

APLICACIONES DE LA OZONOTERAPIA EN EL CAMPO DE LA MEDICINA Y LA ESTOMATOLOGÍA

Autor: Leticia Saldaña García, Estudiante 5to. año de medicina, Facultad ICBP "Victoria de Girón", UCM-H.

Coautores: Maype González Jardines, Bárbara E. García Triana, Alberto Saldaña Bernabeu, Ailed Caraza Fernández, Javier Trujillo Fernández.

RESUMEN

Introducción: En los últimos años el empleo del ozono como agente terapéutico ha ganado terreno en el campo de la medicina alternativa, y se avanza en la dilucidación de sus mecanismos de acción. **Objetivo:** Valorar los beneficios y mecanismos de algunas aplicaciones terapéuticas del ozono en el campo de la medicina y la estomatología. **Material y Método:** Se realizó una revisión bibliográfica a través de la consulta de Google, SCielo y PubMed. Se seleccionaron artículos de revisión y originales sobre el tema fundamentalmente de los últimos diez años. **Análisis e integración de la información:** Se abordan los efectos generales del ozono, así como sus aplicaciones y mecanismos de acción como germicida, en las alteraciones del sistema osteomioarticular, en oftalmología, en la diabetes mellitus, en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y en Estomatología. **Conclusiones:** Los campos de aplicación de la ozonoterapia en medicina y estomatología son amplios basado en sus múltiples beneficios. Se requiere la realización de más ensayos clínicos que confirmen estos hallazgos. Palabras clave: ozonoterapia, osteomioarticular, en oftalmología, en la diabetes mellitus, en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

INTRODUCCIÓN

El ozono es una forma alotrópica (O_3) del oxígeno molecular (O_2), que está presente como un constituyente gaseoso natural en las capas altas de la atmósfera y representa el 0,0001 % de su composición total. Etimológicamente, la palabra “ozono” deriva del griego “*ozein*”, verbo que significa “oler”, y esto reafirma las características de este gas, el cual no debe olerse cuando su concentración supera las 0,1 ppm, porque comienza a ser un gas irritante.¹

Se ha utilizado ampliamente en la desinfección, desodorización y purificación del aire y agua, en el blanqueado y encerado de óleos y en la síntesis inorgánica entre otros.²

Uno de los descubrimientos más notables durante los últimos años en el campo de la medicina alternativa es el empleo del ozono como agente terapéutico. La ozonoterapia es una terapia natural consistente en la aplicación de una mezcla de oxígeno y de ozono, con alto grado de eficacia, bajo costo y muy práctica, si se considera la infraestructura necesaria para su administración.¹

El amplio uso de la ozonoterapia se debe a los efectos biológicos del ozono, como son la regulación del metabolismo del oxígeno, la modulación del estrés oxidativo biológico y del sistema inmune y su poder antimicrobiano de amplio espectro.³

La ozonoterapia sistémica se aplica empíricamente en humanos desde hace más de 40 años y una variedad de enfermedades, no relacionadas entre sí, se tratan con O_3 con buenos resultados pero con desconocimiento de los mecanismos de acción y sin la conducción de ensayos clínicos de forma controlada.⁴

En Cuba, a principios de 1986, en el laboratorio de ozono del Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CENIC), comenzaron a estudiarse los basamentos científicos y las perspectivas de aplicación de esta nueva terapéutica en el país. Se desarrolló el diseño y construcción de ozonizadores con fines terapéuticos, así como diversos accesorios, lo cual posibilitó la producción nacional del equipamiento necesario para la extensión de la ozonoterapia.⁵ Todo ello permitió el tratamiento de varias enfermedades de importancia social con un enfoque clínico-investigativo muy estrechamente ligado a los trabajos experimentales de laboratorio, con resultados muy satisfactorios.⁴

