

Reporte de caso

Rol de la ozonoterapia en el tratamiento de la cardiopatía isquémica hipertensiva. Revisión y presentación de un caso

Dra. Adriana Schwartz* M.D. Ginecóloga. Especialista en Manejo de Dolor. Experta en Ozonoterapia

Clínica Fiorela, San Pedro Sula Honduras

Dra. Blanche Talbott. M.D. Experta en ozonoterapia

Clínica Fiorela, San Pedro Sula Honduras

Palabras clave

ozono,
ozonoterapia,
solución salina
ozonizada, micro
burbujeo,
cardiopatía
isquémica,
hipertensión, estrés
oxidativo.

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la primera causa de muerte en la mayoría de los países occidentales. Según la Organización mundial de la salud, la enfermedad isquémica del corazón en general se refiere a las condiciones que implican el estrechamiento o bloqueo de los vasos sanguíneos, causada por daño al corazón o a los vasos sanguíneos por aterosclerosis.

El presente caso presenta una cardiopatía isquémica hipertensiva con un fondo de Diabetes Mellitus 2, dislipemia y obesidad descontroladas.

Debido a que la terapia con ozono puede activar el sistema antioxidante, mejorar la circulación sanguínea y el suministro de oxígeno a los tejidos, el paciente fue tratado desde el inicio con Solución Salina Ozonizada (SSO3) bajo micro burbujeo, durante 5 días seguidos con el objetivo de estabilizar cuanto antes al paciente y establecer la eficacia terapéutica del ozono combinado con terapia antitrombótica y antihipertensiva de base.

El paciente debuta con dolor de pecho, cefalea fronto-occipital intensa y disnea importante. Se le recibe en cuidados intensivos en donde se diagnostica, mediante un Angio Tac y ecocardiografía: cardiopatía isquémica e hipertensiva, hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, esclerosis y calcificación mitro aórtica e hipokinesia del tercio distal del septum y la punta.

El paciente respondió favorablemente a la terapia combinada, pasándole a planta a las 48 horas con soporte de oxígeno (narceras) saturando normalmente. Allí continua con su tratamiento durante 15 días. Se le da el alta a los 15 días de internamiento bajo tratamiento y seguimiento ambulatorio estricto.

Se estableció que la Solución Salina Ozonizada bajo micro burbujeo como complemento a la terapia de base, fue segura y eficaz en este paciente.

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Schwartz, Adriana et Al. (2024). Rol de la ozonoterapia en el tratamiento de la cardiopatía isquémica hipertensiva. Revisión y presentación de un caso.. *Ozone Therapy Global Journal* Vol. 14, nº 1, pp 123-133

Autor para correspondencia Dra. Adriana Schwartz M.D. Clínica Fiorela Honduras. San Pedro Sula, Colonia La Mora, 18 avenida y 7 calle N.O # 20 <https://clinicafiorelahn.com/> . Email adrianaschwartztapia@gmail.com

1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la primera causa de muerte en la mayoría de los países occidentales.¹ La enfermedad coronaria arterial es la causa más común de muerte súbita y de muerte en personas entre 30 y 85 años.²

Según la Organización mundial de la salud (OMS) y la Organización Panamericana de la salud (OPS), la enfermedad isquémica del corazón en general se refiere a las condiciones que implican el estrechamiento o bloqueo de los vasos sanguíneos, causada por daño al corazón o a los vasos sanguíneos por aterosclerosis.³

Los factores de riesgo que son generalizados en todas las etnias y regiones del mundo (Yusuf et al., 2004)⁴ son el tabaquismo, la dislipidemia, la obesidad, la diabetes y la hipertensión que han ido aumentando gradualmente (Gupta et al., 2008),⁵ y se cree que son la influencia impulsora detrás de la epidemia de enfermedades cardíacas que enfrentamos hoy (Franco et al., 2011).⁶

La etiología de la hipertensión implica interacciones complejas entre factores genéticos, ambientales y fisiopatológicos que influyen en muchos sistemas reguladores. La hipertensión se asocia clásicamente con disfunción vascular, remodelación cardiovascular, disfunción renal y estimulación del sistema nervioso simpático. Estos procesos tienen en común el estrés oxidativo, definido como un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes a favor de los oxidantes que conduce a la interrupción del control de la señalización de oxidación-reducción (redox) y daño molecular.⁷

