

Seguridad de la ozonoterapia aplicada por diferentes vías en pacientes con ictus isquémico

Safety of Ozone Therapy Applied by Different Routes in Patients with Ischemic Stroke

Anay Cordero Eiriz^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3711-0097>

Marisol Peña Sánchez¹ <https://orcid.org/0000-0003-1924-944X>

Sergio González García² <https://orcid.org/0000-0002-2359-9656>

Vivian Borroto Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0001-7651-9835>

Elizabeth Padilla Puentes¹ <https://orcid.org/0000-0002-2362-767X>

¹Instituto de Neurología y Neurocirugía. Departamento de Neurobiología y Genética. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas de Diez de Octubre. Departamento de Investigaciones. La Habana, Cuba.

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

RESUMEN

Introducción: La enfermedad cerebrovascular constituye la primera causa de discapacidad en el adulto a nivel mundial. El ictus es la variante más frecuente de este tipo de padecimiento. La ozonoterapia se ha propuesto como tratamiento efectivo del ictus. Incluso, se recomienda para su prevención.

Objetivo: Describir la frecuencia y seguridad de la aplicación del ozono por diferentes vías y sus combinaciones durante la rehabilitación de pacientes con ictus isquémico.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en 247 pacientes de ambos sexos que sufrieron ictus isquémico y recibieron ozonoterapia para la rehabilitación. Las diferentes vías de aplicación evaluadas del ozono médico, solo o combinado, fueron: la autohemoterapia mayor, la insuflación rectal, la infiltración intraarticular, así como la infiltración en puntos gatillos y en puntos de acupuntura. Se recogieron las reacciones adversas.

Resultados: El total de aplicaciones de ozono fue de 7410. La insuflación rectal fue la vía más utilizada (52,9 %). La microdosis con ozono en puntos gatillo y acupuntura resultó la terapia más frecuentemente aplicada (96,4 %). En los pacientes más jóvenes predominó la autohemoterapia (98,6 %). La insuflación rectal y la ozonopuntura fueron las terapias combinadas de mayor frecuencia (72,1 %). Solo se presentaron seis eventos adversos (2,43 %): cuatro leves (1,62 %) y dos moderados (0,81 %). En estos casos no fue necesario interrumpir el tratamiento durante la recuperación.

Conclusiones: Las vías de aplicación del ozono y las combinaciones empleadas en el tratamiento de pacientes con ictus isquémico durante su rehabilitación resultaron ser seguras desde el punto de vista farmacológico.

Palabras clave: enfermedad cerebrovascular; ictus; ozonoterapia; reacciones adversas.

ABSTRACT

Introduction: Cerebrovascular disease is the leading cause of disability in adults worldwide. Stroke is the most common variant of this type of condition. Ozone

therapy has been proposed as an effective treatment for stroke and it is even recommended for prevention.

Objective: To describe the frequency and safety of ozone application by different routes and combinations during the rehabilitation of patients with ischaemic ischemic stroke.

Methods: A retrospective descriptive study was carried out in 247 patients of both sexes who suffered ischemic stroke and received ozone therapy for rehabilitation. The different application routes evaluated for medical ozone, whether single or combined, were major autohemotherapy, rectal insufflation, intra-articular infiltration, as well as infiltration at trigger points and acupuncture points. Adverse reactions were collected.

Results: The total number of ozone applications was 7410. Rectal insufflation was the most used route (52.9%). Microdosing with ozone in trigger points and acupuncture was the most frequently applied therapy (96.4%). Autohemotherapy predominated in younger patients (98.6%). Rectal insufflation and ozonopuncture were the most frequent combined therapies (72.1%). There were only six adverse events (2.43%): four mild (1.62%) and two moderate (0.81%). In these cases it was not necessary to interrupt treatment during recovery.

Conclusions: The ozone application routes and the combinations used in the treatment of patients with ischemic stroke during their rehabilitation were found to be safe from a pharmacological point of view.

Keywords: cerebrovascular disease; ictus; ozone therapy; adverse reactions.