Por todo lo antes expuesto y por la importancia del tema, es propósito de este trabajo, valorar los beneficios y mecanismos de algunas aplicaciones terapéuticas del ozono en el campo de la medicina y la estomatología.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica a través de la consulta de Google, LILACS, PubMed y Hinari. Se seleccionaron artículos de revisión y originales sobre el tema fundamentalmente de los últimos diez años. Se utilizaron las palabras clave:

ANÁLISIS E INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Es posible la aplicación de la ozonoterapia en distintas especialidades como son: Dermatología y Estética, Ginecología, Neurología, Geriátrica, Cardiología, Traumatología, Oftalmología, Odontología, Angiología, Urología, Pediatría y Medicina interna. Se puede administrar de manera local, sistémica o rectal. También mediante aparatos que hacen burbujear el ozono directamente en el agua, en los tratamientos de balneoterapia. Además se puede aplicar el ozono mediante vaporizaciones, aceites y fangos termales. La ventaja del ozono es que no deja residuos tóxicos dentro del organismo, ya que se transforma en oxígeno en el organismo. ⁶

El ozono es un poderoso agente oxidante. Sin embargo, en determinadas condiciones y concentraciones es aplicado en enfermedades que cursan con un déficit en las defensas antioxidantes con el objetivo de estimularlas.⁷

Por mecanismos no muy bien comprendidos, el O₃ manifiesta acciones bactericidas, fungicidas y virucidas, por lo que puede constituir el tratamiento de elección en algunas enfermedades y coadyuvante en otras.² La ozonoterapia consiste en el uso de un gas natural altamente inestable, que libera radicales libres y moléculas de O₂. Dado que las bacterias anaerobias, protozoos y hongos malviven en una atmósfera rica en oxígeno, todas las enfermedades causadas por estos agentes son potencialmente tratables con ozono.⁸ Esta terapéutica tiene un amplio campo de aplicación, mucha aceptación social y se está imponiendo como tratamiento en numerosas enfermedades por su alta efectividad sobre cuadros clínicos de difícil pronóstico, junto con la ausencia de efectos secundarios de importancia.

Sus efectos generales son los siguientes: potente antioxidante: (eliminador de radicales libres y por ello retarda los procesos de envejecimiento celular), inmunomodulador (incremento en la proliferación y actividad de linfocitos y macrófagos, aumento de interleucinas, citocinas e inmunoglobulinas), estimulador de 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 enfermedades como el cáncer o enfermedades autoinmunes, activación del metabolismo del glóbulo rojo (así este transporta más oxígeno a las células, mejora la función celular y la circulación en general), germicida (elimina hongos, bacterias y virus), acción antiinflamatoria (por activación de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, que eliminan los radicales libres estimulantes de la liberación de mediadores de la inflamación como las citocinas proinflamatorias interleucina 1 y factor de necrosis tumoral), acción analgésica (estimula la liberación de interferones), acción vascular (aumento de la permeabilidad del eritrocito y activación de la neogénesis vascular).²

El ozono en las alteraciones del sistema osteomioarticular (SOMA)

Las infecciones óseas, aún hoy, constituyen un flagelo de muy difícil solución, a pesar de contarse con una amplia gama terapéutica para combatirlas; estas osteomielitis son rebeldes y refractarias a múltiples intentos que se realizan para su curación.⁹ El agente causal más frecuente es el estafilococo dorado y en segundo lugar, el estreptococo por lo cual se utilizan de preferencia los antibióticos bactericidas sobre los bacteriostáticos, por ser aquellos más efectivos.¹⁰ Como estimulador de la oxigenación tisular, el ozono es capaz de activar los mecanismos oxidativos celulares, lo cual es favorable para la solución de cualquier cuadro séptico. Esto se une a su gran poder germicida que parece estar mediado por alteración de la membrana, debida a ozonolisis de los ácidos grasos insaturados de la pared bacteriana. De ahí se desprende la utilización de esta terapia en el tratamiento de las osteomielitis.^{9, 11}