En la hipertensión, el estrés oxidativo promueve la modificación postraduccional de las proteínas y la señalización aberrante con el consiguiente daño celular y tisular. Muchos sistemas enzimáticos generan especies reactivas del oxígeno, pero las Nicotinamida-Adenina Dinucleotido fosfato oxidasas son las principales fuentes. La expresión y la actividad de los óxidos de nitrógeno aumentan en la hipertensión y son los principales sistemas responsables del estrés oxidativo en la enfermedad cardiovascular.

El uso del gas ozono como terapia en la medicina complementaria ha traído escepticismo debido a su estructura molecular inestable. Sin embargo, una gran cantidad de investigaciones han aportado pruebas de que las estructuras de resonancia dinámica del ozono facilitan interacciones fisiológicas útiles para tratar una gran variedad de patologías.⁸ En concreto, la terapia con ozono induce un estrés oxidativo moderado al interactuar con los lípidos. Esta interacción aumenta la producción endógena de antioxidantes, la perfusión local y el suministro de oxígeno, además de mejorar las respuestas inmunitarias.⁹ A pesar de la evidencia contundente que respalda el estrés oxidativo como la causa unificadora de la hipertensión y el uso del ozono como una forma de contrarrestar los efectos vasculares nocivos del estrés oxidativo, son esenciales más estudios para marcarlo como una opción de tratamiento viable y por excelencia para la hipertensión y la cardiopatía isquémica.

La hipertensión afecta a uno de cada tres adultos en todo el mundo. Esta afección común y mortal provoca accidentes cerebrovasculares, ataques cardíacos, insuficiencia cardíaca, daño renal y muchos otros problemas de salud.¹⁰ La hipertensión es un trastorno complejo, multifactorial y multisistémico, como lo describió originalmente Irvine Paige en su teoría del mosaico cuando propuso que la presión arterial alta implica la interacción entre muchos elementos, incluidos factores genéticos, ambientales, anatómicos, adaptativos, neuronales, endocrinos, humorales y hemodinámicos.¹¹ Luego, en 2013, David Harrison revisó la teoría del mosaico de Paige, destacando los mecanismos moleculares comunes, específicamente el estrés oxidativo y la inflamación, como los principales impulsores que coordinan diversos eventos celulares y disfunción en los sistemas orgánicos en la hipertensión.¹²

El estrés oxidativo se caracteriza por la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) y el estado de oxidación-reducción (redox) alterado. Estos eventos moleculares inducen la oxidación de proteínas y la señalización celular desregulada, lo que lleva a inflamación, proliferación, apoptosis, migración y fibrosis, que son procesos importantes que contribuyen al deterioro de la función vascular, la remodelación cardiovascular, la disfunción renal, la activación de las células inmunes y la excitación del sistema nervioso simpático en la hipertensión.

Una fuente importante de ROS cardiovasculares es una familia de oxidasas NADPH no fagocíticas (Nox1, Nox2, Nox4 y Nox5 en humanos).¹³ La expresión y activación de las isoformas de Nox aumentan en la hipertensión y son una causa probable de estrés oxidativo en las células cardiovasculares, renales e inmunes en el daño a órganos diana asociado a la hipertensión.¹⁰ Otras fuentes enzimáticas de ROS incluyen oxidasas mitocondriales, xantina oxidasa, oxidasas del retículo endoplásmico y óxido nítrico sintasa desacoplada (NOS) (Fig. 1).¹⁰

