

## **Evaluación clínica del tratamiento con ozono en las hernias discales. Centro Oncológico Territorial Holguín. Año 2017**

Clinical evaluation of ozone treatment in herniated discs. Territorial Oncological Center, Holguín, 2017

Esp. René Ángel Borrego Díaz<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0002-7554-714X>

Esp. Karina González Sapsín<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0003-2235-7943>

Esp. Juan Carlos Pérez Mesa<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0001-8174-756>

Hospital Docente Universitario Vladimir I. Lenin. Holguín, Cuba

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [rborregohlg@infomed.sld.cu](mailto:rborregohlg@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

**Introducción:** el gran número de manifestaciones clínicas que causan las hernias discales y las limitaciones funcionales que producen nos motivó a la aplicación del tratamiento con ozono por los beneficios reportados con esta terapéutica.

**Objetivo:** determinar el efecto de la ozonoterapia sobre parámetros clínicos en el paciente portador de hernia discal en el Centro Oncológico territorial de Holguín, Cuba, en el año 2017.

**Métodos:** se realizó un estudio observacional, descriptivo de serie de casos que incluyó 137 pacientes atendidos en la consulta de ozonoterapia, con diagnóstico confirmado de hernia discal y que mantenían síntomas, a pesar de los diferentes tratamientos convencionales realizados. Se evaluaron los síntomas antes del tratamiento, al término del este y a los seis meses de culminado. Se les aplicó el tratamiento rectal o paravertebral.

**Resultados:** el dolor estuvo presente en el 94,16% de los pacientes, seguido de la parestesia en el 87,59%. Se logró una buena respuesta al terminar el tratamiento (86,13%) de los pacientes y estos resultados se mantuvieron a los seis meses en el 82,48%.

Los resultados obtenidos se consideran muy exitosos, si tenemos en cuenta que el grupo de pacientes tratados fueron aquellos sin respuestas a los tratamientos habituales.

**Conclusiones:** la evolución clínica de los pacientes portadores de hernia discal lumbar con ozonoterapia fue favorable. Durante el tratamiento no se observaron efectos indeseables de la terapia.

**Palabras clave:** hernia discal, ozonoterapia, dolor, parestesia.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** the large number of clinical manifestations that herniated discs cause, and the functional limitations they produce were the reasons for the implementation of the treatment with ozone, due to the benefits reported when using this therapy.

**Objective:** to determine the effect of ozone therapy on clinical parameters in the herniated disc patient at the Territorial Oncology Center of Holguín during year 2017.

**Methods:** an observational, descriptive case series study that included 137 patients attended in the ozone therapy consultation with confirmed diagnosis of herniated discs, and still showing symptoms, despite the different conventional treatments performed. Symptoms were assessed prior to treatment, at the end of treatment and six months after completion. They were given either rectal or paravertebral treatment.

**Results:** pain was present in 94.16% of patients, followed by paresthesia in 87.59%. A good response was achieved at the end of treatment in 86.13% of patients, and these results remained after six months in 82.48%. The results obtained are considered very successful, if we take into account that the group of patients treated was the one with no response to the usual treatments.

**Conclusions:** clinical evolution of patients with lumbar disc herniation, treated with ozone therapy, was favourable. No undesirable effects of the therapy were observed during the treatment.

**Keywords:** herniated disc, ozone therapy, pain, paresthesia.

Recibido: 04/03/2019.

Aprobado: 16/12/2019.

## Introducción

La ozonoterapia, modalidad terapéutica utilizada para la prevención, tratamiento y rehabilitación, es una terapia oxidativa que favorece la formación de sustancias prooxidantes y a la vez modula el estrés oxidativo, mediante la activación de los mecanismos antioxidantes endógenos.

Esta terapéutica tiene un amplio campo de aplicación, mucha aceptación social, y se aplica como tratamiento de elección en numerosas enfermedades y como terapia de apoyo en muchas otras, por su alta efectividad sobre cuadros clínicos de difícil pronóstico, junto con la ausencia de efectos secundarios de importancia.

Sus beneficios son los siguientes:

1.- Potente antioxidante: eliminador de los radicales libres, por lo que retarda los procesos de envejecimiento celular.