Otra enfermedad que afecta al ser humano, en especial a la tercera edad es la artrosis, esta afección es favorecida por la sobrecarga, los traumatismos y microtraumas, las deformidades y muchos otros factores. La ozonoterapia es una terapia alternativa que ha resultado eficaz para el tratamiento de esta afección tan frecuente. El ozono tiene efectos antiinflamatorios por actuar directamente sobre las

postraglandinas y las peroxidasas, antiálgico por eliminar productos de degradación y fluidificante del líquido sinovial. Si se compara este proceder con la infiltración de esteroides que con frecuencia se utiliza en el tratamiento de la artrosis de rodilla, se encuentran múltiples ventajas del ozono intraarticular por ser antiséptico y germicida de amplio espectro y no tener riesgo de infección articular ni contraindicación.⁵ El estrés oxidativo está presente en diversos procesos como la inflamación, enfermedades degenerativas, deficiencias inmunitarias, enfermedades autoinmunes, etc. Actualmente la administración de ozono intrarticular en la artrosis de rodilla no está recomendada en las guías de práctica clínica, sin embargo su administración intrarticular tiene como objetivo fundamental tratar los síntomas a corto y mediano plazo mediante la reducción mantenida del dolor, la conservación de la movilidad y la reducción de la incapacidad funcional.¹²

En la última década las hernias discales son trastornos frecuentes en nuestro medio, causan gran invalidez en la población laboral entre 20 y 50 años y constituyen de esta forma un importante problema de salud. Como concepto, es la lesión del disco intervertebral que al prolapsarse a través del anillo fibroso produce protrusión del núcleo pulposo, dando lugar a un cuadro neurológico compresivo de las raíces nerviosas (síndrome compresivo radicular), caracterizado por dolor y trastornos de la sensibilidad generalmente. Existen esquemas de procedimientos para este trastorno como es el tratamiento conservador, el cual consiste en el reposo del paciente, el uso de analgésicos y relajantes musculares, los bloqueos y la fisioterapia.¹¹ A pesar de los avances en el manejo terapéutico de la hernia discal lumbar, muchas veces el paciente no responde y aparecen complicaciones como el síndrome doloroso. Ante estas complicaciones la ozonoterapia ofrece un mejoramiento en la calidad de vida de pacientes portadores de hernia discal lumbar, mediante el efecto sobre parámetros clínicos. En cuanto a la disminución de la escala análoga visual del dolor, es importante el efecto del ozono sobre algunos mediadores de la inflamación, como por ejemplo, su efecto incrementando la prostaciclina (potente antiagregante plaquetario y vasodilatador por excelencia), que contribuye de a la reducción del proceso inflamatorio.¹³ También es reflejado, por otros autores, los efectos inmunomoduladores de la ozonoterapia el cual actúa 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, además se conoce que en el conflicto disco-radicular hay éxtasis venoso y arterial, y existen

muchas áreas de isquemia, las cuales contribuyen al cuadro doloroso de los pacientes.¹⁴

Con respecto a la evolución de los estudios imagenológicos y la mejoría clínica, existe una teoría por la cual la ozonoterapia local reduce el tamaño de la hernia discal, aparte de todos los efectos planteados. Se conoce que el núcleo pulposo del disco intervertebral está compuesto por proteoglicanos y alto contenido de agua. Durante la inflamación del disco ocurre una sobrehidratación del núcleo pulposo debido a enlaces que se forman entre los proteoglicanos y las moléculas de agua, en este caso los autores plantean que el ozono como potente oxidante destruye por ataque electrofílico estos enlaces y el núcleo se deshidrata hasta un nivel. En cuanto a la reparación del anillo fibroso que como se sabe está formado por fibras concéntricas de colágeno, se plantea que el efecto reparador de la ozonoterapia está mediado por su papel sobre niveles sanguíneos de factor de crecimiento transformador β , el cual está involucrado en la actividad de fibroblastos en el tejido que se repara después del daño. Este efecto también puede influir en la evolución de las variables neurológicas además de la mejoría al nivel imagenológico.¹⁵