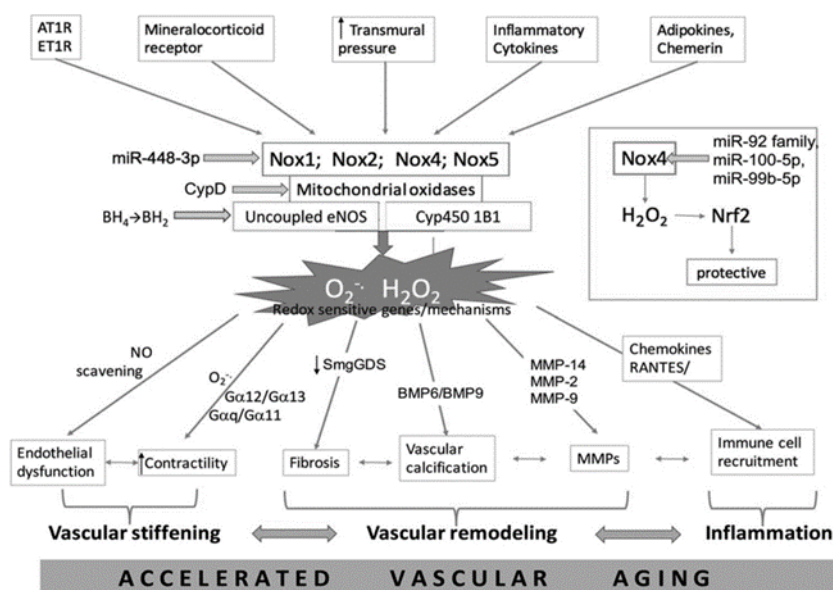


Fig. 1. Papel central del estrés oxidativo en el envejecimiento vascular acelerado en la hipertensión. AT1R indica receptor de angiotensina II tipo 1; BH2, dihidrobiopterina; BH4, tetrahydrobiopterina; BMP, proteína morfogénica ósea; CypD, ciclofilina D; eNOS, NO sintasa endotelial; ET1R, receptor de endotelina 1; H2O2, peróxido de hidrógeno; MMP, metaloproteína de matriz; Nox, NADPH oxidasa; O₂⁻, anión superóxido; RANTES, regulada por activación, quimiocina expresada y secretada por células T normales; y SmgGDS, simulador de disociación de proteína de unión a GTP5.

La enzima óxido nítrico sintasa (NOS) posee la capacidad única de "desacoplarse" para producir anión superóxido (O₂⁻) en lugar de óxido nítrico (NO). Se ha especulado que la biodisponibilidad reducida de NO como resultado del desacoplamiento de NOS desempeña un papel esencial en las patologías cardiovasculares, incluidas la miocardiopatía dilatada, la lesión por isquemia-reperfusión, la disfunción endotelial, la aterosclerosis, la hipertensión y la diabetes mellitus.¹³

Un efecto importante de estas ROS es la promoción de la inflamación, en parte mediante la activación de factores de transcripción sensibles a la oxidación-reducción. En particular, la activación de NFκB se estimula de forma potente mediante el aumento de los niveles celulares de ROS.¹⁴ A su vez, el factor de transcripción NF-κB regula múltiples aspectos de las funciones inmunitarias innatas y adaptativas y actúa como un mediador fundamental de las respuestas inflamatorias. El NF-κB induce la expresión de varios genes proinflamatorios, incluidos los que codifican citocinas y quimiocinas, y también participa en la regulación del inflammasoma. Este proceso, si no se controla debido a una respuesta redox no saludable, continúa perpetuando un círculo vicioso de enfermedad.^{15,16}

El estrés oxidativo y la señalización redox alterada han surgido como factores patogénicos importantes en la hipertensión. Esta revisión y presentación de caso examina el papel de la terapia con ozono en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular isquémica e hipertensión, con un enfoque en el estrés oxidativo como un proceso molecular común en su patogénesis. Se analizará cómo el ozono induce su regulación del equilibrio redox y puede actuar como terapia en la hipertensión.

Nueva estrategia de tratamiento. La ozonoterapia.

