

Ozonoterapia sistémica en pacientes diabéticos insulinodependientes con dolor neuropático

Systemic ozone therapy in insulin-dependent diabetic patients with
neuropathic pain

Yakelín Pérez Guirola^{1*} <http://orcid.org/0000000309082287>

Adrian Lombas Rojas¹ <http://orcid.org/0000-0002-2912-6227>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yakeperez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Con frecuencia, los pacientes diabéticos presentan dolor neuropático como complicación de su enfermedad.

Objetivo: Identificar las ventajas de la ozonoterapia sistémica en pacientes diabéticos insulinodependientes con dolor neuropático.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo en diabéticos insulinodependientes con dolor neuropático que acudieron a la Clínica del Dolor del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos

Ameijeiras” entre febrero de 2014 hasta enero de 2019. A todos se les cuantificó el dolor, la presencia de parestesias, la fuerza muscular, el reflejo aquiliano y la hemoglobina glicosilada. Se administraron 15 sesiones de ozono vía rectal y 6 de autohemoterapia mayor.

Se compararon los resultados de la primera sesión y en la última (8 semanas de tratamiento).

Resultados: El 45,3 % tenían 60 años o más, 59 % eran del sexo femenino y 89,3 % tenían 15 o más años de evolución de la diabetes. En la primera consulta la intensidad del dolor en 100 % osciló entre 7 y 10 de la escala numérica verbal y todos presentaron parestesias. En 59,3 % existió disminución de la fuerza muscular, 62 % presentó reflejo aquiliano disminuido y 88 % hemoglobina glicosilada mayor o igual a 12 %. Estos síntomas mejoraron a las ocho semanas.

Conclusiones: Las probadas propiedades analgésicas y antiinflamatorias del ozono lo convierten en la actualidad en una herramienta terapéutica de las más eficientes para el control del dolor crónico en pacientes diabéticos insulín dependientes.

Palabras clave: diabetes mellitus insulín dependiente; dolor neuropático; ozono-terapia.

ABSTRACT

Introduction: Frequently, diabetic patients present neuropathic pain as a complication of their disease.

Objective: To identify the advantages of systemic ozone therapy for insulin-dependent diabetic patients with neuropathic pain.

Methods: A descriptive study was carried out with insulin-dependent diabetic patients with neuropathic pain who attended the Pain Clinic of Hermanos Ameijeiras ClinicalSurgical Hospital between February 2014 until January 2019. All of them were quantified pain, the presence of paresthesias, muscle strength, ankle jerk reflex, and glycosylated hemoglobin. The patients received fifteen sessions of rectal ozone and six sessions of major self-hemotherapy. We compared the outcomes after the first session and after the last one (eight weeks).

Results: 45.3% were 60 years or older, 59% were female, and 89.3% had a natural history of diabetes of 15 years or more. In the first hospital visit, the intensity of 100% pain ranged

between 7 and 10 according to the verbal numeric scale, and all presented paresthesias. In 59.3%, there was a decrease in muscle strength, 62% had decreased ankle jerk reflex, and 88% had glycosylated hemoglobin higher than or equal to 12%. These symptoms improved at week eight.

Conclusions: The proven analgesic and anti-inflammatory properties of ozone make it currently a therapeutic tool among the most efficient for controlling chronic pain in insulin-independent diabetic patients.

Keywords: insulin-dependent diabetes mellitus; neuropathic pain; ozone therapy.