Recibido: 11/06/2020

Aceptado: 17/02/2021

Introducción

La ozonoterapia, o tratamientos en los que el ozono se considera como el principio activo, es una modalidad terapéutica perteneciente a la medicina complementaria y se ha propuesto desde algunos medios como tratamiento efectivo del ictus^(1,2,3,4), incluso para prevenirlo.⁽⁵⁾

El ozono médico puede ser aplicado por diferentes vías, ya sea sistémica o local.⁽⁶⁾ Dentro de las sistémicas se encuentran la autohemoterapia mayor y menor, y la vía rectal, las cuales son las más significativas para el tratamiento de enfermedades crónicas y sus complicaciones.^(7,8)

El ozono mejora la calidad de la sangre y la de los tejidos vasculares desde los capilares hasta las venas y arterias por lo que es útil en los problemas cardiovasculares⁽³⁾ y en enfermedades como las úlceras diabéticas,⁽⁹⁾ edemas causados por retorno venoso, arterioesclerosis y otras enfermedades derivadas de la disminución del aporte de oxígeno en los tejidos.^(10,11)

Se ha reportado que el ozono tiene un efecto protector celular y actúa sobre el flujo sanguíneo y la oxigenación de los tejidos, donde ejerce un efecto directo sobre el funcionamiento de la célula endotelial.⁽¹²⁾ Tales aspectos son determinantes, no solo en la prevención de las enfermedades cerebrovasculares, sino en la rehabilitación de pacientes afectados por ictus.

Se sabe que las enfermedades cerebrovasculares por sus diferentes causas producen morbilidad, mortalidad y discapacidad en los pacientes.^(13,14) Por tanto, estudiar, y conocer cómo aliviar cualquier situación desfavorable después de un ictus, mejoraría la calidad de vida de los pacientes y disminuiría el impacto socioeconómico que acarrearán estas enfermedades.⁽⁵⁾

La ozonoterapia es una terapéutica ampliamente utilizada en la rehabilitación neurológica tanto en Cuba como en el mundo. Los efectos beneficiosos del ozono se pueden obtener con la aplicación del mismo por diferentes vías.⁽¹⁾ De forma general, este resulta inocuo y de escasos eventos adversos.⁽¹⁵⁾ Sin embargo, existen pocos estudios en la literatura donde se comparen diferentes vías de aplicación de ozono y su repercusión en la calidad de vida en pacientes posictus. Además, se reporta un escaso número de investigaciones acerca de la seguridad de estas vías

de aplicación. Por estas razones el objetivo del presente artículo es describir la frecuencia y seguridad de la aplicación del ozono por diferentes vías y sus combinaciones durante la rehabilitación de pacientes con ictus isquémico.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal retrospectivo. El universo estuvo constituido por todos los pacientes con diagnóstico de ictus isquémico que ingresaron en el Instituto de Neurología y Neurocirugía y fueron tratados con ozono aplicado por diferentes vías en el área de Medicina Natural y Tradicional del Departamento de Medicina Física y Rehabilitación del Instituto de Neurología y Neurocirugía y en el Departamento de Ozonoterapia del Policlínico Rampa, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. La muestra quedó conformada por 247 pacientes atendidos consecutivamente, independientemente de su lugar de residencia. El período del estudio comprendió de enero de 2012 a diciembre 2015.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de ictus isquémico confirmado.
- Pacientes adultos mayores de 18 años.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes que otorguen el consentimiento para participar en el estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes con ictus hemorrágico.
- Pacientes con déficit mental o neurológico.

Variables

Para la recogida de los datos se conformó una planilla de recolección de datos clínicos, donde se incluyeron variables demográficas (edad y sexo).

Otras variables tomadas en cuenta fueron la vía de aplicación de ozono empleada: autohemoterapia, insuflación rectal, ozono en puntos (gatillos y acupuntura), intraarticular.

Estas terapias se aplicaron solas o combinadas en dependencia de las características del paciente. La cantidad de vías aplicadas fue la variable estudiada. Desde el punto de vista de la seguridad de la terapia se consideraron las siguientes variables: ocurrencia de algún evento adverso, descripción del evento adverso, intensidad del evento adverso, relación de causalidad.

Estos eventos fueron caracterizados por su causalidad en relación con las diferentes vías y sus combinaciones según el Algoritmo Karch y Lasagna,⁽¹⁶⁾ modificado por Naranjo y colaboradores (OPS),⁽¹⁷⁾ que los define en probada, probable, posible y dudosa. La intensidad de las RAMs se estableció de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud como: letales, graves, moderadas y leves.⁽¹⁸⁾

Autohemoterapia

La autohemoterapia mayor modificada que consiste en canalizar una vena, extraer cierto volumen de sangre al propio paciente (25 a 30 ml), hacia la jeringuilla, en la que previamente se ha cargado del generador un volumen de 25 a 30 ml de la mezcla O₂/O₃ y un anticoagulante [citrato de sodio (3,13 %), a razón de un ampolla por cada 100 ml de sangre a extraer o heparina sódica a razón de 20 u por ml de sangre]. A continuación, la sangre es ozonizada y luego se reinyecta lentamente al paciente por la misma vena donde se realizó extracción. Esta vía fue utilizada tres veces por semana hasta completar 25 o 30 sesiones según la indicación médica.