Se activan los mecanismos de defensa antioxidantes:

Glutación peroxidasa           eliminación de lipoperóxidos y  $H_2O_2$

Superóxido dismutasa        eliminación de radical superóxido

Catalasa                        eliminación de  $H_2O_2$

Producción de ATP

2.- Inmunomodulador: incremento en la proliferación y actividad de linfocitos y macrófagos, aumento de interleuquinas, citoquinas e inmunoglobulinas. Estimula los glóbulos blancos (linfocitos y monocitos) a que produzcan mediadores que aumentan las defensas del organismo ante agresiones externas, como las infecciones y la detección de células mutantes o degeneradas que pueden producir dolencias como el cáncer o enfermedades autoinmunes.

3.- Activación del metabolismo del glóbulo rojo: así este transporta más oxígeno a las células y mejora la función celular y la circulación en general.

4.- Germicida: elimina hongos, bacterias y virus.

5.- Acción antiinflamatoria mediante la actuación de enzimas antioxidantes que actuarían sobre los radicales peróxidos responsables de los mediadores de la inflamación, aumenta el catabolismo de la histamina y de la serotonina, disminuye la síntesis de prostaglandinas [PGE1, PGE2], aumenta la producción de IL4, IL10, IL11, leucotrienos [B5], PGE3 y disminuye las citoquinas pro inflamatorias [IL1, FNT].

6.- Acción analgésica, porque estimula los interferones.

7.- Acción vascular por aumento de la permeabilidad del eritrocito, activación de la neogénesis vascular.

En la última década las hernias discales se han convertido en un trastorno frecuente y causa de gran invalidez en la población laboral entre 20 y 50 años, por lo cual constituye un importante problema de salud.<sup>(1)</sup>

La hernia discal, como concepto, es la lesión del disco intervertebral que al prolapsarse a través del anillo fibroso produce protrusión del núcleo pulposo, y da lugar a un cuadro neurológico compresivo de las raíces nerviosas (síndrome compresivo radicular), caracterizado por dolor y trastornos de la sensibilidad generalmente. De acuerdo con la patogenia, la hernia discal es de etiología fundamentalmente traumática (microtraumas repetitivos por esfuerzos excesivos de la columna vertebral), aunque también se plantean que existen causas metabólicas y anomalías congénitas que originan hernia discal.<sup>(2)</sup>

Desde el punto de vista anatomofisiológico, el disco intervertebral está compuesto por el anillo fibroso (compuesto por fibras colágenas concéntricas), que tiene la función de soportar las tensiones, y el núcleo pulposo (compuesto por proteoglicanos fundamentalmente), el cual tiene la función de resistir y distribuir la fuerza.

Las agresiones sobre la columna producen desgarramiento del anillo fibroso con fragmentación, deshidratación y herniación del núcleo pulposo. Existen esquemas de procedimientos para este trastorno patológico; está el tratamiento conservador, el cual consiste en el reposo del paciente, el uso de analgésicos y relajantes musculares, los bloqueos y la fisioterapia; también está el quirúrgico, en el cual se destaca la disectomía percutánea y la quimionucleosis, dos técnicas que entran en la cirugía cerrada, y dentro de la cirugía abierta está la laminectomía, la foraminectomía, la microcirugía (disectomía), entre otras.<sup>(3)</sup>

A pesar de los avances en el manejo terapéutico de la hernia discal lumbar, muchas veces el paciente no responde ni a la terapia conservadora ni al tratamiento quirúrgico, sobre todo en este último aparecen complicaciones como el síndrome doloroso posquirúrgico.<sup>(4,5,6)</sup>

En la actualidad es necesaria la búsqueda de alternativas terapéuticas que ayuden a mejorar la calidad de vida de estos pacientes. El tratamiento con ozono podría ser una herramienta capaz de mejorar la calidad de vida del paciente con hernia discal, por lo que el objetivo de este trabajo fue determinar, en el Centro Oncológico territorial de Holguín, Cuba, el efecto de la ozonoterapia sobre parámetros clínicos en el paciente portador de esa dolencia.

## **Metodos**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo de serie de casos cuyo universo estuvo constituido por 137 pacientes de ambos sexos, con diagnóstico confirmado de hernia discal, que presentaban dolor acompañado de al menos un signo de tensión radicular y de nivel y lateralidad, coincidente con resonancia magnética nuclear, que puede estar acompañado de déficit sensitivo y/o alteración de ROT, sin signos de gravedad orgánica (fiebre, pérdida de peso), y con fracaso del tratamiento conservador (disminución de actividad, tratamiento farmacológico y rehabilitador durante al menos tres meses), que dieron su consentimiento a participar en la investigación.

