



## Revisión bibliográfica

---

# Tratamiento de lipólisis de grasa submentoniana con ozonoterapia y sus efectos en el síndrome de apnea obstructiva crónica y estética.

**Juliana Varão**

Instituto Mind in Health, Oporto, Portugal. Colegio Brasileño de Armonización Orofacial, Brasil

---

### Palabras clave

lipólisis, grasa submentual, apnea obstructiva del sueño, ronquidos, papada, lipólisis de ozono, doble mentón, adelgazamiento facial

---

### Resumen

---

La acumulación de grasa en la región submentual representa una desventaja estética importante, originando la papada y además implica un problema de salud grave, pues está asociada a la apnea del sueño, el estrés oxidativo e incluso la muerte por hipoxia cerebral y paro respiratorio en una gran parte de la población en todo el mundo. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la terapia de ozono como herramienta segura para tratar el exceso de la grasa localizada, ya que los otros procedimientos comúnmente utilizados tienen efectos secundarios cuestionables, como alteraciones de la función hepática y cambios en la homeostasis. El estudio es una revisión de la literatura con ozonoterapia, sus formas de administración, concentraciones, periodicidad, contraindicaciones, en las situaciones y comorbilidades prescritas para valorar y evaluar una propuesta terapéutica efectiva y segura en la reducción volumétrica de la grasa submentual. Se revisaron las bases de datos MedLine de PubMed y Zotero ISCO3 de los artículos publicados entre 1990 a 2020, usando las palabras clave: ozono terapia, apnea obstructiva del sueño, grasa submentual, lipólisis. El estudio sugiere que la ozonoterapia es efectiva y tiene baja incidencia de efectos colaterales, y requiere más estudios clínicos con muestras amplias para establecer protocolos en su aplicación, con seguimiento del paciente por un tiempo más prolongado para verificar la eficacia del tratamiento a largo plazo.

...

---

## Keywords

*lipolysis, submental fat, obstructive sleep apnea, snoring, dewlap, ozone lipolysis, double chin, facial slimming.*

---

## Abstract

*The fat accumulation in the submental region represents a significant aesthetic disadvantage, causing the double chin and also implies a serious health problem, as it is associated with sleep apnea, oxidative stress and even death from cerebral hypoxia and respiratory failure in a large part of the population worldwide. This study aimed to evaluate ozone therapy as a safe tool to treat excess of fat in the submental region, as the other procedures commonly used have questionable side effects, such as a liver overload function and changes in homeostasis. The study is a review of the literature with ozone therapy, its administration forms, concentrations, periodicity, contraindications, in the prescribed situations and comorbidities to evaluate an effective and safe therapeutic proposal in the volumetric reduction of submental fat. The data bases reviewed were MedLine databases of PubMed and Zotero ISCO3 of the articles published between 1990 to 2020, using the keywords: ozone therapy, obstructive sleep apnea, submental fat, lipolysis. The study suggests that ozone therapy is effective and has a low incidence of side effects, although requires more clinical studies with large samples to establish protocols in its application, with patient follow-up for a longer time to verify the efficacy of long-term treatment.*

### **Sugerencia sobre cómo citar este artículo:**

Varão, Juliana..(2020). Tratamiento de lipólisis de grasa submentoniana con ozonoterapia y sus efectos en el síndrome de apnea obstructiva crónica y estética. *Ozone Therapy Global Journal* Vol. 10, nº 1, pp 207-239

## Introducción

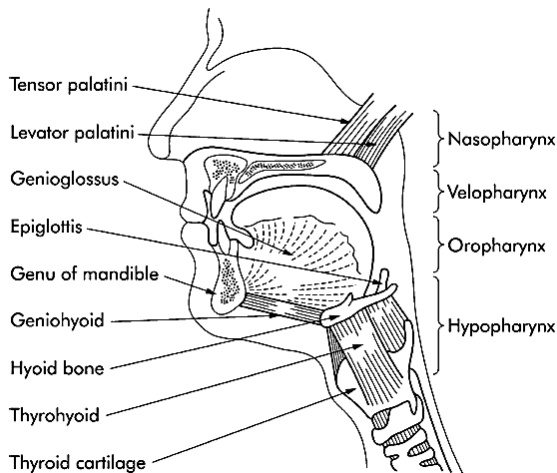
El aumento volumétrico en la grasa submental, también conocida como papada, se considera un problema o una molestia estética, pero lo más importante es que puede representar un gran problema de salud. La región submental sufre dos tipos de aumento, el volumétrico, que puede ser causado por un aumento de la grasa; y el aumento debido a la laxitud del tejido con el ensanchamiento de las fibras musculares y todo su sistema de fascias, ligamentos y tejidos que sostienen la región. Lo más importante es comprender que el aumento volumétrico o la dehiscencia de la región submental deben evaluarse bien antes de un diagnóstico y planificación del tratamiento. Específicamente, en este trabajo de revisión de la literatura, se relaciona el aumento volumétrico de la región submental, por exceso de tejido adiposo con apnea obstructiva del sueño, y su relación causal, ya que la circunferencia cervical incrementada generalmente está presente entre los factores predisponentes del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). El trabajo también se propone elevar un tratamiento más seguro con un mayor impacto positivo en el organismo del paciente, que conduzca a una mejora en los aspectos estéticos y sistémicos. Es muy común que los pacientes busquen atención para reducir el volumen submental, debido a consideraciones estéticas, porque su presencia da la impresión de tener un aspecto descuidado y envejecido. Es por ello que buscan alternativas simples y rápidas para su resolución, a través de inyecciones de sustancias, o incluso la liposucción. Sin embargo, al tener conocimiento, a través de la asistencia y la anamnesis sobre todos los daños secundarios a la presencia de esa estructura hipertrofiada, se dan cuenta de que es necesario comprender un poco más sobre la razón que promovió su aparición.

Además de poder diagnosticar otras enfermedades directamente relacionadas, como la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, tenemos la oportunidad de investigar una enfermedad que difícilmente se plantea en la primera evaluación: la obstrucción de las vías respiratorias durante el sueño, que puede ser causada por el aumento de volumen submental y cervical, y que normalmente se encuentra dentro de los factores predisponentes de causalidad en la evaluación de SAOS. La región submental hipertrófica debido al aumento de grasa tiende a comprimir el espacio laringofaríngeo posterior y superior al desplazar la lengua, promoviendo así una obstrucción en la orofaringe también durante el sueño, lo que dificulta o incluso evita el paso del aire. Todas estas obstrucciones se evalúan mediante exámenes radiográficos y clínicos y mediante el examen de polisomnografía. (1-4, 6)

La grasa cervical se ha identificado como un problema importante en el desarrollo de la SAOS, y todos los demás factores son secundarios a la grasa del cuello.(6) Según Hillel *et al.*, (6) esta evaluación se afirma al comparar el Volumen de grasa del cuello (VGC = NFV- *Neck fat volumen*) con el riesgo de desarrollar la SAOS. En base a esto, existe la idea de que el tamaño del cuello también influye en el desarrollo de SAOS, y que las variaciones en la circunferencia del cuello están estrechamente relacionadas con SAOS. (6, 7) Del mismo modo, se ven áreas transversales más grandes del cuello en pacientes con SAOS en comparación con aquellos sin SAOS. (6,8) Sin embargo, la correlación entre la circunferencia del cuello y el SAOS también puede estar relacionada el género, con un aumento en la prevalencia de la SAOS en los hombres en comparación con las mujeres, debido al hecho de que los hombres tienden a tener una mayor circunferencia del cuello. (6, 9) Davies y Stradding explican que el tamaño del cuello es un predictor de obstrucción y que es el principal problema en los episodios de apnea (6,7).

La acumulación de la grasa submentual y cervical es mucho más común en la obesidad, que se caracteriza por la acumulación excesiva de la grasa en el tejido adiposo y, ectópicamente, en otros órganos, como en el hígado, como resultado de períodos crónicos de equilibrio energético positivo, caracterizado por una ingesta calórica mayor que el gasto energético. Clínicamente, los pacientes se consideran obesos después de alcanzar un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg /m<sup>2</sup>. La prevalencia de la obesidad ha aumentado significativamente en las últimas décadas, alcanzando niveles globales de pandemia, (10) un hecho alarmante atribuido principalmente al estilo de vida actual, caracterizado por un comportamiento sedentario y hábitos alimenticios poco saludables. Una preocupación importante de salud pública es el hecho de que la obesidad a menudo se asocia con el desarrollo de varias enfermedades crónicas, como diabetes tipo 2, (11) enfermedades cardiovasculares, (12) esteatosis hepática (13) y algunos tipos de cáncer (14). Vale la pena señalar que, aunque la obesidad es un factor de riesgo importante para los trastornos metabólicos, no todas las personas obesas desarrollan las enfermedades mencionadas.(3) Además, en pacientes obesos, observamos que la acumulación de grasa en la región submentual, promueve la constricción de las vías aéreas en la región posterior de la laringofaringe, y superior en la orofaringe.

De las anomalías craneofaciales de la estructura esquelética y de los tejidos blandos, las más comúnmente asociadas con el SAOS por promover la obstrucción física incluyen la deficiencia mandibular, hipoplasia maxilar, posición inferior del hueso hioides, espacio aéreo posterior estrecho, mayor flexión de la base craneal, estiramiento del paladar blando, (15) y un aumento en el tejido adiposo en las vías aéreas superiores y una reducción en el tamaño de las estructuras craneofaciales. (16) Incluso con estas observaciones, es necesaria una mayor categorización de estas estructuras (Fig. 1). (17, 18)



**Figura 1.** Representación anatómica de la vía aérea superior que muestra las estructuras importantes que afectan la permeabilidad de las vías aéreas superiores. La mayoría refleja un punto común de colapso durante las apneas obstructivas, es la orofaringe retropalatal o la velofaringe o ambas. (17, 18)

La velofaringe (o orofaringe retropalatal) tiene el área de sección transversal más estrecha que la vía aérea superior, es un lugar de alto riesgo de obstrucción (17, 19, 20). Anteriormente estaba delimitado por el paladar blando y la lengua, luego se ha delimitado por los músculos constrictor superior, medio e inferior y lateralmente por los músculos orofaríngeos (hyoglossus, styloglossus, styloid, stylopharynx, palatoglossus, palatopharyngeal, palafaríngeo, palatofaríngeo), tejido faríngeo superior, medio e inferior, por el tejido constrictor faríngeo superior, medio e inferior, amígdalas linguales y palatinas, ubicadas en la base de la lengua y en ambos lados de la orofaringe, respectivamente, y las adenoides, ubicadas en el techo de la nasofaringe) y por las almohadillas de grasa del tejido adiposo (parafaringe). La disminución en la sección transversal de la orofaringe debido a la aglomeración o disfunción de cualquiera de estas estructuras adyacentes puede predisponer a la obstrucción. (17) El SAOS empeora durante el sueño REM.