Recibido: 27/09/2019

Aprobado: 10/02/2020

Introducción

La diabetes mellitus (DM) no es una enfermedad única, sino un síndrome clínico caracterizado por la elevación inapropiada de la glucemia en ayunas y/o posprandial, con el desarrollo, a largo plazo, de cambios micro, macrovasculares y neuropáticos.^(1,2,3)

El dolor de origen neuropático es muy complejo. La variación en la presentación de los síntomas y la falta de estudios diagnósticos precisos, en muchos casos, inducen un mal tratamiento del paciente.^(4,5,6,7,8,9,10)

Algunos estudios clínicos,^(11,12,13,14,15) señalaron una amplia prevalencia de los diabéticos con dolor neuropático (DN) que oscila entre 10 y 80 %. Generalmente es aceptado que afecta la cuarta parte de los diabéticos tipo 1 y la tercera parte de los diabéticos tipo 2. Es decir, 40 % de los diabéticos tipo 1 y 17 % tipo 2.⁽¹²⁾

En la literatura consultada diferentes autores señalaron^(6,7,8,9) que del total de pacientes diabéticos tratados por dolor neuropático, muchos experimentaron mejoría con diversos tratamientos; pero hay un número considerable de ellos que permanecen discapacitados.

Stephen y otros,⁽⁷⁾ realizaron un meta-análisis sobre la efectividad y seguridad de la ozonoterapia en la que se incluyeron 12 estudios y 8000 pacientes. La media de las mejorías registradas fue similar a las descritas en las discectomías: 3,9 puntos sobre 10 en la escala visual analógica de dolor, 25,7 puntos en la capacidad funcional según el índice de Discapacidad de Oswestry (ODI) y 79,7 % de mejoría en los registros de la escala McNab modificada. El porcentaje de complicaciones fue de 0,064 %, por lo que el tratamiento se consideró seguro y eficaz.

Por su parte, el ozono es una molécula formada por tres átomos de oxígeno (O₃).⁽¹⁰⁾ El ozono es un gas de naturaleza inestable, color azul cielo, perceptible a concentraciones entre

98,16 µg/m³. Está compuesto por tres átomos de oxígeno (es una forma alotrópica de este). Posee una elevada velocidad de descomposición que oscila en el orden de 10⁵-10⁶ mol/s. El ozono es 1,6 veces más denso y 10 veces más soluble en agua (49,0 mL en 100 mL de agua a 0 °C) que el oxígeno. Aunque el ozono no es una molécula radical, es el tercer oxidante más potente después del flúor y el perisulfato. El ozono se produce por tres fuentes fundamentales de energía: electrólisis química, descargas eléctricas, y radiaciones de luz ultravioleta. El ozono es un gas inestable que no puede ni envasarse ni almacenarse.⁽¹¹⁾

Se entiende por ozonoterapia el uso de ozono médico como elemento terapéutico en aquellas enfermedades que cursan con hipoxia, inflamación y desbalance redox crónico cuya fisiopatología puede verse reconducida por las propiedades científicamente demostradas del ozono. (Revisión WFOT sobre Ozonoterapia Basada en Evidencias, 2016).⁽⁹⁾

La ozonoterapia consiste en la aplicación de una mezcla de oxígeno médico con ozono. La mezcla se debe producir *in situ* para cada aplicación y en ella nunca habrá más de 5 % de ozono.⁽¹⁰⁾

El uso clínico del ozono se ha extendido a diversas enfermedades en la medida que se fueron aclarando sus beneficios de acción, en particular sus posibilidades para activar mecanismos de defensa antioxidantes endógenos. Su empleo está indicado en diversas enfermedades ligadas al estrés oxidativo, de origen inflamatorio y degenerativo.⁽¹¹⁾

Las personas que padecen diabetes están en riesgo de padecer diversas complicaciones. La DM es una enfermedad en la que algunos sistemas además de la circulación, no funcionan adecuadamente. Uno de los principales problemas que los afecta es el compromiso circulatorio, por lo que el flujo sanguíneo a los tejidos se encuentra disminuido. El principal motivo del porqué sucede este fenómeno es porque la molécula del 2,3-difosfoglicerato se encuentra disminuida. En condiciones normales esta molécula estimula los glóbulos rojos para que liberen oxígeno que transportan a los tejidos. En su ausencia o si se encuentra disminuido este mecanismo, no se producirá con sus consiguientes consecuencias. Cuando se realizan terapias con ozono sucede que se mejoran las condiciones reológicas de la sangre, se estimula la producción del 2,3-difosfoglicerato lo que produce una mejoría en la circulación y oxigenación de los tejidos.⁽¹¹⁾