Insuflación rectal

Se insufla el ozono médico por vía rectal con una sonda adecuada (hasta 200-300 ml en 20 minutos), en cinco o 10 sesiones consecutivas. La dosis aplicada cada día fue de 20 mg/L (20 mcg/ml) de ozono en 40 ml de oxígeno por insuflación intrarrectal lenta hasta completar 20, 25 o 30 sesiones.

Vía intrarticular

El procedimiento consiste en inyectar intrarticular, a modo de infiltración, pequeñas concentraciones de la mezcla ozono/oxígeno a una concentración

superior a 20 mg de ozono/L de oxígeno directamente en la zona a tratar durante 10 sesiones. Este método se utiliza principalmente en enfermedades osteoarticulares (hernias discales). Se toma el ozono en una jeringa (10-20 ml) y se inyecta muy lentamente en la cápsula articular, con aguja de 4 cm. Esta vía fue utilizada tres veces por semana hasta completar cinco o 10 sesiones según la indicación médica.

Microdosis con ozono en puntos gatillo y de acupuntura

Los puntos gatillo generalmente están situados en los músculos, y a menudo profundamente, por lo que la aplicación debe ser intramuscular y el volumen puede ser entre 5-10 ml en dependencia del sitio anatómico y la concentración entre 10 y 20 mcg/ml.

En puntos de acupuntura o zonas de reflexoterapia la aplicación es intradérmica y fluctúa entre 0,1 a 0,3 ml y hasta 1 ml (máximo), de la mezcla de gas O₂-O₃ a concentraciones inferiores a 30 µg/ml. Esta vía fue utilizada tres veces por semana hasta completar cinco o 10 sesiones según la indicación médica.

Procesamiento estadístico

Los datos recogidos se procesaron mediante el programa Statistica 10.0 para Windows. Los resultados de las variables continuas se expresaron en media (mínimo-máximo) y se calcularon los porcentos de cada una de las variables discretas (grupos etarios, sexo, vías de aplicación, combinación de vías de aplicación, reacciones adversas).

Consideraciones éticas

La participación en la investigación estuvo determinada por el cumplimiento de los criterios de inclusión y, por ende, de la aprobación del paciente mediante la firma del consentimiento informado. Este documento fue elaborado según los acuerdos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial^(19,20) y recibió la aprobación del consejo científico y comité de ética de la institución.

Resultados

Se describe el comportamiento de las variables demográficas de los pacientes con ictus isquémico (tabla 1). La edad promedio fue de 73,7 años. Los pacientes se subdividieron en varios grupos etarios. De los pacientes evaluados, el 53,1 % pertenecían al sexo masculino.

Tabla 1- Datos demográficos de pacientes con ictus isquémico tratados con ozono

Parámetros	N	Media (mín-máx)
Edad (años)	247	73,7 (54,0-88,0)
Grupos etarios; N (%)		
<69		84 (34)
70-74		37 (14,9)
75-79		99 (40,2)
>80		27 (10,9)
Sexo; N (%)		
Femenino		116 (46,9)
Masculino		131 (53,1)

La vía de aplicación más frecuentemente utilizada fue la infiltración de microdosis con ozono en puntos gatillo y acupuntura, sin muchas diferencias porcentuales entre el sexo femenino y masculino (238 pacientes). Solo en la autohemoterapia hubo un predominio del sexo femenino. Teniendo en cuenta la edad, los pacientes de 75 a 79 años fueron los que más terapias de ozono recibieron; siendo la insuflación rectal la vía sistémica más utilizada (52,1 %). La autohemoterapia mayor se aplicó mayoritariamente en el grupo etario más joven, principalmente en los menores de 69 años (tabla 2).