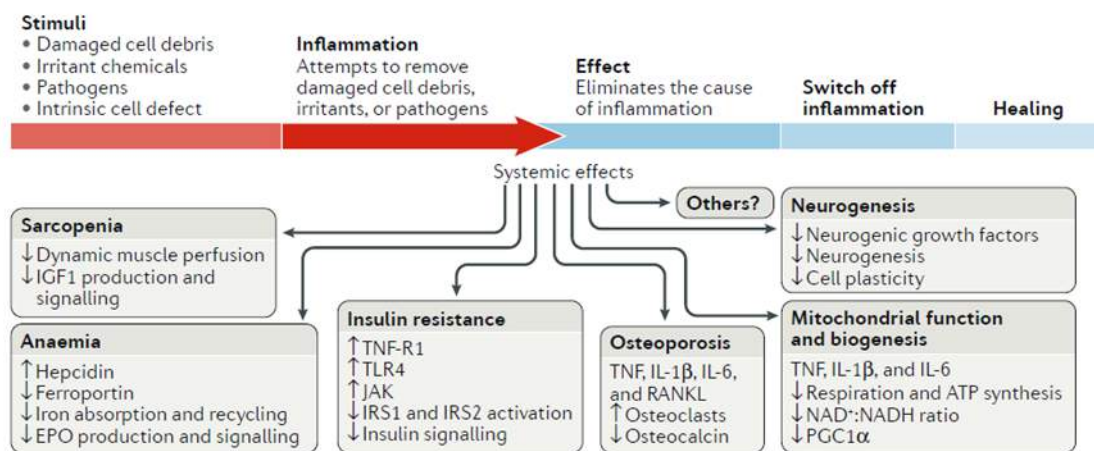
La atonía muscular promovida por esta fase relaja aún más los músculos dilatadores de las vías aéreas superiores, disminuyendo el tono y favoreciendo el colapso, y la disminución de la quimio sensibilidad y la excitación, que sirven para despertar al paciente, termina retrasando este despertar que conduce a una hipoxemia aún más profunda. La atonía muscular relacionada con el sueño REM también reduce el volumen pulmonar final espirado y, por lo tanto, el almacenamiento de oxígeno, un efecto que puede exacerbarse aún más por la presencia de obesidad (17, 21).

Es conocido que, tanto la obesidad como el envejecimiento, tienen en común: la inflamación. En este caso, es importante tener en cuenta un tratamiento más efectivo de forma causal para que los resultados sean duradero, tanto en estética como en funcionalidad, investigando la disponibilidad de un perfil único de biomarcadores que permita un diagnóstico diferencial entre la verdadera inflamación y la inflamación crónica, sostenida por la persistencia de una causa infecciosa o tóxica. Finalmente, las pruebas son necesarias para probar la hipótesis de que la modulación de la inflamación previene el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, así como la multimorbilidad, discapacidad y fragilidad. (1)

La inflamación crónica leve generalmente se considera un biomarcador del envejecimiento biológico acelerado o uno de los mecanismos en los que el proceso de envejecimiento se asocia con una mayor susceptibilidad global a todas las enfermedades, tales como: enfermedades cardiovasculares crónicas, enfermedad renal, cáncer, depresión, demencia, osteoporosis, sarcopenia y anemia, acumulación excesiva de grasa. (1, 3, 22, 23-27)

En los factores de riesgo y las causas de la inflamación, el envejecimiento está asociado con la desregulación inmunológica, cuyas características más evidentes son los niveles sanguíneos altos de mediadores proinflamatorios en la ausencia de desencadenantes y, en paralelo, la capacidad reducida de mostrar una respuesta inflamatoria efectiva en presencia de estímulos inmunogénicos. (22, 28) El estado proinflamatorio se caracteriza por altos niveles circulantes de marcadores proinflamatorios, que incluyen IL-1, proteína antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RN), IL-6, IL-8, IL-13, IL- 18, proteína C reactiva (PCR), IFN $\alpha$  e IFN $\beta$ , factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ), factor de necrosis tumoral (TNF) y sus receptores solubles (miembros de la superfamilia de receptores TNF 1A y 1B) y amiloide sérico A. La lista de marcadores proinflamatorios asociados con el envejecimiento no se ha compilado debido a la dificultad de aplicar las técnicas proteómica en plasma y suero. Se detectan altos niveles de marcadores proinflamatorios asociados con la edad en la mayoría de las personas de edad avanzada, incluso en ausencia de factores de riesgo y enfermedades clínicamente activas. (1, 22, 29-31)

En base a estos hallazgos, muchos investigadores han propuesto que la inflamación es un marcador del envejecimiento acelerado y debería considerarse uno de los pilares de la biología del envejecimiento. (1, 32) Las causas principales de la inflamación son poco conocidas, al igual que los mecanismos que vinculan la inflamación con la enfermedad cardiovascular (ECV) y muchos otros resultados de salud. Una pregunta crítica es si la inflamación causa directamente la patología asociada o si es un biomarcador de la tasa de envejecimiento biológico. La respuesta a esta pregunta puede depender de la edad de los pacientes y de si consideramos la ECV sola o la ECV en el contexto de deficiencias y multimorbilidad, (1) además de las discapacidades asociadas, como la apnea del sueño y la interrupción de las fases del sueño.



**Figura 2** La Inflamación induce a uno estado catabólico, causa afecciones patológicas relacionadas con la fragilidad, las enfermedades cardiovasculares y el envejecimiento. **Sarcopenia:** la inducción de resistencia anabólica en el músculo inhibe el ajuste de la perfusión a los estímulos anabólicos, así como la producción y señalización del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1) (33-39). **Anemia:** la elevación crónica de los niveles de IL-6 causa anemia a través de la producción de hepcidina, la reducción del transportador de hierro transmembrana de ferroportina y la inhibición de la absorción y reciclaje de hierro, además de la interferencia en la producción y señalización de la eritropoyetina (EPO) (22, 40) **Resistencia a la insulina:** el miembro del receptor del factor de necrosis tumoral 1A (TNF-R1) y la superfamilia Toll tipo 4 (TLR4) bloquea la señalización de la insulina al activar la Janus quinasa (JAK), que causa la fosforilación de la serina sustrato receptor de insulina 1 (IRS1) e IRS2, que contribuyen a la resistencia a la insulina (1, 41). **Osteoporosis:** miembro de la superfamilia 11 del ligante TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF (RANKL) contribuye a la osteoporosis, estimula el crecimiento y la actividad de los osteoclastos e inhibe la producción de osteocalcina (42, 43).

**Biogénesis mitocondrial:** los estudios in vitro muestran que TNF, IL-1 $\beta$  e IL-6 inducen disfunción mitocondrial con respiración controlada mediante síntesis reducida de ATP, una relación NAD<sup>+</sup>: NADH reducida y niveles reducidos de RNAm de PPAR $\gamma$ 1A (que codifican receptores activados) por proliferadores de peroxisomas coactivador 1 $\alpha$ ; PGC1 $\alpha$ , lo que sugiere un deterioro de la biogénesis mitocondrial (44). **Neurogénesis:** las citocinas proinflamatorias interfieren con la actividad biológica de los factores de crecimiento neuronal, como el factor neurotrófico derivado del cerebro, que afecta la neurogénesis y la plasticidad (23). En consecuencia, la adición de IFN $\alpha$  a las células progenitoras del hipocampo humano reduce la neurogénesis (45). Estos son solo algunos ejemplos de cómo la inflamación crónica promueve un estado catabólico, lo que sugiere una posible hipótesis unificadora. Durante un ataque agudo de inflamación, inducido, por ejemplo, por una infección, la vigilancia del daño y las funciones de reparación continua en múltiples tejidos se inhiben crónicamente, lo que lleva a daños acumulados en orgánulos y macromoléculas. Con el tiempo, esta acumulación de daños en diferentes tejidos y órganos puede llegar a ser tan grave que no puede ser compensada y causa fragilidad irreversible. (1)

Los niveles séricos de homocisteína y la SAOS tienen una relación estrecha y significativa. Los análisis han demostrado que los pacientes con SAOS tienen un nivel de homocisteína sérica más alto que los pacientes sanos. Además, esta diferencia es bastante significativa dados los grados moderados o severos de SAOS. (46) La homocisteína (Hcy) es un alfa (46, 47), se ha observado que tiene una estrecha relación con muchas enfermedades (46, 48, 49). El nivel sanguíneo de Hcy está independientemente relacionado con un riesgo proporcional de mortalidad (46, 50). Por ejemplo, Chambers et al. demostraron que la hiperhomocisteinemia debilita el endotelio y promueve y mantiene el estrés oxidativo (46, 51).