La ozonoterapia se ha estudiado durante más de un siglo,¹⁷ e incluso más tiempo. El ozono (O₃) médico se utilizó inicialmente para desinfectar y tratar enfermedades y se ha utilizado durante más de 150 años. La toxicidad del ozono médico no se aplica cuando la administración es controlada y adecuada. Numerosos estudios han demostrado que los efectos de la ozonoterapia son consistentes y que la terapia es segura y no causa efectos secundarios si es bien aplicada.¹⁸

El mecanismo de acción de la ozonoterapia se basa en la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y productos de oxidación de lípidos (LOP). Afortunadamente, las ROS desaparecen rápidamente, ya que son partículas de acción a corto plazo. Los LOP se distribuyen por los tejidos; por lo tanto, en lugar de causar daño, estas partículas estimulan la defensa antioxidante, además de modificar el sistema inmunológico.^{15,18,19}

El estrés oxidativo moderado causado por el O₃ aumenta la activación del factor transcripcional mediador del factor nuclear-factor relacionado con el eritroide 2 (Nrf2). El dominio de Nrf2 es responsable de activar la transcripción de los elementos de respuesta antioxidante (ARE). Tras la inducción de la transcripción de ARE, una variedad de enzimas antioxidantes aumentan sus niveles de concentración en respuesta al estrés oxidativo transitorio causado por el O₃. Los antioxidantes creados incluyen, entre otros, la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GPx), la glutatión S-transferasa (GST), la catalasa (CAT), la hemoxygenasa-1 (HO-1), la ADPH-quinona-oxidoreductasa (NQO-1), las proteínas de choque térmico (HSP) y las enzimas de fase II del metabolismo de fármacos. Muchas de estas enzimas actúan como depuradoras de radicales libres clínicamente relevantes para una amplia variedad de enfermedades, incluida la hipertensión.²⁰ La terapia con oxígeno y ozono también produce un aumento del contenido de trifosfato de adenosina (ATP) y 2,3-difosfoglicerato en los glóbulos rojos. El ozono también promueve las reacciones de la vía de las pentosas fosfato que dan lugar a la liberación de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato. Esta molécula es crucial para la integridad de la membrana de los eritrocitos. Además, el ozono reduce la viscosidad sanguínea y estimula la liberación de dióxido de hidrógeno que descompone los trombos, por lo que puede mejorar la microcirculación.^{9,18} Se ha demostrado que la terapia O₂-O₃ regula a la baja el estrés oxidativo y los procesos inflamatorios. La biorregulación redox a través del preconditionamiento oxidativo por ozono a bajas concentraciones es el mecanismo básico del ozono.¹⁹⁻²³

Según Crigee,²¹ se forma un ozónido primario y, en el segundo paso, un ozónido secundario. Este se escinde y reacciona con el agua para formar el "peróxido de ozono", que se entiende como la sustancia farmacológicamente activa. El "peróxido de ozono" se comporta como un segundo mensajero y una molécula reguladora que transduce su información a través de la reacción del GSH a factores nucleares, principalmente NFκB, que es responsable de la inmunomodulación, entre otros factores, y Nrf2, que es responsable de la regulación de los antioxidantes. El primer paso parece ser una respuesta inflamatoria al estrés oxidativo bajo y específico del "peróxido de ozono" a través de NFκB y, en el segundo paso, la respuesta antiinflamatoria a través de Nrf2 que regula el sistema antioxidante enzimático. La biorregulación redox se bloqueará con el uso de altas concentraciones y dosis de peróxido; esta es la situación en pacientes con alto estrés oxidativo y enfermedades inflamatorias crónicas,^{15,18} como la hipertensión. La regulación redox solo puede tener lugar en concentraciones y dosis bajas de ozono; las concentraciones bajas inducen, las concentraciones altas bloquean.^{23,24}

Sobre esta base, se desarrolló el concepto de ozono de baja dosis. Éste es el adecuado para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas y enfermedades causadas por estrés oxidativo excesivo y no regulado, como la hipertensión. El ozono a bajas dosis modulará la respuesta inmune y protegerá a las células del estrés oxidativo y el daño de los radicales libres mediante la construcción de un fuerte sistema antioxidante.^{9,15,18,19}

Otro mecanismo de acción del ozono es la activación de la NO-sintetasa, que estimula la producción de NO por las células endoteliales vasculares y, en consecuencia, el efecto vasodilatador.^{15,18} En el tratamiento de la hipertensión, la ozonoterapia ha demostrado ser eficaz tanto cuando se utiliza de forma independiente como en combinación con otros medicamentos.