Los pacientes a los que se aplicó el ozono por la vía rectal recibieron un ciclo de 20 sesiones (una sesión diaria) a la dosis diaria de 10 a 14 mg, obtenida en un equipo Ozomed, fabricado en el Centro de Investigaciones del Ozono. La vía intramuscular profunda, la musculatura paravertebral, se aplicó a razón de dos veces por semana, a una dosis de 0,2 a 0,3 mg en cada ocasión, en dependencia de la localización de la lesión.<sup>(7,8,9, 10)</sup>

Para la evaluación del dolor antes del tratamiento se utilizó la escala análoga visual del dolor que otorga una puntuación (0 a 10), según su intensidad y para conocer los resultados se aplica la misma escala en todas las evaluaciones posteriores, concluido el tratamiento a los seis meses. Se considera el dolor como síntoma fundamental para definir la evaluación final del tratamiento.<sup>(11)</sup> Las alteraciones sensoriales se evaluaron clínicamente con el examen neurológico de las áreas cutáneas afectadas antes y después del tratamiento.

Para evaluar los reflejos se utilizó la escala de reflectividad con la evaluación de los reflejos osteotendinosos antes del tratamiento y después. Esta escala consta de 5 grados, grado 0 representa reflejos normales, el grado 1, hiperreflexia, grado 2, hiperreflexia que desplaza la articulación, el grado 3, hiperreflexia con aumento del área reflexógena y respuesta policinética y el grado 4 significa hiperreflexia con aumento del área reflexógena, acompañándose de reflejos patológicos como Babinsky, y clonos.<sup>(12, 13)</sup>

Como medida para los trastornos motores tuvimos presente la presencia o no de alteraciones en estos.<sup>(14)</sup>

La respuesta al tratamiento con ozono propuesto en este estudio se evaluó por la siguiente escala con el examen realizado al término del tratamiento y la reevaluación a los seis meses:<sup>(15)</sup>

Excelente: paciente asintomático al término del tratamiento.

Buenos: paciente sin dolor, pero que mantiene alguna otra sintomatología.

Regulares: si el dolor disminuyó 3 o más puntos en la escala analógica del dolor, pero no llegó a 0, y puede o no mantener alguna otra sintomatología.

Malos: si el dolor permanece igual o hay un incremento de este en la escala analógica independientemente de que exista o no alguna otra sintomatología.

En el diseño de la investigación se previeron medidas para controlar la calidad de los resultados y facilitar el análisis de los datos obtenidos. Entre ellas señalamos:

- Cada paciente incluido en el estudio fue evaluado clínicamente por el mismo especialista antes del tratamiento.
- Los estudios se realizaron siempre por una misma persona para cada especialidad.
- La evaluación post tratamiento se realizó por un grupo de expertos que examinaron a los pacientes al término del tratamiento, y los seis meses de terminado el tratamiento.
- A todos los pacientes se les aplicó un documento diseñado al respecto para evaluación de los síntomas y su remisión o no.

Terminada la etapa de control, se revisaron los modelos de recopilación de datos con la finalidad de detectar errores u omisiones y determinar si las mismas cumplían con los objetivos propuestos; se construyeron tablas que facilitaron el análisis y la interpretación de los resultados. Se utilizaron medidas de resumen para variables cualitativas frecuencias absolutos, por cientos, medidas de tendencia central como la media aritmética y de dispersión absoluta como la desviación estándar y relativa como el coeficiente de variación. El texto se procesó en el programa Microsoft Word y se confeccionó una base de datos en Excel; ambos del paquete Office 2010, en un micro computador portátil Marca Asus, con Sistema operativo Windows 2010.

## **Resultados**

La evolución de la escala análoga visual, durante las primeras sesiones de tratamiento tuvo un comportamiento con tendencia al decremento del dolor. De los 137 pacientes en estudio 46 (31,33%) refirieron dolor entre 7 y 9 de la escala, y 43 (31,39%) de 4 a 6; entre 4 y 9 refirió dolor (64,97%), mientras 11(8,02%), el máximo dolor, en tanto 8 no presentaron dolor.

