos. Tesis de licenciatura. Universidad Central del Ecuador. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Ecuador.
- Young B., Heath, J.W. (2004). *Histología funcional.* Editorial: Churchill Livingstone. 4ª ed. Madrid, España
- Yuste P. (2014). Infecciones quirúrgicas. <https://www.ucm.es/data/cont/docs/420-2014-03-20-07%20Infecciones%20quirurgicas.pdf> (1 de septiembre de 2020).
- Zamora R.Z.B. (2012). Efecto del pre condicionamiento oxidativo con ozono en la prevención del daño orgánico y muerte en modelos de sepsis peritoneal y choque endotóxico. Tesis de doctoral. Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana Cuba.
- Zeng J., Lu J. (2018). Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. *International immunopharmacology*, 56:235-241.