Tabla 2- Distribución de las terapias de ozono aplicadas de acuerdo a la edad y sexo de pacientes con ictus isquémico

Parámetros	Vías de aplicación			
	AHTM	RT	OP	IA
Grupos etarios; N (%)				
< 69	69 (98,6)	27 (14,2)	75 (31,5)	17 (34)
70-74	1 (1,4)	37 (19,5)	37 (15,5)	7 (14)
75-79	-	99 (52,1)	99 (41,6)	20 (40)
>80	-	27 (14,2)	27 (11,3)	6 (12)
Sexo; N (%)				
Femenino	43 (37,1)	85 (73,2)	112 (96,5)	23 (19,8)
Masculino	27 (20,6)	105 (80,1)	126 (96,1)	27 (20,6)
Total	70	190	238	50

AHTM: Autohemoterapia mayor. RT: Insuflación rectal. OP: Puntos gatillo y acupuntura.

IA: Intrarticular.

A los pacientes se les administró ozono por una sola vía o combinaciones de varias. El comportamiento de la cantidad de vías de aplicación en relación con la edad y el sexo se muestra en la tabla 3. La combinación de dos vías fue la más utilizada (178 pacientes). Una vía solo se aplicó en los menores de 69 años, mientras que la combinación de dos vías fue más frecuente en el grupo etario de 75-79 años con un 44,3 %.

La combinación de cuatro vías predominó en el grupo menor de 69 años. En cuanto a la distribución por sexo, las combinaciones de dos y tres vías se comportaron de modo similar en hombres y mujeres. Sin embargo, la aplicación por una sola vía prevaleció en el sexo masculino, con un 70 %, y la aplicación de cuatro vías solo se administró a cuatro pacientes del sexo femenino.

Tabla 3- Distribución de las combinaciones de vías de aplicación del ozono según la edad y sexo de pacientes con ictus isquémico

Parámetros	Cantidad de vías aplicadas			
	1	2	3	4
Grupos etarios; N (%)				
<69	10 (100)	48 (26,2)	23 (41,8)	3 (75)
70-74	-	30 (16,8)	6 (10,9)	1 (25)
75-79	-	79 (44,3)	20 (36,4)	-
>80	-	21 (11,8)	6 (10,9)	-
Sexo; N (%)				
Femenino	3 (30)	81 (45,5)	28 (50,9)	4 (100)
Masculino	7 (70)	97 (54,6)	27(49,1)	-
Total	10	178	55	4

En la tabla 4 se muestra el tipo y la cantidad de reacciones adversas observadas en los pacientes con ictus isquémico luego de la aplicación de las diferentes vías y sus combinaciones. Estas se manifestaron en pocos pacientes y solo se reportaron seis reacciones: somnolencia, lipotimia, mareos e hipoglicemia, lo que constituyó el 2,4 % del total de terapias aplicadas.

La somnolencia fue la reacción adversa más frecuente dentro de la totalidad (50 %). Según la edad de los pacientes, estas reacciones solo se presentaron en los menores de 69 años y los mayores de 80 años, siendo más frecuentes en los menores de 69 años (66,7 %). Mientras tanto, las mujeres presentaron más reacciones (83,3 %).

En cuanto a la asociación entre las vías de aplicación de ozono y las reacciones adversas reportadas en este estudio, las terapias combinadas de ozono tuvieron un mayor número de reacciones adversas (cuatro pacientes). La somnolencia predominó en las vías combinadas (tres pacientes), donde la ozonopuntura se aplicó en todas. A su vez, se reportaron cuatro reacciones adversas donde estuvo

presente la autohemoterapia mayor (AHTM), tanto como única terapia o como combinada. Cabe señalar que en todos los casos se presentaron las reacciones adversas cuando se usó una vía sistémica, ya sea sola o en combinación con una o dos aplicaciones locales (tabla 4).

Tabla 4- Tipo de reacciones adversas de acuerdo a la vía de aplicación, edad y sexo de pacientes con ictus isquémico

Pacientes (N)	Vías	Reacciones	Grupo etario (N)	Sexo (N)
1	AHT	Lipotimia	< 69	M
2	AHT	Mareo	< 69	F
3	RT + OP	Somnolencia	> 80	F
4	AHT + OP	Somnolencia	> 80	F
5	AHT + OP + IA	Hipoglicemia	< 69	F
6	RT + OP + IA	Somnolencia	< 69	F

En cuanto a las características de las reacciones adversas al tratamiento con ozono se encontró que cuatro resultaron de intensidad ligera (insomnios e hipoglicemia) y dos de intensidad moderada (lipotimia y mareo), ninguna de las cuales condicionó la suspensión del tratamiento. La hipoglicemia y lipotimia tuvieron una relación de causalidad probable y el resto se clasificaron como posibles.