Existen estudios basados en pacientes con graves daños vasculares como consecuencia de la DM que han conseguido mejorar gracias a la acción del ozono.⁽⁶⁾ Estos mecanismos inducen sobreproducción de especies reactivas del oxígeno (EROs), como el anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y oxhidrilo (OH^{\bullet}), en oposición a una depleción de compuestos y enzimas antioxidantes.⁽¹¹⁾

El desequilibrio entre EROs y antioxidantes, particularmente de la relación glutatión reducido (GSH)/glutatión oxidado (GSSG), por lo general precede a la hipertensión del diabético.⁽¹²⁾

La ozonoterapia tiene un significado en la patogénesis de diferentes enfermedades. Sus mecanismos de acción están estrechamente ligados a la producción de cuatro especies

fundamentales, al reaccionar con los fosfolípidos de membrana: ozónidos, aldehídos, peróxidos, peróxido de hidrógeno (H₂O₂). Su interacción será con sustancias con dobles enlaces presentes en células, fluidos o tejidos.⁽¹²⁾

También interacciona con moléculas de ADN y restos cisteínicos de las proteínas. En cantidades adecuadas y controladas, estos derivados de la reacción del O₃ con los dobles enlaces celulares, ejercen diferentes funciones biológicas y terapéuticas. Actúan como segundos mensajeros, activan enzimas, como mediadores químicos y de respuesta inmune, entre otros.⁽¹²⁾ Cuando el ozono entra en contacto con los fluidos biológicos (sangre, plasma, linfa, suero fisiológico, orina) se disuelve en el agua presente en estos fluidos y reacciona en segundos.

Los antioxidantes hidrófilos y lipófilos presentes en esos líquidos orgánicos, agotan una cantidad considerable de la dosis de ozono administrada; pero si la concentración aplicada es la correcta, permite la formación de cantidades apropiadas de especies reactivas del oxígeno y producto de la lipoperoxidación (POL). La formación de EROs en el plasma es extremadamente rápida (menos de un minuto) y se acompaña de una disminución transitoria y pequeña, dependiente del ozono, de la capacidad antioxidante (que va del 5 al 25 %). Esta capacidad antioxidante recupera su normalidad entre 15 y 20 min. Pero ya el peróxido de hidrógeno y otros mediadores la han difundido al interior de las células activando distintas rutas metabólicas en eritrocitos, leucocitos y plaquetas y dan lugar a numerosos efectos biológicos.⁽¹²⁾

Es por esto que al analizar los diferentes mecanismos del cual se podrían beneficiar los pacientes diabéticos insulino dependiente con dolor neuropático, se decidió realizar el tratamiento con ozonoterapia sistémica para evaluar sus resultados. Constituye el objetivo de este artículo, identificar las ventajas del uso de ozonoterapia sistémica en pacientes diabéticos insulino dependientes con dolor neuropático.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo en pacientes diabéticos insulino dependientes con dolor neuropático que acudieron a la clínica del dolor del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" entre febrero de 2014 y enero de 2019.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico de diabetes mellitus insulino dependiente con cinco años o más de evolución y dolor neuropático. Estos ofrecieron su consentimiento informado por escrito para acceder a participar en el estudio. Dentro de los criterios de exclusión estuvieron los pacientes con cáncer conocido, afecciones del sistema nervioso central, embarazo e hipertiroidismo. La muestra quedó conformada por 300 pacientes.

A todos los pacientes en estudio se les realizó un interrogatorio exhaustivo. Se exploraron las características del dolor en: si es espontáneo, continuo, intermitente o evocado. Si tenían alodinia o hiperalgesia. Si padecían de parestesias. Si el dolor era punzante, quemante, en forma de pinchazos, perforante, frío, caliente. Si sentía hormigueo o entumecimiento.