### **Los adipocitos como objetivo**

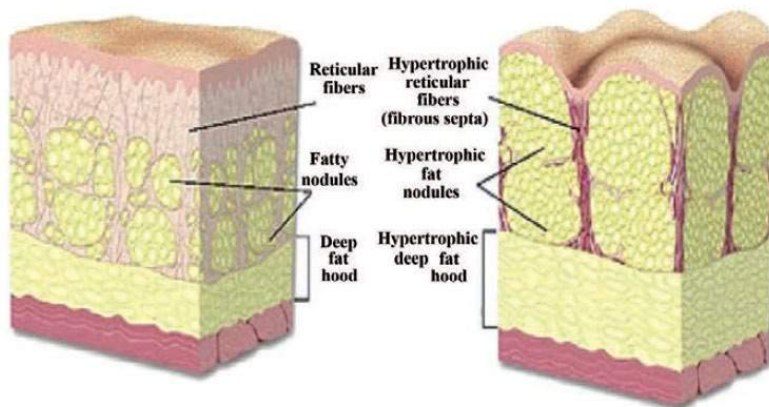
Por mucho tiempo, la grasa se consideró poco en los procesos que regulan el cuerpo, delegándola únicamente en la función de barrera térmica y mecánica, así como en el almacenamiento de energía en forma de triglicéridos, que más tarde los transforma en ácidos grasos y glicerol de acuerdo con las necesidades del organismo. (52) Hoy, a la luz de la investigación y los resultados actuales, se lo considera un verdadero tejido endocrino, involucrado en muchos mecanismos metabólicos por los cuales juega un papel fundamental en la producción y síntesis de señales complejas involucradas en la interacción entre órganos distantes. (52, 53) En la obesidad, la cantidad de secreción alterada de adipocinas determina importantes trastornos circulatorios y metabólicos, actuando como un cofactor de enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico (52, 53)



El tejido adiposo es como un órgano verdadero por sus diversas funciones endocrinas y metabólicas (52-54) que se encuentran principalmente en la capa subcutánea, donde forma un pánículo de varios grosores, que consiste en agregaciones de adipocitos densamente unidos y envueltos en una red de fibras reticulares, dividido en los lóbulos por tabiques del tejido conectivo, donde hay una densa red de vasos con cada adipocito que está en contacto. (52, 55) Durante algunos años, se ha demostrado que la grasa no es solo un tejido responsable de la conservación del exceso de calorías en forma de triglicéridos o la liberación de ácidos grasos según las necesidades. (52, 54) Existe una relación directa entre el aumento de la grasa corporal y la producción de ácidos grasos (FFA), hormonas y moléculas proinflamatorias, quienes juntos están involucrados en las complicaciones asociadas con obesidad, hipertensión y dislipidemia, llegando al síndrome metabólico. (52- 54) La mayor cantidad de moléculas proinflamatorias parecen ser emitida por las células del propio tejido adiposo, como las células eosinofílicas, los monocitos y los macrófagos. La leptina y la adiponectina son secretadas solo por los adipocitos, la liberación de interleucinas y varias citocinas inflamatorias, como la producción de factores de crecimiento y defensa, son más demandadas por otros componentes celulares subcutáneos. El sufrimiento tisular causado por las moléculas proinflamatorias determina un estado de hipoxia celular, con el consiguiente aumento de la angiogénesis, el número de fibroblastos y macrófagos. (52-54) En exceso de peso, los cambios morfológicos y funcionales del tejido subcutáneo no solo afecta al adipocito, a través de mecanismos nutricionales neurales, hormonales y paracrinos, el aumento de la adipogénesis estimula el reclutamiento y la proliferación de células mesenquimatosas precursoras, los pre-adipocitos, y su posterior diferenciación en formas maduras de células grasas. (52-54) La respuesta inflamatoria conduce a la alteración de los componentes del tejido, siendo más relevantes para la matriz extracelular, daños que se exacerban por la fibrosis endotelial. (52, 56)

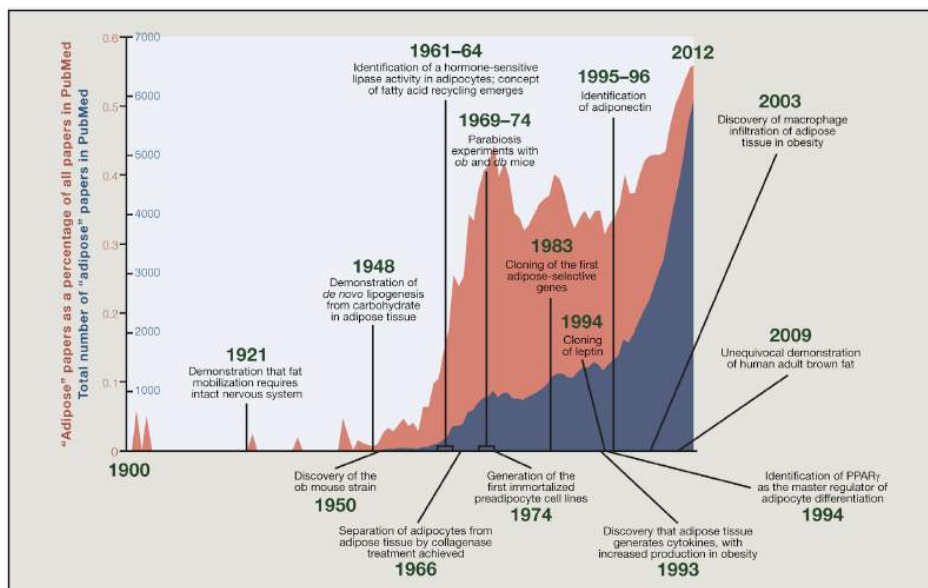
El tejido adiposo es del 15 al 20% del peso corporal total. La cantidad varía ampliamente en relación con la edad, el sexo (Fig. 3), su ubicación en el cuerpo y el estado nutricional. Muchas características (protección mecánica y aislamiento térmico del cuerpo) también actúan como lugares de almacenamiento y reservas de metabolitos de energía. La capacidad del tejido adiposo para acumular triglicéridos es prácticamente ilimitada, y los adipocitos pueden sufrir hipertrofia por acumulación en el orden de miles de veces. El tejido adiposo interviene en los mecanismos de termogénesis y el mantenimiento de la temperatura corporal y es capaz de secretar la hormona o sustancias similares a las hormonas. (52, 54)

En individuos obesos, así como en acumulaciones localizadas de grasa como en la región submental, hay hipertrofia de adipocitos, por lo tanto, generalmente requiere un mayor consumo de energía, desencadena procesos proinflamatorios en cascada que causan una mayor vascularización del tejido adiposo con infiltración de macrófagos, liberación de citocinas, resistencia local a la insulina, lipólisis acelerada con la liberación de FFA, disminución de la producción de adiponectina y aumento de la producción de leptina. (52-54) Hoy está claro que la secreción alterada de adipocinas en la obesidad, especialmente abdominal, así como en grasa localizada, determina importantes trastornos circulatorios y metabólicos. En el tejido adiposo visceral y subcutáneo, especialmente en el obeso, se produce inflamación y edema de estasis, con un aumento en la producción de interleucinas proinflamatorias (IL-6, IL-8), angiotensinógeno, inhibidor-1 del activador del plasminógeno, TNF- $\alpha$ , factores de crecimiento, factores de crecimiento endotelial vascular. Muchos de estos factores son producidos por la fracción estroma vascular del tejido adiposo y los macrófagos infiltrados en el propio tejido adiposo. (52, 55) Además de determinar un ambiente inflamado, los productos de adipocitos viscerales, a diferencia del tejido subcutáneo, tienen acceso directo al hígado, amplificando las consecuencias negativas debido al exceso de grasa visceral. Muchos de ellos tienen un papel en la relación entre obesidad central, enfermedad cardiovascular, dislipidemia, diabetes tipo dos e inflamación sistémica. En enfermedades que involucran tejido adiposo subcutáneo, es razonable pensar que, en condiciones de dolor tisular sin evidencia patológica, los adipocitos pueden estar produciendo inflamación por la liberación de factores quimiotácticos. (52, 56)



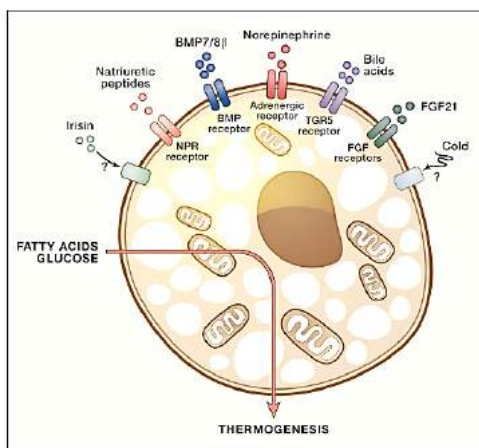
**Figura 3.** Organización del tejido adiposo subcutáneo en la región masculina (izquierda) y femenina (derecha). En los hombres, las ramas que delimitan los lóbulos de la capa areolar conectiva asumen una organización oblicua, mientras que en las mujeres están dispuestas de forma ortogonal, de modo que en el plano cutáneo la convexidad clásica se caracteriza por el perfil montañoso del borde dermo-hipodérmico. (52)

Los adipocitos se pueden dividir en diferentes clases, llamadas blanco, marrón y beige. Estos tipos comparten varios atributos, pero también difieren en aspectos críticos, que incluyen aspectos de su gen y perfil de expresión secretora, su origen en el desarrollo y su potencial terapéutico. (57) Las vías que dan lugar a adipocitos maduros todavía se están estudiando, pero incluyen un origen perivascular con varias formas de transición que pueden identificarse utilizando marcadores de superficie celular. En algunas situaciones fisiológicas, puede haber inter conversión de tipos de adiposos o incluso entre adipocitos y no adipocitos, lo que sugiere una notable plasticidad. (58) La composición del tejido adiposo cambia drásticamente durante la sobrenutrición, lo que implica cambios en el tamaño y la cantidad de adipocitos, tipo y cantidad de células inmunes y matriz extracelular. Finalmente, estos eventos predisponen a la disfunción metabólica observada en la obesidad. (59) El tejido adiposo realiza una amplia gama de funciones según la ubicación física y el estado fisiológico. (4, 60) Las investigaciones sobre el tema de los adipocitos cobra gran interés en las ciencias en los últimos años (Fig. 4).