Discusión

La ozonoterapia es hoy una práctica médica generalizada en Cuba y en el ámbito internacional. En nuestro país se utilizan las cuatro vías de aplicación para el tratamiento de ozono descritas en este trabajo, tanto en instituciones de primer, segundo como de tercer nivel de atención médica. Esta amplia utilidad práctica demostrada se basa en sus beneficios al organismo como: oxigenante, antioxidante, inmunomodulador, regenerador tisular, analgésico y antiinflamatorio.^(12,20)

La vía más frecuente empleada en los pacientes evaluados fue la microdosis con ozono en puntos gatillo y acupuntura con el objetivo de mejorar la espasticidad muscular y el dolor mioarticular que queda como secuela en muchos pacientes que han sufrido ictus. Las ventajas de esta técnica con respecto a las otras radica en la sinergia terapéutica, ya que logra sumar la eficacia terapéutica del ozono con la de la acupuntura, reportada en otros estudios.^(5,11) De ahí su amplio uso en nuestro medio.

En cuanto a las vías rectal y autohemoterapia mayor tienen un efecto sistémico muy similar. Se utilizan para tratar enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, ya sea este la causa o el efecto, en las enfermedades asociadas a trastornos del sistema inmune, a disfunción vascular, disfunciones metabólicas, deficiencia del metabolismo del oxígeno, así como en el tratamiento complementario en el cáncer. Por tanto, su utilización tiene un amplio espectro de enfermedades.^(12,22) El desbalance del estado redox de las células forma parte de la cascada fisiopatológica del ictus, por lo que es adecuada la aplicación de este método. La decisión de poner una u otra depende de una evaluación médica personalizada de cada paciente.

Durante la investigación se observó que la autohemoterapia mayor fue realizada con más frecuencia en el grupo de menor edad, ya que en estos el acceso venoso es más tolerado que en los pacientes envejecidos.⁽⁶⁾ Varios trabajos reportan esta vía de aplicación del ozono en pacientes de estas edades con otras enfermedades (diabetes mellitus tipo II, retinosis pigmentaria, fibromialgia, artritis reumatoide).^(6,23,24) La vía rectal es la vía sistémica más utilizada en Cuba, lo cual coincide con lo reportado en este estudio. Esa vía tiene efectos similares a la autohemoterapia mayor, con la ventaja de que es menos invasiva y costosa, favorece un mejor aprovechamiento de los efectos de la fisioterapia, así como un mejor control metabólico y de los factores de riesgo de estos pacientes de presentar nuevamente un evento cerebrovascular.⁽⁵⁾

Se espera que la combinación de un método sistémico y otro tópico sea una estrategia clínica para lograr un efecto terapéutico más efectivo. Mientras tanto,

el uso de más de dos vías se considera en casos excepcionales, cuando los pacientes ya han sido tratados sin lograr la respuesta esperada.

El empleo de una sola vía fue terapéuticamente necesario en los pacientes más jóvenes, debido a que estos tienen una capacidad mayor de respuesta a los estímulos que produce el ozono, posiblemente asociada a que estos tienen una menor comorbilidad y menos factores de riesgo que pueden interferir en la respuesta deseada.

Como en estos pacientes, la autohemoterapia mayor fue realizada con bolsas siliconadas, que no reaccionan con el ozono. Quizás esta sea la razón por la que las reacciones adversas que se reportan en este estudio no coincidan con las reportadas en otros trabajos.⁽²⁵⁾ Las reacciones adversas que señalan estos autores la relacionaron con el uso de bolsas no resistentes al ozono que producían sustancias con efectos pirógenos y que producían síntomas como náuseas, sensación de estómago repleto, euforia, fatiga inusual y sabor metálico bucal,⁽²⁵⁾ lo que no se observó en nuestros pacientes. En este estudio también fue bajo el porcentaje de reacciones adversas con respecto a la totalidad de pacientes. Similar resultado reportó *Bocci* en 2005 de acuerdo con la seguridad del uso del ozono.⁽²²⁾