Ozono y Oftalmología

Dentro de las ametropías, la miopía es la que más ha sido estudiada. Los síntomas suelen ser: marcada disminución de la agudeza visual lejana, que se acompaña de síntomas astenopicos. Suele comenzar a edades tempranas y a menudo evoluciona progresando hasta la juventud, donde se estabiliza y comienza a decrecer en la vejez. En estudios realizados se han reportados cambios favorables con la utilización de ozonoterapia en niños con esta afección sobre todo se ha reportado la disminución de síntomas como la visión borrosa y los síntomas inflamatorios mientras que la nictalopía no ofrece variación.⁶

El glaucoma primario de ángulo abierto es una enfermedad crónica multifactorial en su etiología, que es padecida aproximadamente por el 2 % de la población mayor de 40 años, cuya incidencia aumenta con la edad.¹⁶ Constituye un problema en la Salud Pública Mundial y representa la primera causa de ceguera en el Caribe.¹⁷ Se considera que los mecanismos hidromecánicos y metabólicos son los más importantes en el desarrollo del glaucoma y es comprensible que la terapéutica debe estar dirigida a la reducción de la presión intraocular y al mejoramiento de los disturbios hemodinámicos y metabólicos en el tejido ocular.¹⁸

Luego de iniciados los estudios de la aplicación del ozono y el campo electromagnético en la rehabilitación del paciente con glaucoma primario de ángulo abierto con el objetivo de disminuir la presión intraocular y mejorar la función visual y nerviosa deteriorada, los resultados fueron positivos en más del 90 % en estadio inicial cuando las lesiones aún son reversibles, así como disminución de la presión ocular en más del 50 % de los pacientes.¹⁸ Estos resultados se basan fundamentalmente en el aumento de suministro de oxígeno a los tejidos oculares, así como de nutrientes que mejoran el trofismo de éstos, la activación del metabolismo celular en especial el del oxígeno y la estimulación de sistemas protectores contra los procesos degenerativos.¹⁷

Las ventajas de la rehabilitación en sus estadios iniciales evitan el deterioro de la función visual y permite incorporar al hombre a sus actividades sociales y laborales. Su aplicación en estadios avanzados de la enfermedad mejora la calidad de vida del hombre (teniendo en cuenta que la expectativa de vida en nuestro país alcanza ya los 76 años) y permite en un por ciento alto de los casos, su reincorporación a la vida social activa.¹⁶

La retinosis pigmentaria se incluye entre las enfermedades que causan grave discapacidad visual y es considerada como la cuarta causa de ceguera en el mundo. Según la línea de la escuela cubana, en los pacientes con retinosis pigmentaria se utiliza el tratamiento combinado o multiterapéutico que consta de medicamentos farmacológicos, ozono, magnetoterapia, electroestímulo y cirugía revitalizadora.¹⁹ La atención a los pacientes con retinosis pigmentaria y glaucoma está encaminada a tratar de conservar la visión y el campo visual que el paciente presenta en el momento de su diagnóstico y a reducir la presión intraocular a niveles en que la progresión de la enfermedad se detenga. Dicho efecto se puede llevar a cabo mediante tratamiento médico o quirúrgico. Diferentes estudios han revelado recuperación en la visión, los cuales son atribuibles a diversos mecanismos relacionados con las propiedades terapéuticas del ozono, los campos magnéticos y la electroestimulación, tales como: aumento del suministro de oxígeno a los tejidos oculares y de nutrientes que mejoran el trofismo de estos, así como a la activación del metabolismo celular y estimulación de sistemas enzimáticos protectores contra procesos degenerativos.^{20, 21}