La media del dolor referido fue de 5,39 puntos, con una desviación estándar de 2,89 puntos. Después del tratamiento, se encontró que no tenían dolor 56 y entre 1 a 3 en la escala habían 77 pacientes; un paciente mantuvo dolor máximo en la escala, como se muestra en la tabla I, la media del puntaje del dolor disminuyó a 1,08 puntos, con desviación estándar de 1,29 respecto a los resultados obtenidos antes de iniciar el tratamiento. El coeficiente de variación fue de 1,87 antes del tratamiento y de 0,89 al terminar, lo que demuestra menor variabilidad.

**Tabla I.** Comportamiento del dolor antes del tratamiento y después

Dolor	Antes del tratamiento		Después del tratamiento	
	n	%	n	%
0 (ausencia del dolor)	8	5,84	56	40,88
1 a 3	29	21,17	77	56,20
4 a 6	43	31,39	3	2,19
7 a 9	46	33,58	0	0
10 (máximo dolor)	11	8,02	1	0,73
Total	137	100	137	100

Fuente: Encuesta.

Las alteraciones de los reflejos del total de pacientes en estudio antes del tratamiento la mayor frecuencia absoluta estaba en grado 0, con 111 pacientes y 24 grado 1, 98,5%, mientras al terminar la ozonoterapia el 99,27% se encontraron en grado 0, como se muestra en la (tabla II).

**Tabla II.** Evaluación de los reflejos osteotendinosos

Reflejos osteotendinosos	Antes del tratamiento		Después del tratamiento	
	n	%	n	%
Grado 0	111	81,02	136	99,27
Grado 1	24	17,52	1	0,73
Grado 2	2	1,46	0	0
Grado 3	0	0	0	0
Grado 4	0	0	0	0
Total	137	100	137	100

Fuente: Examen Físico.

Al examinar los trastornos motores, limitación de los movimientos, casi la totalidad de los pacientes participantes en la investigación los presentaban el 99,27%, mientras al terminar la ozonoterapia la totalidad no mostraban limitaciones a los movimientos, como se muestra en la (tabla III).

**Tabla III.** Trastornos motores

Síntomas limitación de los movimientos	Antes del tratamiento		Después del tratamiento	
	n	%	n	%
Con limitación	136	99,27	0	0
Sin limitación	1	0,7	137	100
Total	137	100	137	100

Fuente: Examen Físico.

La parestesia presente en los pacientes tuvo repercusión importante, pues el 87,59% iniciaron el tratamiento con alguna alteración sensitiva; sin embargo, al ser evaluado luego del tratamiento, esta alteración solo estuvo presente en un paciente, lo que nos confirma el efecto regenerador y antiinflamatorio de l tratamiento.

La vía de aplicación del tratamiento que más se utilizó fue la paravertebral, pues es la de más fácil aplicación en la actualidad; los resultados del estudio son importantes, si tenemos en cuenta que, concluida la ozonoterapia, la mayor cantidad de pacientes planteó tener resultados buenos 118 (86,13%), 7 los evaluaron de excelente. El 91,24% consideró que el resultado del tratamiento había sido favorable, teniendo en cuenta estas dos categorías, mientras 1 paciente consideró que el procedimiento no tuvo resultados positivos, como se muestra en la (tabla IV).

**Tabla IV.** Resultados del tratamiento con ozono

Resultados	fa	%
Excelentes	7	5,11
Buenos	118	86,13
Regulares	11	8,03
Malos	1	0,73
Total	137	100

Fuente: Examen Físico.

## Discusión

Estos resultados muestran que la ozonoterapia por vía intramuscular, al nivel de la musculatura paravertebral, ofrece un mejoramiento en la calidad de vida de pacientes portadores de hernia discal lumbar, mediante el efecto sobre parámetros clínicos. Mejores resultados se describen en la literatura, incluso comparado por algunos autores con la vía intradiscal.

Los resultados concuerdan con lo reportado por la literatura acerca de los beneficios de la ozonoterapia en diferentes trastornos patológicos en humanos y modelos experimentales. La disminución de la escala análoga visual del dolor, es producida en la hernia discal por la liberación de sustancias químicas mediadoras de los procesos inflamatorios, como la bradiquinina, el tromboxano A<sub>2</sub>, la sustancia P, interleuquinas, como IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , y algunas prostaglandinas, como la E<sub>2</sub> y la F<sub>2</sub>  $\alpha$ .