El hecho de que en todos los pacientes en los que se presentaron estas reacciones estaba vinculada con una vía sistémica pudiera deberse con el pequeño, transitorio y controlado estrés oxidativo que se produce con el ozono, que es la base de su mecanismo de acción a través del cual se desencadena su efecto antioxidante por un mecanismo hormético.⁽²⁶⁾ En el caso de la somnolencia, que fue la más frecuente, pudiera también estar relacionada a los efectos que puede tener el ozono sobre la serotonina y catecolaminas en el cerebro.⁽²⁷⁾ En el caso de la hipoglicemia, mareo y lipotimia presentado siempre estuvo presente una vía mínimamente invasiva (autohemoterapia mayor), por lo que pudiera estar más relacionado con el efecto mismo de la punción venosa que con la acción propia del ozono.⁽²⁸⁾

Limitaciones

No se evaluó la efectividad de la ozonoterapia en los pacientes.

Conclusiones

La ozonoterapia aplicada por las vías rectal, autohemoterapia mayor, intrarticular y en infiltraciones de microdosis en puntos gatillos y puntos de acupuntura resulta ser un tratamiento seguro para su aplicación en pacientes con ictus isquémico.

Las vías de aplicación de ozono y las combinaciones empleadas en pacientes con ictus isquémico durante su rehabilitación resultan seguras como tratamiento adyuvante. No obstante, la autohemoterapia mayor y microdosis en puntos gatillos y puntos de acupuntura debieran emplearse con cuidado y bajo la supervisión de un especialista.

Referencias bibliográficas

1. Di Mauro R, Cantarella G, Bernardini R, Di Rosa M, Barbagallo I, Distefano A, et al. The Biochemical and Pharmacological Properties of Ozone: The Smell of Protection in Acute and Chronic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):634. doi: <https://10.3390/ijms20030634>
2. Kakkad VJ. Neurological deficits treated with Ozone Therapy [abstract]. *Proceedings of the 5th. WFOT Meeting.* 2016; Mumbai, India. *J Ozone Ther;*2(2). doi: <https://10.7203/jo3t.2.2.2018.11155>
3. Pandolfi S, Zammitt A, Franzini M, Simonetti V, Liboni W, Valdenassi L, et al. Effects of oxygen ozone therapy on cardiac function in a patient with a prior myocardial infarction. *Ozone Therapy* 2017;2(1):6745. doi: <https://10.4081/ozone.2017.6745>
4. Qiu J y Chen HS. Efficacy and safety of ozone therapy administered by autologous blood transfusion for acute ischemic stroke: study protocol for a

multi-center open-label large-sample parallel randomized controlled trial. Asia Pac Clin Transl Nerv Syst Dis. 2016;1(2):37-42. doi:

<https://10.4103/2468-5577.181233>

5. Borroto V, Lima LB, Lima S, Marín M, Castellanos JC, Cambara R. Prevención del ictus con la aplicación de ozonoterapia. Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación. 2013 [acceso 08/02/2020];5(1):3-16. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=53438>

6. Bermúdez Rojas LE. Análisis en 11 casos de variables clínicas medidas en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II, durante la aplicación de ozono sistémico mediante autohemoterapia mayor. Revista Española de Ozonoterapia. 2015 [acceso 08/02/2020];5(1):39-48. Disponible en:

<http://www.revistaespañoladeozonoterapia.es/index.php/reo/article/view/69/71>

7. Padilla Gómez EM, Sueiro Sánchez I, Quintero Chis I, Domínguez Rojas C, Hernández Millán AB, Ercia Sueiro LE. Usos terapéuticos del ozono en los servicios de salud. Rev Cubana Med Nat Trad. 2016 Oct [acceso 10/02/2020];1(1). Disponible en:

<http://www.revmnt.sld.cu/index.php/rmnt/article/view/17/36>

8. Elorriaga Sagarduy G. Utilidad del ozono para terapia en cirugía ortopédica. Mon Act Soc Esp Med Cir Pie Tobillo. 2017;9:68-74. doi:

<https://doi.org/10.24129/j.mact.0901.fs1705010>

9. Bladinieres-Camara JE, Uhthoff-Brito S, Alcalá-Durana R, Anaya-Prado R, Lara-Ramírez EE. Pie diabético neuroisquémico tratado con ozonoterapia.