Ozono y diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad que está asociada a factores genéticos e inmunológicos, pero además, se ha observado a nivel experimental la incidencia de las especies reactivas del oxígeno en la destrucción de las células β pancreáticas y en las complicaciones micro- y macrovasculares. En las etapas finales del proceso diabético puede producirse una afectación extensa de prácticamente todos los sistemas orgánicos, que se caracteriza por: 1) microangiopatía con engrosamiento de la membrana basal de los capilares sanguíneos, 2) microangiopatía con aterosclerosis acelerada, 3) neuropatía que afecta los sistemas nerviosos periféricos y vegetativo, y 4) alteración neuromuscular con atrofia muscular importante. Por ello la DM es una de las causas más frecuentes de enfermedad de los nervios periféricos y el O_3 por sus importantes propiedades, es útil particularmente en esta entidad nosológica.²²

Por otro lado, el O_3 es un modulador de la respuesta biológica, de ahí que en pacientes sometidos a tratamiento con este compuesto, se aprecia una tendencia hacia la normalización en las concentraciones de glucosa y otros metabolitos sanguíneos.²³

En el caso de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con el criterio diagnóstico de pie diabético neuroinfeccioso en estudios realizados se ha comprobado que al combinar la antibióticoterapia con el ozono, disminuye la frecuencia de amputación, disminuye la estadía hospitalaria y se obtiene un mayor índice de curación.²²

El O_3 , al aumentar de manera importante las concentraciones de oxígeno en la sangre, no solo durante su administración sino durante largos períodos, pudiera facilitar las condiciones para que la actividad defensiva leucocitaria cumpla su función; tan importante en el enfrentamiento de infecciones de etiología bacteriana.²⁴ Existen hechos experimentales de estimulación *in vitro* de la función fagocítica leucocitaria en células incubadas con O_3 dependiendo de las concentraciones utilizadas, sin citotoxicidad.²⁴ Resultados de investigaciones clínicas en niños con deficiencia en la inmunidad mediada por fagocitos, demuestran que después de recibir ozonoterapia por insuflación rectal, mejoran su estado clínico y se incrementa el número de células con capacidad fagocítica normal.²⁵ El O_3 , al entrar en contacto con el organismo produce cambios químicos por ser un agente oxidante muy fuerte y muy selectivo; provoca una mejor oxigenación del organismo que ayuda a erradicar los productos tóxicos generados, es por ello que en pacientes diabéticos, las concentraciones de compuestos residuales nitrogenados disminuyeron

significativamente en los grupos donde fue suministrado en cualquiera de sus variantes.²²

Ozono y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

El blanco del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son las células que poseen en su superficie la molécula CD4, la cual se localiza en las principales células del sistema inmune, destruyéndolas y provocando el desequilibrio en el organismo con el desarrollo de la enfermedad. El uso del ozono, como modulador del sistema inmune, es aplicable como una terapia complementaria además de sus funciones de antioxidante y antimicrobiano.²⁶

Es conocido que estos pacientes están en un estrés oxidativo crónico, por lo tanto, su sistema de defensa antioxidante está alterado. Existe también una disminución en los niveles de ácido ascórbico, tocoferoles, carotenos, selenio, superóxido dismutasa y glutatión reducido, así como una elevación de los niveles de hidroperóxidos y malondialdehídos. Todo esto influye en algunos aspectos de la patogénesis de la enfermedad, incluido la replicación viral, la respuesta inflamatoria, la disminución de la proliferación linfocitaria, la pérdida de la función inmune, la apoptosis, la pérdida crónica de peso y el incremento en la sensibilidad a la toxicidad de los medicamentos. Es por esto que el ozono desempeña un papel importante mediado por la regulación y activación de los mecanismos antioxidantes.²⁷