**Figura 4.** Evolución de las investigaciones sobre los adipocitos. Artículos que aparecen en PubMed usando el término "adiposo" entre el año 1900 y 2012. Número total de artículos sobre el tema (azul) y número de artículos relativo, porcentaje con respecto a todos los demás artículos (rojo). Los eventos importantes en la investigación del tejido adiposo en biología se indican con la fecha de publicación. Ahora estamos en medio de la segunda ola de interés biológico en los adipocitos. (4)

Los adipocitos blancos almacenan lípidos y realizan funciones endocrinas, los marrones realizan termogénesis sin temblor para la regulación térmica del cuerpo, y los beige pueden funcionar como blancos o marrones, dependiendo de la necesidad de homeostasis. Tradicionalmente, los adipocitos se dividen en dos tipos: los adipocitos blancos uniloculares constituyen la mayor parte del tejido adiposo en la mayoría de los animales, "marmolean" nuestros músculos y se expanden alrededor de sus superficies. Los adipocitos marrones, por otro lado, son células altamente especializadas que disipan la energía química almacenada en forma de calor. Lo hacen a través de las acciones de desacoplamiento de la proteína 1 (UCP-1), una proteína específica del tejido adiposo marrón (BAT- tejido adiposo marrón) ubicado en las mitocondrias, que están densamente empaquetadas en estas células. UCP-1 cataliza la fuga de protones a través de la membrana mitocondrial interna, 'desacoplando' el combustible oxidado en la síntesis de ATP (Fig. 5). Aunque se han propuesto muchos modelos para explicar cómo funciona la UCP-1, estudios recientes sugieren que actúa como un cotransportador, proteína de membrana integral, ácidos grasos de cadena larga / H<sup>+</sup> (3, 4, 61).

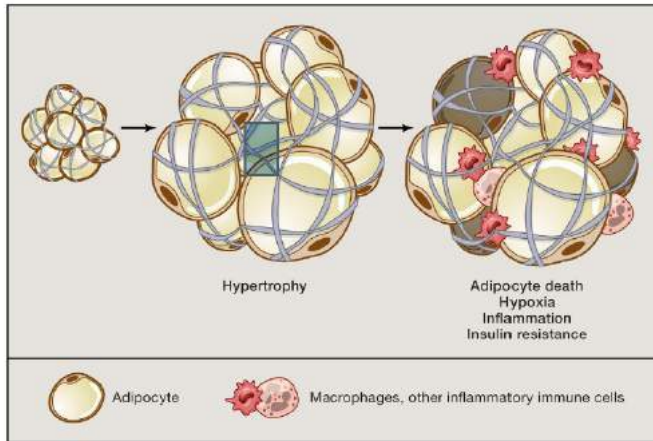


**Figura. 5.** Activadores del desarrollo y la función de la grasa beige / marrón. Se han descubierto muchos inductores de oscurecimiento y termogénesis mejorada. Algunos de estos agentes parecen funcionar principalmente al inducir la formación de nuevos adipocitos beige (por ejemplo, irisina) o marrón (por ejemplo, BMP7), mientras que otros pueden actuar tanto en el reclutamiento como en la mejora del potencial termogénico. (4)

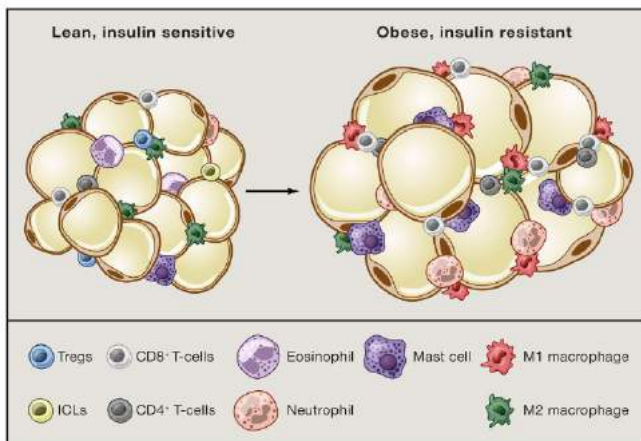
La acumulación excesiva de grasa y el aumento del tejido adiposo generalmente son causados por una combinación de un aumento en el número (hiperplasia) y el diámetro (hipertrofia) de los adipocitos blancos. El mayor diámetro está determinado por el mayor contenido celular de triacilglicerol (TAG), que refleja el equilibrio entre la lipólisis (hidrólisis de triacilglicerol) y la lipogénesis (síntesis de triacilglicerol).

El aumento en el número de adipocitos blancos refleja el equilibrio entre la apoptosis y la formación de nuevas células, lo que implica la proliferación, el deterioro y la diferenciación de las células mesenquimales ubicadas en el tejido adiposo en los adipocitos maduros. A lo largo de los años, algunos estudios han demostrado una fuerte evidencia de que el complejo 1 de la proteína diana de la rapamicina mTORC1 (*mechanistic target of rapamycin complex 1*) es un regulador importante de la formación de tejido adiposo y la función de almacenamiento de lípidos. De hecho, se ha demostrado que mTORC1 está involucrado en la regulación del deterioro de los precursores de adipocitos iniciales y la diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos maduros (adipogénesis), así como en la síntesis y movilización de TAG en los adipocitos. (62) Además, la actividad de mTORC1 es consistentemente alta en el tejido adiposo de ratones obesos genéticamente o mediante una dieta alta en grasas, (63) lo que indica la probable participación de este complejo en el aumento del tejido adiposo. Además de su papel en TAB, estudios recientes también han demostrado que mTORC1 está involucrado en la regulación de la termogénesis de TAM y en el reclutamiento y activación de células de color beige (oscurecimiento). (3)

Uno de los atributos únicos del tejido adiposo es su increíble capacidad para cambiar sus dimensiones; Ningún otro tejido no neoplásico comparte este recurso en el mismo grado. En principio, esto se puede lograr aumentando el tamaño de las células individuales (hipertrofia) o reclutando nuevos adipocitos del grupo de padres residentes (hiperplasia). Ante la sobrenutrición, los depósitos adiposos se expanden primero por hipertrofia hasta que se alcanza un umbral crítico (0,7-0,8  $\mu\text{g}$  / célula), sobre el cual se liberan señales que inducen la proliferación y / o diferenciación de pre-adipocitos (4, 64). En humanos, la sobrealimentación durante varios meses causa un aumento en el tamaño celular, pero no en el número celular (Fig. 6 y 7) (65). Una versión más reciente de este estudio sugiere que la sobrenutrición induce hipertrofia en la grasa subcutánea en la parte superior del cuerpo, pero hiperplasia en los depósitos debajo de la cintura (4, 66). La cascada transcripcional que promueve la adipogénesis también se ha estudiado ampliamente y, una vez más, la información más detallada se refiere a los factores y caminos que promueven y reprimen la diferenciación terminal. El "regulador principal" de la formación de células grasas es PPAR $\gamma$ , ya que es necesario y suficiente para la adipogénesis; PPAR $\gamma$  es un factor adipogénico tan potente que puede hacer que las células no adipogénicas como los fibroblastos y los mioblastos se conviertan en adipocitos (3, 4, 67, 68).



**Figura 6.** Interacciones matriz-adipocito y su papel en la patología de la obesidad. Los adipocitos secretan numerosas proteínas de matriz que mantienen la estructura del depósito. Durante la sobre nutrición, los adipocitos aumentan de tamaño hasta que la matriz limita la expansión adicional, que sufre cambios fibróticos. Esto desencadena cambios que incluyen hipoxia, inflamación y muerte celular, que contribuyen a la resistencia a la insulina. (4)



**Figura 7.** Las células inmunes son componentes integrales de la almohadilla de grasa en la delgadez y la obesidad. El depósito de grasa magra contiene muchos tipos de células inmunes, dominadas por macrófagos M2 residentes, eosinófilos y Tregs. En el escenario de sobrenutrición, hay una acumulación de células proinflamatorias, incluidos macrófagos M1, mastocitos y varias clases de linfocitos T. (4)

La fibrosis es un elemento-clave adicional para determinar la salud de la capa o compartimento de la grasa. Los adipocitos se pueden comparar con las "uvas en una bolsa de malla", con elementos de la matriz extracelular que sirven como malla.

Las células grasas expresan una amplia variedad de proteínas de matriz, así como las enzimas necesarias para descomponerlas, y la expresión de estos genes está altamente regulada por los cambios en la disponibilidad de los nutrientes (4, 69). El pensamiento actual sostiene que relajar la matriz permite una expansión saludable de la capa de grasa. Si la matriz es muy rígida, los adipocitos se limitan en su capacidad de almacenar el exceso de nutrientes, y esto conduce a características patológicas que incluyen la activación de vías relacionadas con el estrés, la inflamación y la deposición de lípidos ectópicos en otros tejidos (4, 70) El colágeno VI, por ejemplo, es la forma predominante de colágeno producido por los adipocitos. Cuando el gen *Col6a1* se interrumpe en ratones con deficiencia de leptina, desarrollan adipocitos mucho más grandes que los compañeros de camada de tipo salvaje, junto con una inflamación reducida y parámetros glucémicos y lipídicos mejorados (4, 71)

Además de una serie de proteínas extracelulares, los adipocitos están rodeados por una amplia variedad de células, que incluyen endotelio, células inmunes, fibroblastos, pre-adipocitos y células madre. En general, se cree que los adipocitos maduros, cargados de lípidos, representan solo del 20% al 40% del contenido celular de una capa de grasa (aunque representan > 90% del volumen de la capa de grasa); cada gramo de tejido adiposo contiene de 1 a 2 millones de adipocitos, pero de 4 a 6 millones de células del estroma vascular, de las cuales más de la mitad son leucocitos (4, 72). Se sabe que las células inmunitarias llenan la capa de la grasa (4, 73), pero hasta hace poco se hizo evidente que estas células desempeñan un papel central en la biología adiposa. Esta percepción comenzó con la observación de que el tejido adiposo es una fuente importante de TNF- $\alpha$  y otras citocinas, un efecto amplificado por la sobrenutrición (4, 75). Estas citocinas proinflamatorias afectan significativamente la sensibilidad a la insulina de los adipocitos locales, el hígado y los músculos. El trabajo posterior ha demostrado que muchas de estas citocinas son producidas por macrófagos en la capa de grasa, y no por los propios adipocitos (4, 76, 77). Estos macrófagos se pueden observar histológicamente como 'estructuras en forma de corona' alrededor de los adipocitos, particularmente en la grasa visceral obesa; su distribución desigual se atribuyó a la agrupación de adipocitos muertos o moribundos (4, 74). Fenotípicamente, los macrófagos existen a lo largo de un espectro, cuyos polos fueron designados como M1 (o "activados clásicamente") y M2 (o "activados alternativamente"). Los macrófagos M1 tienen un fenotipo proinflamatorio; expresan el marcador de superficie CD11c y las citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  en respuesta a LPS e IFN- $\gamma$ . Los macrófagos M2, por otro lado, expresan los marcadores de superficie CD206 y CD301; desempeñan un papel en la remodelación de tejidos y la cicatrización de heridas y responden a IL-4 e IL-13 secretando citocinas antiinflamatorias como IL-10 y el antagonista del receptor de IL-1.