La vía sistémica escogida para este caso fue la Solución Salina Ozonizada (SSO3) bajo micro-burbujeo por ser una vía rápida, segura y eficaz.^{25,26}

2. Método y Materiales

Este caso clínico fue aprobado por un comité de revisión institucional (Comités Científico y de Ética de la Institución, Hospital del Seguro Social de San Pedro Sula-Honduras y Clínica Fiorela Honduras) de acuerdo con el principio de la Declaración de Helsinki (AMM, 2004).

Se usó el generador de ozono Ozonobaric P® (Sedecal®) registrado en España por la AEMPS y la Unión Europea como dispositivo médico. Certificado CE 1639 (MDD clase IIb), RoHS, CSA. El dispositivo para administración de la SSO3 fue el ASSO3® dispositivo de cristal con placa de micro burbujeo.

El método empleado fue la SSO3 bajo micro-burbujeo a flujo continuo. Se utilizó Solución Salina 0.9% 250 mL

Dosis de ozono inicial: 1 µg/kg (2.0 µg/NmL); caudal a 200 mL/min, flujo continuo para saturación, durante 5 min. Administración libre de burbujeo.

En paralelo el paciente mantuvo su tratamiento de base.

3. Presentación del Caso

Paciente masculino de 68 años de edad, diabético e hipertenso medicado, obeso. Acude al servicio de urgencias el 26/05/2023 con sensación de dolor de pecho, cefalea fronto-occipital intensa, dificultad para respirar, hinchazón de pies, fatiga general, no poder dormir acostado, necesidad de orinar mucho en especial por las noches.

A la exploración presenta PO2 90%, Frecuencia cardiaca 85 por min TA 135/90 mm. Hg; Peso 124.7 kg.

Laboratorios: PCR negativa para SARS-Cov-2 Covid 19; NT-proBNP 199 pg/mL, INR 1.85; TPT 35.5; TP 14.5; Hb 19.50; Hto 57.40; Leucocitos 11.500; Linfocitos 14.6; HDL 21 mg/dL; LDL 155 mg/dL; Triglicéridos 250; Creatinina 1,55 mg/dL; Urea 56.45 mg/dL; Dímero D 3.5 ug/ml; Fibrinógeno 350 mg/dL; CPK-MB 50 U/l ; LDH 515 U/L; GOT y GPT normales; Glucosa en ayunas 153; Hb glicosilada 6.8%.

Mediante Angio Tac y ecocardiografía se constata: cardiopatía isquémica e hipertensiva, hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, esclerosis y calcificación mitro aórtica e hipokinesia del tercio distal del septum y la punta.

Se le instaura el siguiente tratamiento: O2 de soporte 3L/min; Enoxiparina 40 mg; Ácido Acetil Salicílico 100 mg; Candesartan 32 mg; Furasemida 40 mg; Sildenafil 50 g; Dapoaglifozina 10 mg; Nifedipino 20 mg; Clindamicina 300 mg; Apixaban 5 mg; Atorvastatina 80 mg.

En paralelo se le instauró: Durante la primera semana se le administraron cinco sesiones de SSO3, una por día. Dosis 2.0 µg/kg. Glutación 1200 mg IV, Carzilasa 12,5 mL IV (20 mg) tres veces en semana en días alternos. Durante la segunda semana se continuó con el mismo esquema, pero con sesiones alternas de SSO3 seguidas de Glutación 1200 mg IV, Carzilasa 12,5 mL IV (20 mg). Dieta hipocalórica estricta.

El paciente evolucionó muy bien. PO2 97% Todos los parámetros serológicos comenzaron a bajar rápidamente. La TA se normalizó a las 24 hrs. y los parámetros de coagulación bajaron a valores de bajo riesgo a los cinco días. Con estos valores ya en bajo riesgo, se le otorgó el alta a los diez días de internamiento (6/Junio/2023), bajo seguimiento ambulatorio multidisciplinario con estricto reposo y dieta hipocalórica.

A la tercera semana y ya bajo seguimiento ambulatorio, se aumenta la dosis de ozono a 2µg/kg (4.0 µg/NmL) dos sesiones por semana. 4^a, 5^a, 6^a y 7^a semana, mismo esquema, una vez en semana. Glutación 1200 mg IV, Carzilasa 12,5 mL IV (20 mg) una vez en semana. Total: 15 sesiones de SSO3 recibidas.