Los pacientes infectados por el virus presentan neuropatías derivadas de su enfermedad de base o secundaria a tratamiento antirretroviral. El daño neural puede ser provocado por efecto directo del VIH en la replicación de las células gliales, por infección con agentes oportunistas como el citomegalovirus, por toxicidad derivada de la terapia antirretroviral o a través de mecanismos inmunes.²⁸ El uso del ozono como modulador del sistema inmune, es aplicable como terapia complementaria ya que el dolor se debe a un déficit de oxígeno a nivel de las fibras mielínicas dañadas, donde la aplicación de ozono, por una hiperconcentración de oxígeno, produce mayor aporte de oxígeno que normalmente no lo percibían por el daño, lo mismo ocurre con la parestesia, pues el ozono al entrar a la sangre reacciona con los ácidos grasos insaturados convirtiéndose en ozónidos y luego en peróxido, el hierro de la sangre actúa como catalítico. Esta reacción hace que la hemoglobina libere oxígeno adicional en el torrente sanguíneo, por tanto, el aumento de los peróxidos favorece la oxidación celular y fortalece el sistema inmunológico.²⁹

Ozono y Estomatología

La ozonoterapia es sumamente útil contra muchas afecciones estomatológicas, factible, económica y de fácil asimilación. No debe ser considerada como una medicina alternativa, sino natural, con la que se consiguen iguales o mejores resultados que los obtenidos con los tratamientos convencionales. Es una herramienta al alcance de cualquier profesional y puede utilizarse día a día, por los grandes beneficios sanitarios que proporciona. El ozono en forma de agua ozonizada, para colutorio o como irrigador o en forma de aerosol puede ser usado como un poderoso desinfectante de superficies; por su capacidad para contener hemorragias; en la limpieza de heridas de huesos y tejidos blandos; para reforzar el aporte de oxígeno en el área de una herida quirúrgica con el fin de mejorar la cicatrización y como antiséptico, para tratar periodontosis, estomatitis, canales endodónticos, alveolitis y en la preparación de la cirugía bucal.³⁰

En España, el ozono ha sido útil para el blanqueamiento dental al sacar ventaja de su alto poder oxidante (tal como se hace en los actuales tratamientos para blanquear con geles de peróxido de hidrógeno y carbamida). Asimismo, el gran poder desodorizante del ozono, a través de su efectividad en la lisis de bacterias y procesos pútridos, ha sido provechoso para combatir la halitosis. Clínicamente se aplica el ozono en el blanqueamiento dental por el gran poder oxidante; la desinfección de superficies y materiales por su gran poder virucida y bactericida; irrigación en periodoncia, cirugía oral e implantología; astringente en cirugía bucal; colutorio oral para tratamiento de halitosis y preparatorio de intervenciones para curas, cirugía bucal e implantología; desinfección de papilas y bolsas periodontales en higiene dental; mantenimiento periodontal por aplicación directa de gas o a través de dilución líquida mediante cubetas de irrigación periodontal y desodorización del ambiente de las estancias de la clínica evitando el típico "olor a clínica", que tanto molesta a los visitantes.³¹

El efecto germicida e inmunomodulador se relaciona con las indicaciones estomatológicas del ozono en: gingivoestomatitis herpética aguda, gingivitis ulceronecrosante aguda, aftas, gingivitis crónicas, úlceras traumáticas, pulpitis, en conductos radicales infectados, alveolitis, estomatitis subprotésica, desinfección de bolsas periodontales, tratamiento de la halitosis, en el período preoperatorio periodontal, pericoronaritis y en extracciones traumáticas.³¹⁻³³