En los animales delgados, los macrófagos M2 dominan la población que reside en el tejido adiposo. Sin embargo, a medida que progresa la obesidad, más macrófagos M1 se infiltran en la capa de grasa, causando resistencia a la insulina (4, 78). Vale la pena mencionar que el número de macrófagos adiposos M2 no disminuye en la obesidad y, de hecho, puede aumentar; pero hay un gran cambio en la relación M1/M2, que favorece un estado proinflamatorio (4, 79, 80).

Los receptores de adiponectina son comunes en todo el cuerpo, por lo que no es sorprendente que la adiponectina afecte a muchos tejidos y procesos fisiológicos. Muchos de estos efectos promueven la salud metabólica, incluida la inducción de oxidación de ácidos grasos en el hígado, la supresión de la producción de glucosa en el hígado, la mejora de la función de las células B y la sensibilidad periférica a la insulina. La adiponectina mejora la salud cardíaca tanto directamente (por ejemplo, mediante la estimulación directa de la supervivencia de los cardiomiocitos después de la lesión por isquemia / reperfusión) como indirectamente (por ejemplo, mejorando la dislipidemia sérica y reduciendo la inflamación) (4, 36)

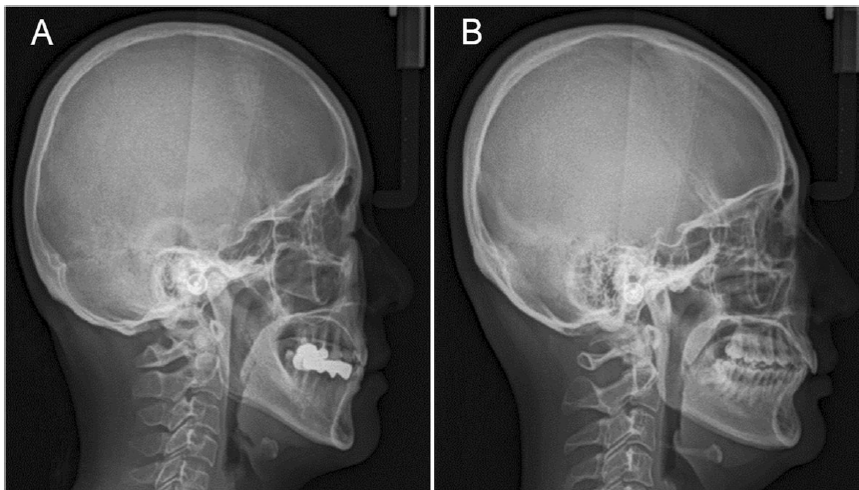
### **Diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva del sueño**

De acuerdo con la clasificación internacional de los trastornos del sueño, el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) se define como un índice de apnea e hipopnea (IAH) de al menos 5 por hora, junto con los síntomas respiratorios nocturnos típicos y / o somnolencia excesiva durante el día, o fatiga. Alternativamente, el diagnóstico requiere un IAH de al menos 15, independientemente de los síntomas asociados, leve se considera un IAH de 5 a 15, moderado de 15 a 30 y grave mayor de 30. (5)

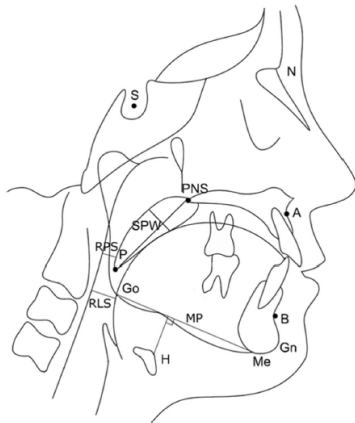
Aunque los efectos a corto plazo incluyen ronquidos y somnolencia diurna, (37) las consecuencias a largo plazo de este trastorno son mucho más graves. El SAOS es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, (37-40,60, 61) como hipertensión y fluctuaciones en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, (61,87) cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular (37, 39, 40, 87). Causa disfunción metabólica (38) y resistencia a la insulina, (87) estados hipercoagulables (41) y deterioro del funcionamiento cognitivo. (61,38,44) El comportamiento deteriorado durante el día (37) puede conducir a cambios en el estado de ánimo y la calidad de vida general, (39, 40, 61) incluyendo depresión (37,38, 45) y ansiedad. (38) El SAOS puede incluso provocar la muerte, si es grave (37, 39, 40,60, 61) y no se hace el tratamiento (6, 88).



El examen considerado el “estándar de oro”, la polisomnografía, estudia la arquitectura del sueño y muestra a los pacientes con SAOS la fragmentación del sueño, lo que resulta en frecuentes despertares nocturnos e interrupción de la arquitectura del sueño. En comparación con las personas no apneicas, los pacientes con SAOS mostraron un porcentaje significativamente mayor de sueño en etapa 1 (no REM) y un porcentaje significativamente reducido de sueño en etapa 2 (no REM), así como sueño REM (movimiento ocular rápido) y SWS (sueño de onda lenta). (89) Además, se demostró que la obesidad, incluso en ausencia de SAOS, es perjudicial para los efectos sobre la arquitectura del sueño. En comparación con los pacientes en el grupo de control (sin apnea), se encontró que las personas obesas tenían muy por encima de ellos el porcentaje de estadio 1 no REM y el porcentaje disminuido de sueño REM. (89,90) Curiosamente, los resultados de un estudio sobre la pérdida de peso encontraron que aquellos que perdieron peso habían disminuido el porcentaje de sueño en la etapa 1 no REM y aumentaron el sueño en la etapa 2 no REM (91) Estos hallazgos indican la importancia de estudiar los efectos de un estilo de vida y la intervención en la arquitectura de sueño (Fig. 8 y 9). (92)



**Figura 8.** Vistas representativas de la cefalometría lateral que muestran las diferentes morfologías del paladar blando, la mandíbula y el hueso hioides entre hombres (A) y mujeres (B) con apnea obstructiva del sueño. (93)



**Figura 9.** Cefalometría lateral y sus medidas lineales y angulares de la estructura ósea. S (sela turca), punto medio de la fosa pituitaria; N (nasion), punto anterior en la sutura frontonasal; A, el punto anterior más profundo de la concavidad del maxilar anterior; B, el punto anterior más profundo de la concavidad de la mandíbula anterior; PNS (columna nasal posterior), el punto más posterior de la columna nasal; Go (gonio), un punto medio en el ángulo gonial localizado por la bisección de los bordes posterior e inferior de la mandíbula; Gn (gnation), el punto más anteroinferior del mentón; Yo (mentón), el punto más bajo de la barbilla; P, la punta inferior del paladar blando; H, el punto más anterosuperior del hueso hioides; MP (plano mandibular), una línea tangente desde Me hasta el borde inferior de la mandíbula. Espacio retro lingual RLS, distancia MPH, plano mandibular al hueso hioides. (93)

El porcentaje de sueño de ondas lentas SWS y REM se correlacionó negativamente con la ingesta de grasas y carbohidratos al día siguiente cuando los participantes recibieron una dieta *ad libitum*. (92,94)

La etapa 2 del sueño parece particularmente crítica para mantener el equilibrio energético, ya que se ha observado un patrón constante de menor tasa metabólica en reposo, un aumento del apetito subjetivo por los alimentos dulces y salados, y una mayor ingesta de calorías y grasas en asociación con una reducción de la fase 2 no-REM. (92,94) Esto es muy relevante porque, según el estudio, el alivio de la gravedad del SAOS se asocia con un aumento en la etapa 2 y el sueño REM. En un estudio que explora la asociación entre los patrones de alimentación y los trastornos del sueño, Vázquez *et al.* observó que el empeoramiento de la gravedad del SAOS se asocia con el consumo de una dieta rica en grasas totales, ácidos grasos saturados totales, colesterol y proteínas. (92, 95)

Como ya hemos visto en la fisiología del tejido adiposo, otros factores predisponentes, además de la acumulación de grasa localizada, que pueden perpetuar este ciclo metabólico inflamatorio son: hipotonía muscular, mala postura, estilo de vida malo y sedentario, nutrición desequilibrada con bajo contenido de proteínas, vitaminas y fibras, uso de anticonceptivos donde los estrógenos causan una mayor retención de agua y permeabilidad capilar, obesidad, etc. (52)

La hipotonía muscular interfiere negativamente con las funciones de la bomba de los vasos arteriales y venosos, acentuando la crisis en el sistema linfático, que no realiza completamente las funciones de drenaje, transporte, intercambio de nutrientes y desechos, transporte de leucocitos a través de capilares linfáticos, eliminación de microorganismos patógenos, filtración, purificación de linfa, etc. (52)

En general, se usa para describir las diversas etapas de la progresión de la formación de lipodistrofia: i) fase congestiva: estasis venosa y linfática con oxigenación débil de los tejidos, drenaje ineficaz de líquido, aumento del volumen de adipocitos e inflamación intersticial, la piel se vuelve serosa, fría e hinchada, ii) fase exudativa: la epidermis se adelgaza y se vuelve frágil y deshidratada. El sufrimiento de la microcirculación aumenta con la infiltración de elementos polimorfo nucleados con inflamación fibrinosa en la fase inicial, y formación de micro nódulos; la piel es ligeramente roja y puede tener manchas; (52, 96) iii) fase fibrosa: inflamación y edema persistentes, la fuga de fibrinógeno genera la producción de fibrina en la brecha que representa un poderoso estímulo para reparar, estimulando los fibroblastos para depositar fibras de colágeno, que determinan el comienzo de la ruptura estructural de lo tejido con formación de pequeños grupos de adipocitos (nódulos), (96,97) dolor causado por palpación; iv) fase de cicatriz fibrosa: se puede apreciar la subversión de la estructura lobular del tejido adiposo, (52,97) formación de nódulos dolorosos a la palpación. (52)

### **Restauración de la homeostasis en la reducción submental**

La presencia de alta circunferencia cervical y volumen submental son indicadores de la necesidad del paciente de perder peso para comenzar el tratamiento, acompañado de obesidad o no. Por lo tanto, se plantean varias intervenciones invasivas y menos invasivas para la solución multidisciplinaria de esta comorbilidad, tales como: liposucción submental (papada), cirugía bariátrica, crio lipólisis, radiofrecuencia, inyección de diversas sustancias lipolíticas, uso de medicamentos para perder peso, entre otros. Es importante tener en cuenta que el problema inflamatorio en el cuerpo, mantenido por el estrés oxidativo, no se reducirá necesariamente con tales procedimientos.