Adicionalmente se le administró: Omega 3 EPA 6 mg/día y Probióticos.

Al mes de seguimiento (27/Junio/2023) las analíticas eran las siguientes: PO2 97%, Frecuencia cardiaca 80 por min TA 120/75 mm. Hg; peso 106.4 kg, ha bajado 18.3 kg.

Laboratorios: PCR negativa para SARS-Cov-2 Covid 19; NT-proBNP 117 pg/mL, INR 1.0; TPT 15.5; TP 12.5; Hb 19.50; Hto 45.30; Leucocitos 10.000; Linfocitos 15.8; HDL 30 mg/dL; LDL 107 mg/dL; Triglicéridos 139; Creatinina 1.35 mg/dL; Nitrógeno ureico 21 mg/dL; Urea 50.01 mg/dL; Dímero D 2.5 ug/ml; Fibrinógeno 350 mg/dL; CPK-MB 35 U/l ; LDH 250 U/L; GOT y GPT normales; Glucosa en ayunas 98; Hb glicosilada 5.8%.

Al paciente se le mantiene hasta el día de hoy bajo seguimiento ambulatorio, dieta hipocalórica, ejercicio moderado (caminar 30 min diario) y con la siguiente medicación: Co-Diovan 80/12,5; Eliquis 5 mg; Controlip 160 mg; Furosemida 40 mg; Atorvastatina 40 mg; Omega 3 EP 600 mg/día; Probióticos; Co-Enzima Q-10 300 mg/día; Berberina 500 mg/día; Ashwaghandha 1000 mg.

Se le preserva la dosis media de SSO3 (4.0 µg/NmL) una vez cada 15 días, seguida de Glutacion 600 mg; Carzilasa 10 mL IV.

El paciente se siente bien, ha retomado su vida cotidiana con buena calidad de vida. En estudio la implantación de un marcapaso.

4. Discusión

La evidencia acumulada demuestra una vez más que la SSO3 es eficaz, rápida y segura, aun así se necesitan más estudios que corroboren lo descrito.

La hipertensión es una enfermedad inflamatoria crónica que implica la migración, acumulación y activación de células inmunes y la producción de EROS (Especies Reactivas del Oxígeno).²⁷ Estos procesos tienen en común el estrés oxidativo con un estado redox anormal asociado y una señalización redox alterada.^{28,7} El estrés inflamatorio y oxidativo puede dañar las células endoteliales vasculares y provocar una remodelación de la microcirculación.¹⁸

Aunque existen muchos fármacos que pueden tratar la hipertensión, una comprensión más profunda del mecanismo de la presión arterial elevada y el descubrimiento de más objetivos de acción serán más propicios para la prevención y el tratamiento tempranos de la hipertensión y, por lo tanto, reducirán significativamente la aparición de eventos adversos cardiovasculares.²⁷

Como se destaca en esta revisión, la hipertensión es compleja. Sin embargo, esta complejidad parece tener una vía común. El fortalecimiento del sistema inmunológico y la mejora de los mecanismos de protección de las células a través de la biorregulación redox ayudarán a proteger a los pacientes del estrés oxidativo elevado. La regulación redox se produce a bajas concentraciones y dosis de ozono.^{15,16,18} Esto se da perfectamente con la utilización de la SSO3 que trabaja a dosis bajas y personalizadas, es decir, por kg de peso del paciente, solo esto la hace ya muy efectiva y segura.^{25,26}

La terapia con ozono puede alterar la historia natural de varias enfermedades y trastornos, incluida la hipertensión y la diabetes. Una gran cantidad de estudios de laboratorio ha proporcionado evidencia de las capacidades antioxidantes del O3, así como de sus modulaciones vasculares, hematológicas y del sistema inmunológico.