Al examen físico se exploró si tenían analgesia, hipoalgesia o hiperalgesia al pinchazo. Si tenían hipoanalgesia o hipoestesia. Si es hipoestesia táctil, hipoestesia al frío, hipoalgesia, hiperalgesia puntiforme, hiperalgesia estática, al calor o al frío. Si padecía temblores, si eran continuos o intermitentes. Localización del DN. Se interrogó qué sentían al "cepillado suave de la piel", si existía déficit sensitivo: hipo/anestesia o hipo/analgesia y si lo fue evaluado en soportable o insoportable. Así se exploró la percepción del dolor, de las parestesias, la fuerza muscular y la presencia o no de reflejo aquiliano. Además, se les indicó hemoglobina glucosilada (HbA1C). Estas variables en la primera consulta, sirvieron de control.

Como variables de estudio se consideraron:

- Escala numérica verbal del dolor. Cualitativa nominal politómica. Según valor de la escala numérica verbal. Esta escala posee una graduación numérica para identificar los diferentes grados de dolor que experimenta el paciente con dolor neuropático. Este método analógico

es de tipo semicuantitativo. Su recomendación se basa en emplearlo como dato numérico del diagnóstico y la evolución sin relación con el nivel de intervención terapéutica según la graduación en porcentajes antes señalada. Se consignarán las siguientes categorías:

- Ausente (0)
- Leve (entre 1-3)
- Moderado (entre 4-6)
- Severo (mayor de 7-10).

– Parestesias. Cualitativa nominal dicotómica. Se describe como sensación de hormigueo o pinchazos, generalmente temporal, que suele presentarse en brazos, manos, piernas o pies. Se evaluó de forma dicotómica si apareció o no y su intensidad era severa, moderada y leve.

– Fuerza muscular. Cualitativa nominal dicotómica. Se determinó si estaba disminuida o conservada.

– Reflejo aquiliano. Cualitativa nominal dicotómica. Respuesta del tendón de Aquiles al explorar el reflejo del mismo nombre. Se determinó si estaba presente o ausente. Valor en números absolutos.

– Hemoglobina glicosilada (HbA1C). Cuantitativa continua. Se cuantificó el valor en cada consulta y si este era normal o no. Valor normal: $\leq 8 \%$

Para incluirlos en el estudio, se les explicó en que consistía su tratamiento y si, una vez sabiéndolo, estaban de acuerdo.

El tratamiento propuesto se basó en las recomendaciones de Baeza Nochi sobre Ozonoterapia Basada en Evidencias (Versión 1 oficial en Español del documento WFOT's). World Federation of Ozone Therapy. Madrid. 2015.⁽⁹⁾

El tratamiento consistió en combinar 20 sesiones de ozonoterapia rectal con 8 sesiones de autohemoterapia mayor. Se compararon los resultados al inicio del tratamiento y al finalizar (a las 8 semanas):

- *Ozonoterapia rectal.* Las cantidades de gas a administrar pueden oscilar entre 120 y 150 mL, a una concentración de ozono entre 15 y 40 $\mu\text{g}/\text{NmL}$. El número de sesiones puede oscilar entre 15 y 20. En los pacientes tratados se utilizaron 20 sesiones, una diaria, de lunes a viernes.
- *Autohemoterapia mayor.* Generalmente, las cantidades de sangre ozonizada a inyectar pueden fluctuar entre 50 y 100 mL, con una concentración de ozono que varía entre los 25 y los 30 $\mu\text{gr}/\text{mL}$. El número de sesiones puede oscilar entre 7 y 10. En los pacientes tratados se utilizaron 8 sesiones, una semanal.

Se creó una base de datos en Excel, en la que se recogieron los resultados en la primera y última sesión de tratamiento. Se recopilaron los valores medios de la percepción del dolor, parestesias, fuerza muscular, reflejo aquiliano. Además, de los resultados de la primera y la última HbA1C.

Para cumplimentar los objetivos propuestos, se analizaron las variables seleccionadas mediante el cálculo de medidas de resumen para variables cualitativas y cuantitativas (números absolutos y porcentajes (%), media y desviación estándar). Se empleó la prueba *t* de *students* para la comparación de medias y la prueba de los signos de *Wilconson* para comparar la evolución antes y después del tratamiento. En todos se trabajó para un nivel de confianza de 95 %, y un valor de $p < 0,05$.