Además, podemos considerar que muchos medicamentos y sustancias lipolíticas pueden aumentar el estrés oxidativo de un organismo ya inflamado y con la participación bioquímica de los órganos. El desoxicolato o el ácido deoxicólico, como efecto secundario, pueden alterar incluso el crecimiento del pelo de la barbilla en la región donde se aplica. Puede haber perforación de estructuras importantes y nobles durante la liposucción, puede haber el desplazamiento de placas de grasas durante la crio lipólisis liberando trombos en la circulación, la cirugía bariátrica puede considerarse una mutilación con la interrupción de la fase digestiva crucial, con la liberación de ácido clorhídrico en una proporción ideal para la seguridad del organismo y para el mantenimiento de la salud del individuo con homeostasis restablecida.

### **Ozonoterapia como tratamiento lipolítico y regulador del proceso inflamatorio sistémico.**

Este estudio tiene como objetivo mostrar que la terapia con ozono puede ser un gran aliado para esta rápida necesidad de reducción volumétrica en el tejido adiposo. Además de su asociación con más de una vía, también puede incluirse en la desaceleración de la cronicidad de otras comorbilidades regularmente involucradas, que dificultan que el paciente se recupere rápidamente, ya que son multifactoriales en procesos inflamatorios como diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, obesidad, insomnio y otros aspectos que no solo incluyen medicamentos en la rutina del individuo, sino que también tienen sus efectos secundarios que interrumpen el ciclo del sueño.

El ozono es una molécula inestable, obtenida del oxígeno medicinal puro, para prevenir la presencia de subproductos tóxicos de otros gases. La conversión se realiza mediante generadores de ozono, en el momento del uso, debido a la labilidad del gas (97). El ozono utilizado es en realidad la mezcla de ozono y oxígeno ( $O_3/O_2$ ) en el que el ozono alcanza un máximo del 5% del total (52, 97-101), es aproximadamente 10 veces más soluble que el oxígeno, lo mismo ocurre con su capacidad de difusión y penetración de tejidos. Cuando el ozono entra en contacto con un tejido biológicamente activo, reacciona inmediatamente con numerosas biomoléculas que juntas forman verdaderos sistemas de amortiguación de antioxidantes. (97) En la sangre y fluidos corporales, reacciona instantáneamente con sustratos tales como: ácidos grasos insaturados, (52,96, 101) compuestos reductores (glutatión reducido y algunas proteínas solubles en agua como el ácido úrico, ácido ascórbico, albúmina, glucosa y aquellos ricos en cisteína). (52,102,103) Las reacciones bioquímicas determinan la formación de un exceso de  $H_2O_2$  que se propaga en las células y activa muchas vías metabólicas. Al mismo tiempo, el exceso de  $H_2O_2$  se reduce por el sistema antioxidante intracelular. (52, 101, 103)

La oxidación es la capacidad de una sustancia, en una reacción química, de donar un electrón a otra sustancia. Ejemplos de sustancias oxidantes son: vitamina C, peróxido de hidrógeno, permanganato de potasio y ozono. Las terapias oxidativas o biooxidativas utilizan la propiedad de las sustancias para oxidar a otras, produciendo algún tipo de beneficio terapéutico. La ozonoterapia es una de las terapias oxidativas existentes. (97)

Las propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias, antivirales, antibacterianas y la capacidad de mejorar la perfusión de la microcirculación y, en consecuencia, la "diafonía" apropiada entre el vaso y el sistema, han hecho de la ozonoterapia el método para proporcionar mejoras clínicas en los trastornos que involucran el tejido adiposo, como factor predisponente en la patogénesis de algunas enfermedades metabólicas, o como objetivo en situaciones metabólicas dramáticas en eventos más complejos como el síndrome metabólico, la esteatonecrosis pancreática o la pancreatitis hemorrágica aguda. (52,101,104) Como es sabido,  $O_3/O_2$  se usa para la acción inmunomoduladora intensa. De hecho, se ha demostrado que las muestras de sangre incubadas con mezclas de  $O_3/O_2$  muestran una mayor producción de interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y factor de crecimiento transformante  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ). (52,101) El aumento en las defensas inmunes se ha caracterizado por un aumento en la presencia de INF- $\gamma$ , por lo que, como se encontró, es la liberación de IFN- $\beta$  y otras citocinas como la interleucina (IL) 2,6,8, factor de necrosis tumoral (TNF - $\alpha$ ), TGF- $\beta$  y una granulopoyetina (GM-CSF). (52,100,101, 103, 105) Otra propiedad fundamental del  $O_3$  se percibe en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y ácidos grasos. La cascada de glucosa aeróbica en la terapia con  $O_3/O_2$  aumenta la disponibilidad de trifosfato de adenosina (ATP) que necesita el cuerpo, principalmente en procesos degenerativos e inflamatorios, interviniendo en el metabolismo de las proteínas con su gran afinidad por los grupos sulfhidrilo, reaccionando con aminoácidos esenciales como la metionina y ácido graso insaturado con triptófano o cisteína (52,100,103,105) que contiene azufre, unido al doble enlace de carbono, transformado en compuestos solubles en agua (52). El  $O_3$  tiene una acción antiinflamatoria, reduciendo la producción de citocinas proinflamatorias IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$  TNF- $\alpha$ , activación de Th2 y supresión de Th1, la relación CD4 + / CD8 + (P < 0,05) con antígenos de leucocitos CD3 +, (52, 106). Las inmunoglobulinas y los mediadores inflamatorios además de los complejos inmunes circulantes, las enzimas antioxidantes como la catalasa, la superóxido dismutasa, el glutatión, también reducen la proteína C reactiva, el colesterol total, la lipoproteína de baja densidad, los triglicéridos, la homocisteína y, finalmente, aumentan la lipoproteína de alta densidad. (52,100,102,103,105)

Por lo tanto, la terapia de ozono optimiza los parámetros hemo reológicos y la capacidad de liberar oxígeno a los tejidos suministrados, en pacientes con enfermedad isquémica. (97,107,108). El suministro y la acumulación de energía en los tejidos experimenta un marcado aumento, reflejado por el aumento en la concentración de ATP. Este aumento en el suministro y la posterior acumulación de energía parece estar estrechamente relacionado con los efectos atenuantes de los signos y síntomas de fatiga y dolor muscular.

Los hidroperóxidos de cadena corta ingresan al núcleo celular y culminan en la activación del ARN mensajero, la traducción, la consiguiente producción de proteínas y la liberación de citocinas. La activación de las células inmunocompetentes con la inducción de citocinas como los interferones, interleucinas y factores de crecimiento, moléculas de señalización, provoca la modulación del sistema inmune (97, 109).

Una solución para múltiples problemas. La terapia con la mezcla  $O_3/O_2$  es una aplicación terapéutica para el tejido adiposo de interés local y sistémico, rastreando una exposición en posibles aplicaciones en diversas condiciones patológicas, eventos inflamatorios o degenerativos que afectan la vía subcutánea. El tejido se caracteriza por cambios en las células adiposas, estromales y vasculares (52, 54) que pueden provocar hipertrofia, atrofia y necrosis del tejido adiposo. (52, 53) Ejemplos de lipodistrofia, caracterizada por inflamación, nódulos debajo de la piel, eritema, (52,110) Adiponecrosis que puede ser causada por aplastamiento, congelación, inyecciones lipolíticas, lesiones mecánicas continuas, como las causadas por un masaje percusión violenta o aplicación de maquinaria en la piel, cuyos síntomas se caracterizan por dolor inflamatorio, eritema, hemorragia y, finalmente, necrosis tisular. (52,96,110)

La paniculopatía fibrosclerótica (PEFS) se conoce comúnmente como celulitis, es la más tratada actualmente con ozonoterapia. La terapia con  $O_3/O_2$  es reconocida por muchos como un método médico excelente y efectivo para el tratamiento con lipólisis efectiva con repercusión positiva en otros tejidos y el sistema circulatorio. La función reducida de la microcirculación provoca la acumulación excesiva de catabolitos celulares en los tejidos, con la relativa desaceleración de la circulación sanguínea y linfática, generando autointoxicación y una mayor permanencia de los radicales libres, con el consiguiente daño a las estructuras celulares y al envejecimiento de los tejidos. (52,103) La experiencia, junto con la investigación continua, identificó para la ventana terapéutica las concentraciones óptimas de  $O_3/O_2$ , según los criterios de eficacia y seguridad (Tab. 1). La terapia con  $O_3/O_2$  se considera el método más seguro y cómodo, con menos efectos secundarios para el paciente. (52,55,103)

## **Propuesta terapéutica multidisciplinaria que puede abarcar el área estética y el área funcional de la salud.**

Hasta la fecha, los tratamientos más buscados y desarrollados para la reducción de grasa en esta ubicación específica han sido: liposucción mecánica, que puede presentar un riesgo de daño estructural, así como una reacción anafiláctica a la solución inicial de Klein, además de no alterar la inflamación sistémica. Mesoterapia con productos como el ácido deoxicólico o el desoxicolato, fosfatidilcolina, que tienen un grado moderado de toxicidad hepática dependiendo del nivel inflamatorio del paciente, como ya hemos visto en el trabajo. Radiofrecuencia, corriente rusa, carboxiterapia, ultrasonido microfocado, entre otros. La gran mayoría tiene acción local con pocas repercusiones benéficas distales y sistémicas.