5. Conclusiones

La terapia con O3 ha demostrado ser especialmente beneficiosa en el pie diabético, las heridas isquémicas y la enfermedad vascular periférica, áreas en las que el uso del O3 es más frecuente.^{18, 29-31} El caso presentado es una muestra de la efectividad de esta terapia. A pesar de la evidencia actual, los estudios futuros deberían incluir más ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego para determinar la longevidad de los beneficios producidos, así como el grado de beneficio observado.

Bibliografía

1. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics 2012 [citado Dic 2014]. Disponible en: <https://ehnheart.org/%20cvd-statistics.html>
2. Efectos de la edad, el periodo de defunción y la cohorte de nacimiento en la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón en el sur de España. Ricardo Ocaña-Riola, José María Mayoral-Cortés, Alberto Fernández-Ajuria, Carmen Sánchez-Cantalejo, Piedad Martín-Olmedo, Encarnación Blanco-Reina. Rev Esp Cardiol. 2015;68:373-8110.1016/j.recesp.2014.07.025. <https://www.revespcardiol.org/es-muertes-por-enfermedad-coronaria-desde-articulo-S0300893215000652>
3. OPS/OMS Enfermedades Cardiovasculares. <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-cardiovasculares#:~:text=La%20enfermedad%20isqu%C3%A9mica%20del%20coraz%C3%B3n,los%20vasos%20sangu%C3%ADneos%20por%20aterosclerosis> .
4. Prof. Yusuf et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Published:September 11, 2004DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
5. Gupta, R., Joshi, P., Mohan, V., Reddy, K.S. and Yusuf, S. (2008) Epidemiology and Causation of Coronary Heart Disease and Stroke in India. Heart, 94, 16-26. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.132951>
6. Franco, M.,Cooper,R.S.,Bilal,U.,Fuster,V.,2011.Challengesandopportunitiesfor cardiovascular diseaseprevention.Am.J.Med.124,95–102. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21295188/>
7. Gregorio Martínez-Sánchez, Livan Delgado-Roche, Arquímedes Díaz-Batista, Gema Pérez-Davison, Lamberto Re. Effects of ozone therapy on haemostatic and oxidative stress index in coronary artery disease. Cardiovascular pharmacology. European Journal of Pharmacology. 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22796450/>
8. Bocci, V.,Travagli,V.,Zanardi,I.,2009.Mayoxygen-ozonetherapyimproves cardiovascular disorders?Cardiovasc.Hematol.Disord.DrugTargets9,78–85. PMID: 19519366 DOI: 10.2174/187152909788488681. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19519366/>
9. Schwartz, Adriana. Martínez Sánchez, Gregorio. “La ozonoterapia y su fundamentación científica”. 2012. Revista Española de Ozonoterapia [hoy Ozone Therapy Global Journal]. Vol. 2, nº 1, pp. 163-198. <https://ozonetherapyglobaljournal.es/la-ozonoterapia-y-su-fundamentacion-cientifica/>
10. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GI, et al. Hypertension. Nat Rev Dis Primers 2018;4:18014-20. <https://eprints.qila.ac.uk/157308/7/157308.pdf>
11. Global report on hypertension: the race against a silent killer. Geneva: World Health Organization; 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081062>
12. Harrison DG. The mosaic theory revisited: common molecular mechanisms coordinating diverse organ and cellular events in hypertension. J Am Soc Hypertens 2013;7:68-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321405/>