CONCLUSIONES

1. Los campos de aplicación de la ozonoterapia en medicina y estomatología son amplios basado en sus múltiples beneficios.
2. El O₃ manifiesta acciones bactericidas, fungicidas y virucidas, por lo que puede constituir el tratamiento de elección en algunas enfermedades y coadyuvante en otras.
3. Como estimulador de la oxigenación tisular, antiinflamatorio e inmunomodulador, el ozono puede ser utilizado en diferentes afecciones óseas como la osteomielitis, en la artrosis para tratar el dolor y la movilidad funcional y ofrece un mejoramiento en la calidad de vida de pacientes portadores de hernia discal.
5. En pacientes con diabetes el ozono es un modulador de la respuesta biológica, por lo que se aprecia una tendencia hacia la normalización en las concentraciones de glucosa y otros metabolitos sanguíneos.
6. La ozonoterapia abre una futura perspectiva en la terapia adyuvante en el tratamiento de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) por su papel importante en la regulación y activación de los mecanismos antioxidantes.
7. El O₃ es sumamente útil contra muchas afecciones estomatológicas como son enfermedades periodontales y pulpares, úlceras traumáticas, alveolitis, estomatitis subprotésica, discromias y halitosis, entre otras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arencibia Jorge R, Leyva Rodríguez Y, Collymore Rodríguez A, Araújo Ruiz JA. Producción científica sobre aplicaciones terapéuticas del ozono en el Web of Science ACIMED. 2006 Ene-Feb;14(1).
2. García BE. Las múltiples aristas del ozono. Encuentros en Biología. 2002 Nov; XI:1-3.
3. Méndez Pérez NI, Menéndez Cepero S, Rivero Wong J. Ozonoterapia en SIDA. Rev Cubana Invest Biomed. 2005;24(1):69-71.
4. Álvarez Duarte H, Hernández Carretero J, Arpajón Peña Y, Gálvez Valcárcel JR, Concepción DR, Jay Carbonell VG. Beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfeccioso. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2014;15(1).
5. Delgado Rifá E, Quesada Musa JV. Ozonoterapia intraarticular en la enfermedad artrósica de rodilla. Rev Cubana Ortop Traumatol. 2005 Ene-Jun;19 (1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-215X2005000100005&script=sci_arttext
6. Borrego Díaz L, Díaz Santos E, Sera Velázquez S, Batista Hernández LM, Milian Reyes M. Respuesta terapéutica en niños y adolescentes miopes tratados con ozono. Correo Científico Médico de Holguín 2008;12(4)