Según este estudio, cuyo objetivo fue comprender bien el funcionamiento del uso de ozono en la grasa submentual, así como en enfermedades normalmente relacionadas con el SAOS, podríamos hacer una propuesta terapéutica con la introducción del gas en forma de mesoterapia a concentraciones de 1 a 8  $\mu\text{g}/\text{NmL}$ , con periodicidad de 2 sesiones semanales, en una planificación de 12 sesiones de mesoterapia, y en aplicaciones sistémicas, protocolo de solución salina (SSO3) de 250 mL a 0,9%, ozonizada a 3-5  $\mu\text{g}/\text{NmL}$  durante 10 min, con burbujeo constante por 10 min, con 8- 120 gotas / min. Con la misma periodicidad, dos veces por semana, pero solo 6 sesiones. (111) Añadir a la finalización de la aplicación intravenosa de la solución salina de la mezcla ozonizada, inmediatamente, la administración de glutatión (GSH) 600 mg y vitamina C 1 g disuelto en 100 mL de solución fisiológica. (111) Por supuesto, siempre respetando las condiciones del paciente, sus exámenes, su peso, los hábitos cambiantes, todo su propio esfuerzo para que la higiene del sueño se realice de la mejor manera posible, eliminando todos los factores de rutina que pueden afectar el rendimiento en la arquitectura del sueño.

**Tabla 1.** Guía utilizada en los tratamientos de celulitis con concentraciones de la mezcla de oxígeno-ozono y frecuencia de aplicación con efectividad en los resultados. (52)

Concentración O <sub>2</sub> -O <sub>3</sub>	Técnica	Jeringa	Aguja	Sesiones semanales	Total de sesiones
1-5 µg/ml	Infiltración subcutánea	50 cc	27 G 4 mm O 26 G 12 mm	2/3	12/24
10-20 µg/ml	Insuflación rectal	50 cc	-	1/2	12
Aceite ozonizado	Drenaje linfático	-	-	1/2	12/24

Según innumerables estudios previos de la terapia con ozono, su actividad en el tejido adiposo se produce como una de las primeras reacciones al atractivo de los ácidos grasos insaturados, por lo que el objetivo inicial se logra con la regulación de la actividad metabólica local. Muchos estudios clínicos son necesarios para establecer un protocolo de tratamiento que sea efectivo para la reducción volumétrica de la región submentual/cervical y que tenga un efecto beneficioso sobre la apnea del sueño al desbloquear la región, así como la desinflación sistémica, generando una mejora en la calidad del sueño debido a la cascada encontrada en estos pacientes.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. L Ferrucci, E Fabbri - - Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews Cardiology*, 2018 - nature.com
2. Mee-Sup Yoon, Chongben Zhang, Yuting Sun, Christopher J. Schoenherr, and Jie Chen. Mechanistic target of rapamycin controls homeostasis of adipogenesis. Department of Cell and Developmental Biology, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, IL 61801
3. Juliana Magdalon, William Tadeu Festuccia. Controle da adiposidade por mTORC1. Regulation of adiposity by mTORC1. 2017
4. ED Rosen, BM Spiegelman - What we talk about when we talk about fat. *Cell*, 2014 – Elsevier.
5. M Thorpy - International classification of sleep disorders. *Sleep disorders medicine*, 2017 – Springer
6. Hillel S. Maresky, Miriam M. Klar, Jaron Tepper, Haim Gavriel, Tomer Ziv Baran, Colin M. Shapiro, Sigal Tal. Mandibular width as a novel anthropometric measure for assessing obstructive sleep apnea risk. 2018.
7. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol* 1990;3:509–14.
8. Buchanan A, Cohen R, Looney S, et al. Cone-beam CT analysis of patients with obstructive sleep apnea compared to normal controls. *Imaging Sci Dent* 2016;46:9–16
9. Dancey D, Hanly P, Soong C, et al. Gender differences in sleep apnea: the role of neck circumference. *Chest* 2003;123:1544–50.
10. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011;378(9793):804-14.
11. Niswender K. Diabetes and obesity: therapeutic targeting and risk reduction - a complex interplay. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(4):267-87. Review.
12. Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, Peterson ED, McCullough PA. Impact of obesity on cardiovascular disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37(3):663-84, ix. Review.
13. Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11 Suppl 1):S74-80. Review.

14. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med.* 2010;61:301-16. Review.
15. Neelapu BC, Kharbada OP, Sardana HK, et al. Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis of cephalometric studies. *Sleep Med Rev* 2017;31:79–90.
16. Chi L, Mitra N, Reilly MP, et al. Identification of craniofacial risk factors for obstructive sleep apnoea using three-dimensional MRI. *Eur Respir J* 2011;38:348–58.
17. Mechanisms of sleep-disordered breathing: causes and consequences. RST Leung, VR Comondore, CM Ryan- Pflügers *Archiv-European*, 2012 - Springer
18. Fogel RB, Malhotra A, White DP (2004) Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 59:159–163
19. Schwab RJ, Gefer WB, Hoffman EA, Gupta KB, Pack AI (1993) Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 148:1385–1400
20. Schwab RJ, Gupta KB, Gefer WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI (1995) Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1673–1689
21. Peppard PE, Ward NR, Morrell MJ (2009) The impact of obesity on oxygen desaturation during sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 180:788–793
22. Ferrucci, L. et al. Proinflammatory state, hepcidin, and anemia in older persons. *Blood* 115, 3810–3816 (2010).
23. Lai, K. S. P. et al. Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: a systematic review and meta- analysis of 175 studies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 88, 876–882 (2017).
24. Amdur, R. L. et al. Inflammation and progression of CKD: the CRIC study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 11, 1546–1556 (2016).
25. Kohler, O., Krogh, J., Mors, O. & Eriksen Benros, M. Inflammation in depression and the potential for anti- inflammatory treatment. *Curr. Neuropharmacol.* 14, 732–742 (2016).
26. Brandenberger, C. & Muhlfeld, C. Mechanisms of lung aging. *Cell Tissue Res.* 367, 469–480 (2017).
27. Krotkiewski, M., Björntorp, P., Sjöstroöm, L., and Smith, U. (1983). Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J. Clin. Invest.* 72, 1150–1162.

28. Fulop, T. et al. Immunosenescence and inflamm- aging as two sides of the same coin: friends or foes? *Frontiers Immunol.* 8, 1960 (2018).
29. Cohen, H. J., Pieper, C. F., Harris, T., Rao, K. M. & Currie, M. S. The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community- dwelling elderly. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 52, M201–M208 (1997).
30. Newman, A. B. et al. Trajectories of function and biomarkers with age: the CHS All Stars Study. *Int. J. Epidemiol.* 45, 1135–1145 (2016).
31. Gerli, R. et al. Chemokines, sTNF- Rs and sCD30 serum levels in healthy aged people and centenarians. *Mech. Ageing Dev.* 121, 37–46 (2000).
32. Hodes, R. J. et al. Disease drivers of aging. *Ann. NY Acad. Sci.* 1386, 45–68 (2016).
33. Lazarus, D. D., Moldawer, L. L. & Lowry, S. F. Insulin- like growth factor-1 activity is inhibited by interleukin-1 $\alpha$ , tumor necrosis factor-  $\alpha$ , and interleukin-6. *Lymphokine Cytokine Res.* 12, 219–223 (1993).
34. Barbieri, M. et al. Chronic inflammation and the effect of IGF- I on muscle strength and power in older persons. *Am. J. Physiol. Metab.* 284, E481–E487 (2003).
35. Cappola, A. R. et al. Insulin- like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 2019–2025 (2003).
36. Timmerman, K. L. et al. Pharmacological vasodilation improves insulin- stimulated muscle protein anabolism but not glucose utilization in older adults. *Diabetes* 59, 2764–2771 (2010).
37. Moaddel, R. et al. Plasma biomarkers of poor muscle quality in older men and women from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 71, 1266–1272 (2016).
38. Fichtlscherer, S. et al. Elevated C- reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 102, 1000–1006 (2000).
39. Ferrucci, L. et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *Am. J. Med.* 118, 1288.e11–1288.e19 (2005).
40. Hotamisligil, G. S. The role of TNF $\alpha$  and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J. Intern. Med.* 245, 621–625 (1999).
41. Hahn, W. S. et al. Proinflammatory cytokines differentially regulate adipocyte mitochondrial metabolism, oxidative stress, and dynamics. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 306, E1033–E1045 (2014).

42. Ginaldi, L., Di Benedetto, M. C. & De Martinis, M. Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immun. Ageing* 2, 14 (2005).
43. Odegaard, A. O. et al. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 15, 51 (2016).
44. Borsini, A. et al. Interferon-  $\alpha$  reduces human hippocampal neurogenesis and increases apoptosis via activation of distinct STAT1-dependent mechanisms. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 21, 187–200 (2018).
45. Li, Y. P. & Stashenko, P. Proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-  $\alpha$  and IL-6, but not IL-1, downregulate the osteocalcin gene promoter. *J. Immunol.* 148, 788–794 (1992).
46. Kun Li, Jing Zhang, Yanwen Qin, and Yong-Xiang Wei. Association between Serum Homocysteine Level and Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *BioMed Research International* Volume 2017, Article ID 7234528, 7.
47. J. Selhub, “Homocysteinemetabolism,” *Annual Review of Nutrition*, vol. 19, pp. 217–246, 1999.
48. S. Seshadri, A. Beiser, J. Selhub et al., “Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer’s disease,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 346, no. 7, pp. 476–483, 2002.
49. M. Suliman, P. Stenvinkel, A. R. Qureshi et al., “The reverse epidemiology of plasma total homocysteine as a mortality risk factor is related to the impact of wasting and inflammation,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 22, no. 1, pp. 209–217, 2007.
50. A.G. Bostom, H. Silbershatz, I. H. Rosenberg et al., “Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women,” *Archives of Internal Medicine*, vol. 159, no. 10, pp. 1077– 1080, 1999.
51. J. C. Chambers, A.McGregor, J. Jean-Marie, O. A. Obeid, and J. S. Kooner, “Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: An effect reversible with vitaminC therapy,” *Circulation*, vol. 99, no. 9, pp. 1156–1160, 1999.
52. Bittolo Bon G. Il tessuto adiposo come organo multifunzionale. *G Ital Cardiol* 2008;9:23S-8S.
53. Lanza G. Anatomia patologica sistematica. 2nd ed. Padova: Piccin Nuova Libreria; 1985.
54. Tedesco L, Carrubba MO, Nisoli E. Tessuto adiposo come organo endocrino. *G It Diabetol Metab* 2008;28:90-100.