13. Rhian M. Touyz, MD, PhD, Francisco J. Rios, PhD, et al. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. *Canadian J Cardiology* 2020;36:659-670. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389339/>
14. Xiao L, Harrison DG. Inflammation in Hypertension. *Can J Cardiol.* 2020 May;36(5):635-647. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389337/>
15. Viebahn-Haensler, R; Leon Fernandez, O.S. Ozone as Redox Bioregulator in Preventative Medicine: The Molecular and Pharmacological Basis of the Low-Dose Ozone Concept-A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 15747. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37958730/>
16. Zhang Z, Zhao L, Zhou X, Meng X, Zhou X. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. *Front Immunol.* 2023 Jan 10;13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9871625/>
17. Juchniewicz H, Lubkowska A. Oxygen-Ozone (O₂-O₃) Therapy in Peripheral Arterial Disease (PAD): A Review Study. *Ther Clin Risk Manag.* 2020 Jun 29;16:579-594. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7334138/>
18. Schwartz, Adriana, "Ozone-Therapy Clinical Manual", Medizeus – Soluciones Médicas, 2020, 651 p. + XXVI. ISBN: 978-84- 617-9394- 5. <https://formacionmedizeus.com/manual-ozonoterapia-clinica/>
19. Low Ozone Concentrations Affect the Structural and Functional Features of Jurkat T Cells. Enrica Cappelozza, Manuela Costanzo et al. Published: 11 June 2021. *Processes* 2021, 9, 1030. <https://doi.org/10.3390/pr9061030>
20. Inal M, Dokumacioglu A, Ozcelik E, Ucar O. The effects of ozone therapy and coenzyme Q(1)(0) combination on oxidative stress markers in healthy subjects. *Ir J Med Sci.* 2011;180:703–707. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258872/>
21. Criegee, R.; Lohaus, G. Über das Ozonid des 1.2-Dimethyl-cyclopentens-(1) (II. Mitteil. über den Verlauf der Ozonspaltung). *Chem. Berichte* 1953, 86, 1–4. <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cber.19771100345>
22. León OS, Menéndez S, Merino N, Castillo R, Sam S, Pérez L, Cruz E, Bocci V. Ozone oxidative preconditioning: a protection against cellular damage by free radicals. *Mediators of Inflammation* 1998; 7:289-294. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9792340/>
23. Sies, H. Oxidative Eustress: On Constant Alert for Redox Homeostasis. *Redox Biol.* 2021, 41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657525/>
24. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res.* 2017 Oct 17;7(3):212-219. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29152215/>
25. Schwartz et al. Complementary application of the ozonized saline solution in mild and severe patients with pneumonia COVID-19:A non-randomized pilot study. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 9 (2), 126-142, 2021 ISSN 0719-4250 <http://jppres.com/jppres> .

26. Adriana Schwartz (2023). Estudio sobre Solución Salina Ozonizada (SSO3) Bajo Micro burbujeo en Dispositivo de Cristal (ASSO3). Fundamentos, Ventajas y Aplicaciones Clínicas. Original. *Ozone Therapy Global Journal* Vol. 13, nº 1, pp 11-28. <https://ozonetherapyglobaljournal.es/estudio-sobre-solucion-salina-ozonizada-ss03-bajo-micro-burbujeo-en-dispositivo-de-cristal-asso3-fundamentos-ventajas-y-aplicaciones-clinicas/>
27. Zhang Z, Zhao L, Zhou X, Meng X, Zhou X. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. *Front Immunol.* 2023 Jan 10;13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9871625/>
28. Rhian M. Touyz, MD, PhD, Francisco J. Rios, PhD, et al. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. *Canadian J Cardiology* 2020;36:659-670. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225748/>
29. Gregorio Martínez-Sánchez a, Saied M. Al-Dalain a, Silvia Menéndez b, Lamberto Re c, Attilia Giuliani d, Eduardo Candelario-Jalil a, Hector Álvarez e, José Ignacio Fernández-Montequín e, Olga Sonia León a. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *European Journal of Pharmacology* 523 (2005) 151–161. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.08.020>
30. Álvaro Astasio-Picado 1, Alba Ángel Babiano 1, Miriam López-Sánchez 2, Rocio Ruiz Lozano 2, Paula Cobos-Moreno 3, Beatriz Gómez-Martín 3. Use of Ozone Therapy in Diabetic Foot Ulcers. 2023 Sep 27;13(10):1439. doi: 10.3390/jpm13101439. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37888050/#:~:text=Results%3A%20After%20applying%20the%20article,in%20patients%20with%20diabetic%20foot>
31. Morteza Izadi 1, Ramin Kheirjou 2, Roya Mohammadpour 3, Mohammad Hassan Aliyoldashi 3, Saeedreza Jamali Moghadam 4, Farzin Khorvash 5, Nematollah Jonaidi Jafari 6, Shahram Shirvani 7, Nahid Khalili 6. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. PMID: 30641815 DOI: 10.1016/j.dsx.2018.11.060. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30641815/>