Se ha publicado el resultado del ozono sobre algunos mediadores de la inflamación, como por ejemplo su efecto de incremento de la prostaciclina, cuyo efecto es beneficioso, porque la prostaciclina es un potente antiagregante plaquetario y un vasodilatador por excelencia, que contribuye de esta forma a la reducción del proceso inflamatorio.<sup>(16,17,18,19,20)</sup> También ha sido reflejado por otros autores los efectos inmunomoduladores de la ozonoterapia, que actúa sobre la modulación de citoquinas como el TNF $\alpha$ ; este efecto también pudiera participar en la reducción del proceso inflamatorio.

Es conocido el efecto de la administración del ozono como reductor de niveles sanguíneos y tisulares de tromboxano A2, que puede estar presente en esos pacientes, además de conocerse que en el conflicto disco-radicular hay enlentecimiento de sangre venosa y arterial, con muchas áreas de isquemia, las cuales contribuyen al cuadro doloroso de los pacientes.

Es conocido el efecto del ozono sobre las propiedades reológicas de la sangre, que disminuye la tendencia del eritrocito a formar pilas de monedas, que reduce la viscosidad sanguínea y aumenta los niveles de 2,3-disfosfoglicerol (2,3 DPG); de esta forma se incrementa la cantidad de oxígeno que va a la célula y se reducen, por tanto, las zonas hipóxicas,<sup>(21,22,23,24, 25)</sup> lo que también contribuye a la evolución del cuadro doloroso.

## Conclusiones

La evolución clínica de los pacientes portadores de hernia discal lumbar con ozonoterapia fue favorable. Durante el tratamiento no se observaron efectos indeseables de la terapia.

Realizar estudios imagenológicos que demuestren la resolución de la hernia discal lumbar, después del tratamiento con ozono.

## Referencias bibliográficas

1. Pérez Blanco VM, Causa Palma N, Pérez Blanco M, Pérez Abal G, Abal Peña G Resultados del tratamiento microquirúrgico de la hernia discal lumbar Multimed. 2016[citado 12/5/2018]; 20 (3) : 604-613.Disponible en: [www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=67019](http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=67019)
2. Mayo Clinic. Hernia de disco.Estados Unidos: Mayo Clinic;21/9/2018[citado 13/5/2018].Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/herniated-disk/diagnosis-treatment/drc-20354101>

3. Pérez Pérez RM, Linares Cánovas LP, Linares Cánovas LB, Laza Revolt JJ, Rodríguez Villalonga OL. Pacientes operados por hernia discal lumbar en el hospital "Abel Santamaría Cuadrado" . Rev Univer Méd. Pinareña.2018[citado 15/6/2018];14(2). Disponible en:

<http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/279>

4. Garmendia García F, Aget Rodríguez Y, Saquisili Reyes A, Gallo J, Nieves Marrueta S, Maquintoche JL. Aplicación del ozono interescalénico en la radiculopatía cervical por hernia discal. Rev Cubana Reumatol. 2019 [citado 2/6/2019];21(2).Disponible en:

<http://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/708>

5. Fessler RG, Isaacs RE, Rice Wyllie L. Lumbar Discectomy: Minimally Invasive Spine Surgery. Estados Unidos: Spine Universe;27/3/2018[citado 14/11/2018].Disponible en:

<https://www.spineuniverse.com/treatments/surgery/lumbar-discectomy-minimally-invasive-spine-surgery>

6. Marappan K, Jothi R, Paul Raj S. Microendoscopic discectomy (MED) for lumbar disc herniation: comparison of learning curve of the surgery and outcome with other established case studies. J Spine Surg.2018[citado 10/11/ 2018];4(3):630-637. Disponible en:

<http://jss.amegroups.com/article/viewFile/4207/pdf>

7. Lefohn AS. Tropospheric ozone assessment report: Global ozone metrics for climate change, human health, and crop/ecosystem research.2018[citado 10/11/2018]. Disponible en:

<https://www.elementascience.org/articles/10.1525/elementa.279/>

8. Martis EF. Ozone therapy: A clinical review – ResearchGate. J Nat Sc Biol Med .2011[citado 10 /11/2018]; 2(1):66-70 .Disponible en: <http://www.jnsbm.org/article.asp?issn=0976-9668;year=2011;volume=2;issue=1;spage=66;epage=70;aulast=Elvis>