El estudio se realizó de acuerdo con lo establecido en la declaración de *Helsinki*, modificada en 2013, sobre las investigaciones en seres humanos con fines terapéuticos. Los pacientes incluidos recibieron beneficios debido a los efectos del tratamiento con ozono y hemoautotransfusión mayor.

Se les informó que la entrada en el estudio era totalmente voluntaria y que de no aceptar tendrían todas las garantías de recibir una atención médica adecuada con los métodos convencionales de que se dispone, sin que esto afectara sus relaciones con el médico ni con la institución. Todos dieron su aprobación para formar parte de este.

Resultados

Del total de pacientes ($n = 300$), que cumplieron los criterios de selección y acudieron a la clínica del dolor en el período establecido, 45,3 % tenían 60 años o más. El 59 % fueron mujeres. Estas diferencias resultaron significativas. ($p = 0,0000$). Con relación al tiempo de evolución de la DM, 89,3 % tenía 15 años o más con diagnóstico de la enfermedad.

Entre los antecedentes patológicos personales predominó la dislipidemia (25,3 %), seguido de hipertensión arterial (22,7 %) y alcoholismo (14,3 %). La insuficiencia renal estuvo pobremente representada para solo un 2,3 %.

El 100 % de los pacientes tenían $EVA \geq 7$, y presentaban parestesias moderada a severas. En 59,3 % existió disminución de la fuerza muscular, 62 % presentó reflejo aquiliano ausente y 88 % presentaban hemoglobina glicosilada ≥ 12 % (Tabla 1).

Después de 8 semanas de tratamiento, 89,6 % de los pacientes tenían $EVA \leq 3$. Presentaron parestesias leves 97 %. En 51,36 % existió conservación de la fuerza muscular, 54,3 % presentó reflejo aquiliano ausente presente y 81 % presentaban hemoglobina glicosilada ≤ 8 % (Tabla 2).

Tabla 1 - Distribución de pacientes según inicio del tratamiento

| Variables | Primera sesión | |
|---------------------------------|----------------|-------|
| | Nº | % |
| EVA \geq 7 | 300 | 100 |
| Parestesias (moderada a severa) | 300 | 100 |
| Fuerza muscular disminuida | 178 | 59,33 |
| Reflejo aquiliano ausente | 186 | 62,00 |
| HbA1C \geq 12 % | 264 | 88,00 |

Tabla 2 - Distribución de pacientes según evolución al final del tratamiento

| Variables | Ultima sesión | |
|----------------------------|---------------|-------|
| | Nº | % |
| EVA \leq 3 | 269 | 89,67 |
| Parestesias leve | 291 | 97,00 |
| Fuerza muscular conservada | 92 | 51,68 |
| Reflejo aquiliano presente | 101 | 54,3 |
| HbA1C \leq 8 | 243 | 81,00 |

Discusión

La ozonoterapia se ha utilizado en Cuba desde hace varios años con resultados satisfactorios. Estos hacen que cada vez se recurra más a la ozonoterapia como complemento terapéutico para diferentes enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, incluido el dolor crónico del paciente diabético.⁽⁶⁾

En esta serie se reclutaron un número importante de pacientes. Según *Alvarado Güémez* y otros,⁽⁸⁾ en una revisión sistemática de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*IASP*, por sus siglas en inglés) después de considerar una serie de elementos, documentaron que en la población general, a nivel internacional, el dolor crónico presenta una prevalencia de 25 a 29 %. Estos autores, publicaron que en clínicas mexicanas del dolor, la población atendida con dolor crónico presentó una edad promedio de 58 años, cifra muy cercana a la media para

hombres y mujeres obtenida en el presente estudio (45,3 % tenían 60 años o más). Además, identificaron la mayor frecuencia de dolor crónico no oncológico en el adulto mayor.^(6,7,16,17,18)