Consecuencias del manejo y tratamiento. Cir Gen. 2015 Ene-Jun [acceso 10/02/2020];37(1-2):44-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cirgen.2015.05.007>

10. Bocci V, Borrelli E, Zanardi I, Travagli V. The usefulness of ozone treatment in spinal pain. Drug Des Devel Ther. 2015 May;9:2677-85. doi:

<https://10.2147/DDDT.S74518>

11. Rowen RJ y Robins H. Ozone Therapy for Complex Regional Pain Syndrome: Review and Case Report. Curr Pain Headache Rep. 2019 May;23(6):41. doi:

<https://10.1007/s11916-019-0776-y>

12. Smith AJ, Oertle J, Warren OD, Prato D. Ozone Therapy: A Critical Physiological and Diverse Clinical Evaluation with Regard to Immune Modulation, Anti-Infectious Properties, Anti-Cancer Potential, and Impact on Anti-Oxidant Enzymes. OJMIP. 2015 Ago;5(3):37-48. doi:
<http://10.4236/ojmip.2015.53004>
13. Estel C, Conti CR. Global Burden of Cardiovascular Disease. CVIA; 2016 Ene;1(4):369-77. doi:
<http://10.15212/CVIA.2016.0029>
14. MINSAP. Anuario Estadístico de Salud 2018. Anuario-Electrónico-Español. 2019 [acceso 10/02/2020]. Disponible en:
<http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf>
15. Borroto V, Lima LB, Alvarado F, Lima S, Castellanos JC, Cambara R. Ozonopuntura en el tratamiento de la artrosis de rodilla. Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación. 2013 [acceso 14/02/2020];5(1):43-54. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedfisreah/cfr-2013/cfr131e.pdf>
16. Jacobs MT. Zwischenfalle und typische komplikationen in der Ozon-sauerstoff-therapie. Baden-Baden: Atti Congresso sull'ozono;1981:20.
17. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1977 Mar;21(3):247-254. doi:
<https://10.1002/cpt1977213247>
18. Naranjo CA, Du Souich P, Busto UE. Métodos en Farmacología Clínica. Organización Panamericana de la Salud. PNSP/91-15. 1992 [acceso 14/02/2020]. Disponible en:
<http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/3133/Metodos%20en%20farmacologia%20clinica.pdf?sequence=1>
19. Laporte JR, Baksaas I, Lunde PKM. General background. En: MNG Dukes, editor. Drug utilization studies: methods and uses. 2nd ed. WHO regional publications. European series N° 45. Copenhagen: Oficina Regional Europea de la OMS;1993. pp. 5-22.

20. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA 2013;310(20):2191-2194.
21. Baeza J, Cabo JR, Gómez M, Menéndez S. WFOT's Review on Evidence Based Ozone Therapy. World Federation of Ozone Therapy-WFOT. 2015; 116 pp.
22. Bocci V. Ozone: A new medical drug. Netherlands: Springer Publishers;2005;295 pp.
23. Mondéjar Barrios MD, Rosas Durand LO. Aplicación de la ozonoterapia en pacientes con artritis reumatoide. In Crescendo Institucional. 2016;7(1):11-20. doi:
<http://10.21895/incres.2016.v7n1.02>
24. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Piasentin C, Lleshi A, Taibi R. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2019;23:1786-8. doi:
http://10.26355/eurrev_201902_17141
25. Pérez Aguiar LJ, Román González C, Herrera Mora M, Barrientos Castaño A, Leyva Cid AM. Reacciones adversas de la ozonoterapia en pacientes con retinosis pigmentaria. Rev. Cubana Oftalmol. 2015 [acceso 23/11/2019];28(4):360-5. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762015000400005&lng=es
26. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. Med Res Rev. 2009;29(4):646-82.
27. Viebhahn-Hánsler R. The use of ozone in Medicine. 5th ed. Germany: ODREI Publishers, 2007:148-155.
28. Hidalgo-Tallón FJ y Torres LM. Ozonoterapia en medicina del dolor Revisión. Rev Soc Esp Dolor. 2013 [acceso 25/02/2020];20(6):291-300. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v20n6/03_revision-mba.pdf

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Vivian Borroto: Conceptualización, curación de datos, investigación, recursos, validación, administración del proyecto, revisión y edición.

Elizabeth Padilla: Investigación, metodología, conceptualización, curación de datos, análisis formal, recursos, redacción del borrador inicial y validación.

Marisol Peña: Metodología, conceptualización, curación de datos, redacción del borrador original, revisión y edición.

Anay Cordero: Conceptualización, análisis formal, metodología, recursos, visualización, redacción del borrador original, revisión y edición.

Sergio González: Análisis formal, metodología, redacción del borrador original, revisión y edición.