9. Ceballos A. Fijación externa de los huesos. La Habana: Científico-Técnica; 1983

10. Deng L, Meng W, Li D, Qiu D, Wang S, Liu H. The effect of ozone on hypoxia, hemolysis and morphological change of blood from patients with aortic dissection (AD): a preliminary *in vitro* experiment of ozonated autohemotherapy for treating AD. *Am J Transl Res.* 2018 [citado 10/9/2018]; 10(6): 1829–1840. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6038082/>

11. Rupp M, Heiß C, Alt V . Septic Nonunion in the Left Femoral Shaft of a 22-Year-Old Asylum-Seeker. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 [citado 12/5/2018]; 115(4): 58. Disponible en:

<https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/195894/Clinical-Snapshot-Septic-onunion-in-the-Left-Femoral-Shaft-of-a-22-Year-Old-Asylum-Seeker>

12. Aaron RK, Racine JR, Voisinet A, Evangelista P, Dyke JP. Subchondral bone circulation in osteoarthritis of the human knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018 [citado 12/5/2018]; 26(7):940-944. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458418311452>

13. Kadar A, Sherman H, Glazer Y, Katz E, Steinberg EL. Predictors for nonunion, reoperation and infection after surgical fixation of patellar fracture. *J Orthop Sci.* 2015 [citado 12/5/2018]; 20(1):168-173. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0949265815301512>

14. Benítez Núñez PP, Gónzales Guerra Y, Regla Álvarez C, Tápanes Fernández T. Efecto del ozono retrodiscal e intradiscal según el tipo de disco. *Invest Medicoquir.* 2016 [citado 12/6/2019]; 8(1). Disponible en: <http://revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/337>

15. Turek S. *Ortopedia: principios y aplicaciones.* T.I. La Habana: Científico-Técnica; 1982

16. Alvarez R. *Tratado de cirugía ortopédica y traumatológica.* T-II. La Habana: Pueblo y Educación; 1985

17. Ruiz Santiago F, Filippiadis DK, Guzmán Álvarez L, Martínez Martínez A, Castellano MM. Intervencionismo en la columna. Radiología. 2016[citado 12/5/2018]; 58: 94-103. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rx.2015.10.005>

18. Rowen RJ. Ozone therapy as a primary and sole treatment for acute bacterial infection: case report. Med Gas Res. 2018 [citado 12/5/2018]; 8(3): 121–124. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6178636/>

19. Inal M. , Dokumacioglu A. , Zcelik E. O, Ucar O. The effects of ozone therapy and coenzyme Q(10) combination on oxidative stress markers in healthy subjects. Ir J Med Sci 2011[citado 12/5/2018]; 180(3):703-707. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11845-011-0675-7>

20. Wan XC, Woodruff PG. Biomarkers in Severe Asthma. Immunol Allergy Clin North Am. 2016 [citado 12/5/2018]; 36(3): 547–557. Disponible en: [https://www.immunology.theclinics.com/article/S0889-8561\(16\)30004-2/abstract](https://www.immunology.theclinics.com/article/S0889-8561(16)30004-2/abstract)

21. Benítez Núñez PP, González Guerra Y, Álvarez Monteagudo MCR. Valor diagnóstico de la discografía con ozono, en el dolor radicular provocado por hernias discales lumbares. Invest Medicoquir. 2014[citado 12/5/ 2018]; 6(1):36-46. Disponible en: <http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/261>

22. Rowen RJ. Ozone therapy in conjunction with oral antibiotics as a successful primary and sole treatment for chronic septic prosthetic joint: review and case report. Med Gas Res. 2018 [citado 12/5/2018]; 8(2): 67–71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6070838/>

23. Wang L, Chen Z, Liu Y, Du Y, Liu Y. Ozone oxidative postconditioning inhibits oxidative stress and apoptosis in renal ischemia and reperfusion injury through inhibition of MAPK signaling pathway. Drug Des Devel Ther. 2018[citado 14/12/2018]; 12: 1293–1301. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5968808/>

24. Hidalgo Tallon FJ, Torres LM. Ozonoterapia en medicina del dolor. Revision. Rev Soc Española Dolor. 2013[citado 15/11/2018]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462013000600003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462013000600003)

25. Timaná Ruiz R, Carrera Acosta L. Reporte de evidencias N°2. Ozonoterapia. Perú: Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación; 2018[citado 12/11/2018]. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/RE\\_ozonoterapia\\_Final.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/RE_ozonoterapia_Final.pdf)