En esta investigación fueron más frecuentes las mujeres (59 %) que los hombres, estas diferencias resultaron significativas ($p = 0,0000$), hecho que concuerda con los hallazgos de *Hidalgo-Tallón* y otros,⁽⁶⁾ *Stephen* y otros⁽⁷⁾ y *Alvarado Güémez*.⁽⁸⁾

Según *Hidalgo-Tallón* y otros,⁽⁶⁾ cuando se infiltra una mezcla de oxígeno/ozono, se administra un gas altamente oxidante, con una buena capacidad de difusión hística que reacciona con los líquidos intersticiales y producen peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidroxilo (OH^\cdot), además de otras especies reactivas del oxígeno (ERO), sean o no de naturaleza radical. Como respuesta, en el medio habrá un aumento de los sistemas antioxidantes, tales como la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidada (GSH-Px) y la catalasa (CAT).⁽⁶⁾

Diversos autores^(19,18,19,20,21,22,23,24,25) han descrito el efecto antiinflamatorio, analgésico, antiedema y descongestionante de la administración de O_2/O_3 .

Estos autores⁽⁶⁾ señalaron que *Riva-Sanseverino* y otros, estipularon que la oxidación de los receptores algogénicos inhibe la señal dolorosa y activan el sistema antinociceptivo. Estas propiedades favorecen un efecto relajante muscular, así como una mejoría de la movilidad en la zona tratada la cual puede observarse en la clínica y de la que se han beneficiado un número importante de pacientes, hecho que fue constatado en este estudio. Periféricamente el ozono es capaz de inactivar las enzimas proteolíticas. Al mismo tiempo, que estimula la proliferación de fibroblastos y condrocitos y favorece la regeneración cartilaginosa.

Su uso en determinadas enfermedades degenerativas (síndromes autoinmunes, artritis reumatoide, traumatismos, apoptosis neuronal, envejecimiento, entre otras), se ha generalizando cada vez más. Este efecto preconditionante que ejerce el ozono, es similar al que acontece con el preconditionamiento isquémico.⁽¹¹⁾

El hecho que el ozono a dosis controlada pueda ejercer un efecto antioxidante representa un recurso terapéutico de gran valor en el tratamiento de múltiples enfermedades que se manifiestan con un debilitamiento del sistema antioxidante endógeno.⁽¹¹⁾

La optimización de los sistemas oxidantes y antioxidantes del organismo es uno de los efectos biológicos fundamentales de la interacción sistémica de la ozonoterapia. Esta 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 lipídica y el sistema de defensa antioxidante. La hipótesis que un agente oxidante como el ozono pueda inducir un efecto antioxidante constituyó un gran reto para los investigadores sobre el tema.⁽¹¹⁾

Los indicadores de mejoría logrados en esta serie avalan la utilización de esta terapéutica para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes diabéticos insulino-dependientes.^(26,27,28,29,30,31)

Se concluye que las probadas propiedades analgésicas y antiinflamatorias del ozono, lo convierten en la actualidad en una herramienta terapéutica eficiente para el control del dolor crónico en pacientes diabéticos insulino-dependientes.

Referencias bibliográficas

1. Watson JC, Sandroni P. Central neuropathic pain syndromes. Mayo Clin Proc. 2016 [acceso: 25/05/2019];91(3):372-85. Disponible en: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(16\)00073-2/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(16)00073-2/fulltext)
2. Pérez C, Ribera MV, Gálvez R, Micó JA, Barutell C, Failde I, *et al.* High prevalence of confirmed, but also of potential and believed, neuropathic pain in pain clinics. Eur J Pain. 2013 [acceso: 25/05/2019];17(3):347-356. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/j.15322149.2012.00204.x>