55. Chan MP. Neutrophilic panniculitis: algorithmic approach to a heterogeneous group of disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:1337-43.
56. Terranova F, Berardesca E, Maibacha H. Cellulite: nature and aetiopathogenesis. *Int J Cosmet Sci* 2006;28:157-67.
57. Ahmadian, M., Suh, J.M., Hah, N., Liddle, C., Atkins, A.R., Downes, M., and Evans, R.M. (2013). PPAR $\gamma$  signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat. Med.* 19, 557–566.
58. Alvarez, R., de Andre´s, J., Yubero, P., Vin˜as, O., Mampel, T., Iglesias, R., Giral, M., and Villarroya, F. (1995). A novel regulatory pathway of brown fat thermogenesis. Retinoic acid is a transcriptional activator of the mitochondrial uncoupling protein gene. *J. Biol. Chem.* 270, 5666–5673.
59. Arch, J.R. (2002). beta(3)-Adrenoceptor agonists: potential, pitfalls and progress. *Eur. J. Pharmacol.* 440, 99–107.
60. Asilmaz, E., Cohen, P., Miyazaki, M., Dobrzyn, P., Ueki, K., Fayzikhodjaeva, G., Soukas, A.A., Kahn, C.R., Ntambi, J.M., Succi, N.D., and Friedman, J.M. (2004). Site and mechanism of leptin action in a rodent form of congenital lipodystrophy. *J. Clin. Invest.* 113, 414–424.
61. Fedorenko, A., Lishko, P.V., and Kirichok, Y. (2012). Mechanism of fatty-aciddependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. *Cell* 151, 400–413.
62. Yaggi H, Concato J, Kernan W, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034–41.
63. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006–14.
64. Salans, L.B., Horton, E.S., and Sims, E.A. (1971). Experimental obesity in man: cellular character of the adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 50, 1005–1011.
65. Tchoukalova, Y.D., Votruba, S.B., Tchkonina, T., Giorgadze, N., Kirkland, J.L., and Jensen, M.D. (2010). Regional differences in cellular mechanisms of adipose tissue gain with overfeeding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 18226–18231.
66. Hu, E., Tontonoz, P., and Spiegelman, B.M. (1995). Transdifferentiation of myoblasts by the adipogenic transcription factors PPAR gamma and C/EBP alpha. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 9856–9860.
67. Tontonoz, P., Hu, E., and Spiegelman, B.M. (1994). Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 79, 1147–1156.

68. Maquoi, E., Munaut, C., Colige, A., Collen, D., and Lijnen, H.R. (2002). Modulation of adipose tissue expression of murine matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors with obesity. *Diabetes* 51, 1093–1101.
69. Sun, K., Tordjman, J., Clement, K., and Scherer, P.E. (2013). Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metab.* 18, 470–477.
70. Khan, T., Muise, E.S., Iyengar, P., Wang, Z.V., Chandalia, M., Abate, N., Zhang, B.B., Bonaldo, P., Chua, S., and Scherer, P.E. (2009). Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *Mol. Cell. Biol.* 29, 1575–1591.
71. Kanneganti, T.D., and Dixit, V.D. (2012). Immunological complications of obesity. *Nat. Immunol.* 13, 707–712.
72. Hellman, B., Larsson, S., and Westman, S. (1963). Mast cell content and fatty acid metabolism in the epididymal fat pad of obese mice. *Acta Physiol. Scand.* 58, 255–262.
73. Cinti, S., Mitchell, G., Barbatelli, G., Murano, I., Ceresi, E., Faloia, E., Wang, S., Fortier, M., Greenberg, A.S., and Obin, M.S. (2005). Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J. Lipid Res.* 46, 2347–2355.
74. Hotamisligil, G.S., Shargill, N.S., and Spiegelman, B.M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259, 87–91.
75. Xu, H., Barnes, G.T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C.J., Sole, J., Nichols, A., Ross, J.S., Tartaglia, L.A., and Chen, H. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 112, 1821–1830.
76. Weisberg, S.P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R.L., and Ferrante, A.W., Jr. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 112, 1796–1808.
77. Oh, D.Y., Morinaga, H., Talukdar, S., Bae, E.J., and Olefsky, J.M. (2012). Increased macrophage migration into adipose tissue in obese mice. *Diabetes* 61, 346–354.
78. Lumeng, C.N., Deyoung, S.M., Bodzin, J.L., and Saltiel, A.R. (2007). Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes* 56, 16–23.
79. Lumeng, C.N., Bodzin, J.L., and Saltiel, A.R. (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Invest.* 117, 175–184.

80. Goldstein, B.J., Scalia, R.G., and Ma, X.L. (2009). Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 6, 27–35.
81. Sanja schuller-petrovic, MD, et al. (2008) Tissue-toxic effects of phosphatidylcholine/deoxycholate. American Society for Dermatologic Surgery, Inc. Published by Blackwell Publishing ISSN: 1076-0512. *Dermatol Surg* 2008;34:529–543
82. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort Study. *WMJ* 2009;108:246–9.
83. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep Med* 2010;11:441–6.
84. Young T, Finn L, Peppard P, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008;31:1071–8.
85. Young T, Peppard P, Gottlieb D. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217–39.
86. Hong S-N, Yun H-C, Yoo JH, et al. Association between hypercoagulability and severe obstructive sleep apnea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143:996–1002.
87. Leng Y, McEvoy CT, Allen IE, et al. Association of sleep-disordered breathing with cognitive function and risk of cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2017;74:1237–45.
88. Peppard P, Szklo-Coxe M, Hla K, et al. Longitudinal association of sleep-related breathing disorders and depression. *Arch Intern Med* 2006;166:1709–15.
89. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med* 1994;154:1705-11.
90. Vgontzas AN, Bixler EO, Tan TL, Kantner D, Martin LF, Kales A. Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness. *Arch Intern Med* 1998;158:1333-7.
91. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985;103:850-5.
92. Sleep Architecture Following a Weight Loss Intervention in Overweight and Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes: Relationship to Apnea-Hypopnea Index. Ari Shechter, et al. 2014
93. Cho et al. Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery. Gender-specific cephalometric features related to obesity in sleep apnea patients: trilogy of soft palate-mandible-hyoid bone. 2019

94. Shechter A, O'Keeffe M, Roberts AL, Zammit GK, RoyChoudhury A, St-Onge MP. Alterations in sleep architecture in response to experimental sleep curtailment are associated with signs of positive energy balance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;303:R883-9.
95. Vasquez MM, Goodwin JL, Drescher AA, Smith TW, Quan SF. Associations of dietary intake and physical activity with sleep disordered breathing in the Apnea Positive Pressure Long-Term Efficacy Study (APPLES). *J Clin Sleep Med* 2008;4:411-8.
96. Valdenassi L, Franzini M, Richelmi P, Berte F. Ossigeno-ozono terapia. Proceedings of the 1st Congress of the SIMFER Section of Ambulatorial Rehabilitation. 2003 Nov 22, Pavia, Italy.
97. Tylicki L, Nieweglowski T, Biedunkiewicz B, et al. The influence of ozonated autohemotherapy on oxidative stress in hemodialyzed patients with atherosclerotic ischemia of lower limbs. *Int J Artif Organs* 2003;26:297-303.
98. Pereira MMS, Navarini A, Mimica LMJ, et al. Efeito de diferentes gases sobre o crescimento bacteriano: estudo experimental "in vitro" *Rev Bras Col Bras Cir.* 2005;32(1):12-4.
99. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res.* 2006;37(4):425-35.
100. Valdenassi L, Franzini M, Simonetti V, Ricevuti G. Oxygen-ozone therapy: paradoxical stimulation of ozone. *Ozone Therapy* 2016;1:5837.
101. Al-Hajjar N. The effect of ozonized saline solutions processed under intense electric fields in the treatment of infected necrotizing acute pancreatitis: an experimental mode. *Int J Med Medical Sci* 2014;6:176-82.
102. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of action involved in ozone therapy: is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res* 2011;1:29.
103. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Med Gas Res* 2011;1:6.
104. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *J Trans Med* 2011;9:66.
105. Bocci V. Ossigeno ozonoterapia. Comprensione dei meccanismi d'azione e possibilita terapeutiche. Rozzano, MI: Casa Editrice Ambrosiana; 2000.
106. Yi SW, Kim EH, Kang HY, et al. Erythema nodosum: clinicopathologic correlations and their use in differential diagnosis. *Yonsei Med J* 2007;48:601-8.



107. Marfella R, Luongo C, Coppola A, et al. Use of a non-specific immunomodulation therapy as a therapeutic vasculogenesis strategy in no-option critical limb ischemia patients. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):473-9.
108. Fuccio C, Luongo C, Capodanno P, et al. A single sub-cutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the over-expression of pro-inflammatory caspases in the orbito-frontal cortex of neuropathic mice. *Eur J Pharmacol*. 2009;603(1-3):42-9.
109. Alberto PO. Ozone the one and only drug. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;108:143-6.
110. Martinez Braga G, Di Martino Ortiz B. Septal panniculitis: clinicopathological review of literature and case presentation. *Our Dermatol Online* 2011;5:74-82.
111. Schwartz, A. Martínéz-Sánchez, G. Uso potencial del ozono en SARS-CoV-2/COVID-19. International Scientific committee of ozone therapy. ISCO3. 2020.
112. Marx J. Immunology. Antibodies kill by producing ozone. *Science*. 2002;298(5597):1319.