7. Díaz Llera S, González Mesa JE, González Hernández Y, Wong R. Estudio de pacientes sometidos a ozonoterapia mediante el ensayo de electroforesis alcalina de células individuales. *Anu Toxicol* 2001;1(1):88-92.
8. Pérez Barrero BR, Rodríguez Mediaceja G, Paneque Gamboa MR, Pérez Castro A. La ozonoterapia en estomatología. *MEDISAN* 2009;13(4).
9. Ceballos Mesa A, Wong Molina R, Balmaseda Manent R, Pedroso Canto M, Solier García L, Noriega Sosa A. Ozono como coadyuvante en el tratamiento de la osteomielitis crónica. *Rev CIMEQ*. 2006;1(1). Disponible en: <http://revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/162>
10. Escarpanter Buliés JC. Oxígeno-ozonoterapia como coadyuvante en el tratamiento de las infecciones óseas. *Correo Científico Médico de Holguín* 2005; 19(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-215X2005000100002&script=sci_arttext&tlng=en
11. Torres LM, Terrero MJ, Vidal M, Aragón F, Martínez J. Discólisis con ozono intradiscal en el tratamiento de la ciática por hernia discal. Seguimiento de 100 pacientes en 24 meses. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009 Abr;16(3). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462009000300003
12. D Samper Bernal, G Rovira Dupláa, Monerris Tabasco MM, González Palomares M, Mazo Sánchez V. Tratamiento de la gonalgia por gonartrosis con ozono intrarticular. *Rev Soc Esp Dolor*. 2013; 20(3): 107-112
13. Calunga Fernández JL, Ramos Parra TL, Castillo P, Menéndez S, Carballo A, Céspedes J. Ozonoterapia combinada en el tratamiento del paciente portador de hernia discal lumbar: estudio preliminar. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2007 Ene-Mar ; 26 (1).
14. Schulz E. Repetitive pneumoperitoneum with ozonized oxygen as a preventive in lethal polymicrobial sepsis in rats. *Eur SurgRes* 2003;35(1): 26-34.
15. Schulz E. Influence of O3-O2 pneumoperitoneum as an oxidative stressor on duration of anaesthesia, loss different reflexes and cytokine Mrna expression. *Lab Anim*. 2004;38(3):261-71.
16. Vejerano Duany A, Rodríguez RM, Pereira Fernández A. Repercusión de la Ozonoterapia como tratamiento rehabilitador en el paciente con glaucoma crónico simple. *Ozonoterapia*. 2013.
17. Ibarbia Carreras M, Planas Montalvo E. Ozonoterapia en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. *Rev Cubana Med Fis Rehabilit* 2014;6(1):16-23.
18. Ferrer Mahojo LA., Santos Días D, Menéndez Cepero S, Pérez Rodríguez Z. Ozonoterapia y Magnetoterapia: Nuevos métodos en la rehabilitación del paciente con glaucoma crónico simple. *Rev Cubana Oftalmol*. 1996; 9 (2): 102 -9.
19. García Espinosa SM, Freyre Luque R, Fernández Pérez SR, Dager Salomón M, García Mayet I. Eficacia del uso de ozonoterapia, magnetismo y electroestimulación en pacientes con retinosis pigmentaria y glaucoma. *MEDISAN* 2010; 14(4):453.
20. Ferrer LA, Santos D, Menéndez S, Pérez Z. Ozonoterapia y Magnetoterapia: Nuevos métodos en la rehabilitación del paciente con glaucoma crónico simple. *Rev Cubana Oftalmol*. 2004; 9(2):12-8.
21. Viebahn R. The physical-chemical bases of ozone therapy. *EHK* 2005; 24:129.
22. Álvarez Duarte H, Hernández Carretero J, Arpajón Peña Y, Gálvez Valcárcel JR, Reynaldo Concepción D, Jay Carbonell VG. Beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfeccioso. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2014;15(1).
23. Menéndez S, Fernández JI, Turrent J, Colmenero MJ. La ozonoterapia en pacientes con neuroangiopatía diabética. *Rev Cenic Ciencias Biológicas*. 1998;3:165-8.
24. Díaz J, Martín N, Menéndez CS. Evaluación de la actividad inmunomoduladora del ozono sobre los leucocitos: *in vivo* e *in vitro*. *Vaccimonitor*. 2011;20(1):22-3.
25. Díaz J, Sardiñas G, Menéndez S, Macías C. Efecto inmunomodulador de la ozonoterapia en niños con deficiencia en la inmunidad mediada por fagocitos. *MEDICIEGO*. 2012 [citado 20 Jun 2013];18(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol18_01_2012/articulos/t-9.html

26. Méndez Pérez NI, Menéndez Cepero S, Rivero Wong J. Ozonoterapia en SIDA. Rev Cubana Invest Biomed. 2005;24(1):69-71.
27. Soto C, Febles C, García BE, Saldaña A. Fenómenos oxidativos asociados con la infección por VIH/SIDA. Rev Cubana Invest Biomed. 2002;21(3):201-6.
28. Wulff E, Wug A, Simpson D. HIV-associated peripheral neuropathy: epidemiology, pathophysiology and treatment. Drugs 2000;59:1251-60.
29. Gómez Padrón T, Ceiro Caveda J, Castillo Ferrer A, Céspedes García ME. Polineuropatía en una persona viviendo con VIH-SIDA. MEDISAN 2008;12(2).
30. Pérez Barrero BR, Rodríguez Mediaceja G, Paneque Gamboa MR, Pérez Castro A. La ozonoterapia en estomatología. MEDISAN 2009;13(4). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_4_09/san10409.htm#categ
31. Gómez Butzmann LI, JM Solís Soto, Nakagoshi Cepeda SE, Herrera Rodríguez A. Ozonoterapia: una alternativa en periodoncia. Revisión de la literatura. Rev Mex Periodontol. 2013; IV(1):35-8.
32. Mayor Hernández F, Moure Ibarra MD, García Valdés MR. Evolución clínica de las pericoronaritis tratadas con OLEOZON® en urgencias estomatológicas. Rev Med Electrón. 2010 Mar-Abr; 32(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242010000200003