3. Samper Bernal D, Moneris Tabasco MM, Homs Riera M, Soler Pedrola M. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. Rev Soc Esp Dolor. 2010[acceso: 25/05/2019];17(6):286-98. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v17n6/revision_mbe2.pdf
4. Harrison RA, Field TS. Post stroke pain: identification, assessment, and therapy. Cerebrovasc Dis. 2015[acceso: 25/05/2019];39(3-4):190-201. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25766121>
5. Lopes de Jesus CC, Dos Santos FC, de Jesus LMOB, Monteiro I, Sant'Ana MSSC, Trevisani VFM. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. PLoS One. 2017[acceso: 25/05/2019];12(7):e0179185. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/comments?id=10.1371/journal.pone.0179185>
6. Hidalgo-Tallón FJ, Torres LM. Ozonoterapia en medicina del dolor. Revisión. Rev Soc Esp Dolor. 2013[acceso: 25/05/2019];20(6):291-300. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462013000600003
7. Stephen J, Thomas-Meaders BS, Muto M, Murphy KJ. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. J. Vascular and Interventional Radiology. 2010[acceso: 25/05/2019];21(4):534-48. Disponible en: [https://www.jvir.org/article/S1051-0443\(09\)01668-6/fulltext](https://www.jvir.org/article/S1051-0443(09)01668-6/fulltext)
8. Alvarado Güémez F, Lima Hernández LB, Núñez Lima C, Lima González S. Aplicación de microdosis de ozono en pacientes portadores de dolor o daños neurológicos. Reporte de 67 casos. Rev Esp Ozonoterapia. 2016[acceso: 25/05/2019];6(1):89-110. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5506711>
9. Baeza Nochi J. Revisión WFOT (Review on Evidence Based Ozone Therapy). Ozonoterapia Basada en Evidencias (Versión 1 oficial en Español del documento WFOT's). World Federation of Ozone Therapy. Madrid. 2015. pp 44-52.

10. Alvarado Güémez F, Lima Hernández LB, Núñez Lima C, Lima González S. Tratamiento de Sacroilitis mediante aplicación de inyecciones intraarticulares de ozono.

Reporte de 75 casos. Revista Española de Ozonoterapia. 2018[acceso: 25/05/2019];8(1):65-85.

Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6554688>

11. Scwartz A, Martínez Sánchez G. La ozonoterapia y su fundamentación científica. Rev Española Ozonoterapia. 2012[acceso: 25/05/2019];2(1):163-198. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3915917>

12. Bocci V, Zanardi I, Maya SP. Diabetes and chronic oxidative stress. A perspective based on the possible usefulness of ozone therapy. Diabetes Metab Syndr. 2011[acceso: 25/05/2019];5(1):45-49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814842>

13. Bocci V. Ozone as a biorregulator: Pharmacology and toxicology of ozonotherapy. J Biol Reg. 2010[acceso: 25/05/2019];31(10):213. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250885>

14. Schiavon F, Circhetta C, Dani L. The diabetic hand. Rheumatism. 2010;56(3):139-42.

15. Park S, Hyeon-Ji Kang, Jae-Han Jeon, Min-Ji Kim. Recent advances in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. Archives of Pharmacal Research. 2019[acceso: 25/05/2019];42(3): 252-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30771210>

16. Heitmann H, Biberacher V, Tiemann L. Prevalence of neuropathic pain in early multiple sclerosis. Mult Scler J. 2016[acceso: 25/05/2019];22(9):1224-30. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458515613643?journalCode=msja>

17. Piconi L, Quaglioro L, Ceriello A. Oxidative stress in diabetes. Clin Chem Lab Med. 2013;41(9):1144-49.

18. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes*. 2005[acceso: 25/05/2019];54(1):1-7. Disponible en: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/54/1/1>
19. Clapés S, Armas D, Marquetty A, Lemani M, Márquez I, Díaz D, *et al.* Disminución de la capacidad antioxidante en niños y adolescentes diabéticos. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2006[acceso: 25/05/2019];25(2):1-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002006000200001&lng=es
20. Aghadavod E, Khodadadi S, Baradaran A, Nasri P, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. Role of oxidative stress and inflammatory factors in diabetic kidney disease, *Iranian J Kidney Diseases*. 2016[acceso: 25/05/2019];10(6):337-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27903991>
21. Díaz D. Hiperglicemia y Estres Oxidativo en el paciente diabético. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2006[acceso: 25/05/2019];25(3):1-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002006000300009&lng=es
22. Sasaki S, Inoguchi T. The role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic vascular complications. *Diabetes Metab J*. 2012[acceso: 25/05/2019];36(4):255-261. Disponible en: <http://doi.org/10.4093/dmj.2012.36.4.255>
23. Murphy K, Elias G, Steppan J, Boxley C, Balagurunathan K, Victor X, *et al.* Percutaneous treatment of herniated lumbar discs with ozone: investigation of the mechanisms of action. *J Vasc Interventional Radiology*. 2016[acceso: 25/05/2019];27(8):1242-50. Disponible en: [https://www.jvir.org/article/S1051-0443\(16\)30046-X/fulltext](https://www.jvir.org/article/S1051-0443(16)30046-X/fulltext)
24. Ahmed N, Babaei-Jadidi R, Howell SK, Beisswenger PJ, Thornalley PJ. Degradation products of proteins damaged by glycation, oxidation and nitration in clinical type 1

- diabetes. Diabetologia. 2005[acceso: 25/05/2019];48(8):1590-1603. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15988580>
25. Schaefer C, Mann R, Sadosky A. Burden of illness associated with peripheral and central neuropathic pain among adults seeking treatment in the United States: a patientcentered evaluation. Pain Med. 2014[acceso: 25/05/2019];15(12):2105-19. Disponible en: <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/burden-of-illness-associated-withperipheral-and-central-neuropat>
26. Inoguchi T, Natawa H. NAD (P)H oxidase activation: A potential target mechanism for diabetic vascular complications, progressive beta-cell dysfunction and metabolic syndrome. Curr Drug Targets. 2005[acceso: 25/05/2019];6(4):495-501. Disponible en: [https://www.semanticscholar.org/paper/NAD\(P\)H-oxidase-activation%3A-a-potentialtarget-for-Inoguchi-Nawata/afbb37f7fde9b79dffa9723c9abfefee9515cf6b](https://www.semanticscholar.org/paper/NAD(P)H-oxidase-activation%3A-a-potentialtarget-for-Inoguchi-Nawata/afbb37f7fde9b79dffa9723c9abfefee9515cf6b)
27. Al-Dallen SM, Chávez T, Martínez G, Ferreira E, León OS. El equilibrio redox en la diabetes y sus complicaciones. Acta Farm Bonaerense. 2004[acceso: 25/05/2019];23(2):231-42. Disponible en: <http://www.sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/6647>
28. Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandes MS, Xu Q, Griendling KK. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling. Circulation Research 2018[acceso: 25/05/2019];122(6):877-902. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circresaha.117.311401>
29. Frank GD, Equchi S, Motley ED. The role of reactive oxygen species in insulin signaling in the vasculature. Antioxid Redox Signal. 2005[acceso: 25/05/2019];7(7-8):1053-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998260>
30. Bays H. Atherogenic dyslipidaemia in type 2 diabetes and metabolic syndrome: current and future treatment options. Br J Diabetes Vasc Dis. 2003[acceso: 25/05/2019];3(5):356-60. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/14746514030030050801>

31. Miceli L, Bednarova R, Paduano R, Romano M, Bove T. Management of chronic pain in Italy: proposal for specific priority criteria. *Ig Sanita Pubbl.* 2018[acceso: 25/05/2019];74(6):543-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31030212>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Yakelín Pérez Guirola: Trabajo de campo o asistencial. Revisión, análisis y selección bibliográfica. Aplicación de encuestas, realización de entrevistas o consultas a expertos. Procesamiento estadístico. Confección del informe final. Revisión y corrección del informe. Revisión y aprobación final.

Adrian Lombas Rojas: Trabajo de campo o asistencial. Revisión, análisis y selección bibliográfica. Aplicación de encuestas. Confección del informe final y aprobación final.