

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

**INFLUENCIA DE LA OZONOTERAPIA SOBRE EL SUEÑO Y NIVELES DE CORTISOL EN PACIENTES CON DOLOR RADICULAR POR HERNIA DISCAL LUMBAR**

**INFLUENCE OF OZONE THERAPY ON SLEEP AND CORTISOL LEVELS IN PATIENTS WITH RADICULAR PAIN DUE TO LUMBAR DISC HERNIATION**

Trabajo presentado en 17 Congreso Científico Internacional CNIC 2025  
8VO SIMPOSIO INTERNACIONAL DE APLICACIONES DEL OZONO

José Luis Calunga Fernández <sup>b</sup> (0000-0003-3372-2491)  
Zullyt B. Zamora Rodríguez <sup>a\*</sup> (0000-0002-9387-3761)  
Mao Rzepka García<sup>b</sup>(0000-0003-3372-249)  
Alberto Balbin Hurtado<sup>b</sup>(0009-0004-4727-8998)  
Xochilt María Orizondo<sup>b</sup>(0009-0007-3409-1210)  
Silvia Menéndez Cepero <sup>c</sup>(0000-0003-2786-3239)  
Lester Duportay Tejeda<sup>d</sup>(0009-0002-9201-1040)  
Javier Cecilio Céspedes Suarez<sup>e</sup>(0009-0009-7950-7400)  
Benjamin Arenas Falcon<sup>f</sup>(0000-0002-7519-6269)



<sup>a</sup> Centro Nacional de Investigaciones Científicas.

<sup>b</sup> Colegio Mexicano de Ozonoterapia y Medicina Biooxidativa.

<sup>c</sup> Jubilada del Centro Nacional de Investigaciones Científicas.

<sup>d</sup> Clínica de Especialidades Santa Elena, Tuxtla Gutiérrez Chiapas, Mexico

<sup>e</sup> Centro Medico Cardiozono Proyecto Nova Vida Municipio Kilamba Kixi, Luanda, Angola

<sup>f</sup> Consultorio Médico Cubano-Peruano, Lima Perú.

\* zullyt.zamora@cnic.cu

Recibido: 19 de octubre de 2025;

Aceptado: 12 de diciembre de 2025;

**RESUMEN**

Los trastornos del sueño, la alteración de los niveles de cortisol y la descompensación de la presión arterial, son alteraciones fisiopatológicas que se ven en el paciente portador de dolor crónico. El paciente portador de hernia discal lumbar con compresión radicular dentro de sus complicaciones, posee trastorno del sueño reparador, afectando severamente la calidad de vida de dicho paciente. El objetivo del estudio, fue valorar el efecto de la Ozonoterapia sobre el trastorno subjetivo del sueño y los niveles de cortisol en pacientes con dolor crónico por hernia discal lumbar. Se incluyeron en el estudio 26 pacientes portadores de hernia discal lumbar con compresión radicular. Se dividieron aleatoriamente en dos grupos de tratamiento, el primero recibió tratamiento con mezcla ozono/Oxígeno aplicado por la vía paravertebral lumbar y al segundo se le aplicó la combinación de vía paravertebral y la ozonoterapia rectal sistémica. Como resultados, la Ozonoterapia redujo de forma significativa el índice de discapacidad de Oswestry, disminuyó la escala análoga visual del dolor y mejoró el cuestionario del sueño de Oviedo, redujo los niveles patológicos sanguíneo de cortisol, mostrando así un efecto beneficioso en el descenso de la presión arterial. Como conclusión la ozonoterapia aplicada por vía paravertebral en combinación con la vía rectal, reduce el dolor crónico en pacientes con hernia discal, asociada a la reducción del cortisol y así mejora la calidad del sueño.

**Palabras clave:** Hernia discal, dolor crónico, Ozonoterapia, cortisol, sueño.

**ABSTRACT**

Sleep disorders, altered cortisol levels, and blood pressure imbalance are pathophysiological alterations seen in patients with chronic pain. Patients with lumbar disc herniation with radicular compression experience sleep disturbances as one of their complications, severely affecting their quality of life. The objective of the study was to assess the impact of sleep disturbances on the quality of life of patients with lumbar disc herniation with radicular compression. The study design was a cross-sectional study. The sample consisted of 100 patients with lumbar disc herniation with radicular compression who were treated at the Orthopedic Surgery Department of the Hospital General de San Juan. The patients were included in the study after obtaining informed consent. The study included a questionnaire designed to assess the impact of sleep disturbances on the quality of life of patients with lumbar disc herniation with radicular compression among their complications suffer from restorative sleep disorders, severely affecting their quality of life. The objective of the study was to assess the effect of ozone therapy on subjective sleep disorders and cortisol levels in patients with chronic pain due to lumbar disc herniation. The study included 26 patients with lumbar disc herniation with radicular compression. They were randomly divided into two treatment groups, the first receiving treatment with a mixture of ozone/oxygen applied paravertebrally to the lumbar region and the second receiving a combination of paravertebral application and systemic rectal ozone therapy. As a result, ozone therapy significantly reduced the Oswestry disability index, decreased the visual analog scale of pain, improved the Oviedo sleep questionnaire, and reduced pathological blood cortisol levels, thus showing a beneficial effect in lowering blood pressure. In conclusion, ozone therapy applied paravertebrally in combination with the rectal route reduces chronic pain in patients with herniated discs, associated with a reduction in cortisol and thus improves sleep quality. In conclusion, ozone therapy applied paravertebrally in combination with the rectal route reduces chronic pain in patients with herniated discs, associated with a reduction in cortisol, thus improving sleep quality.

**Keywords:** Discal hernia, chronic pain, Ozone therapy, Cortisol, dream.

## INTRODUCCIÓN

El dolor crónico lumbar, la depresión y los trastornos del sueño son situaciones patológicas muy comunes en pacientes portadores de hernias discal lumbar con conflicto disco-radicular (Ortiz *et al.* 2019). El dolor radicular compresivo lumbar cuando persiste en el tiempo llega a convertirse en un potente estresor a nivel del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA), aumentando la liberación de la hormona Cortisol, provocando una desregulación del eje psico-neuro-endocrino-inmune (Ortiz *et al.* 2019; Vázquez *et al.* 2012).

Se reporta que la persistencia del estímulo doloroso provoca la pérdida de la retroalimentación negativa a nivel HHA, por lo que la liberación permanente de cortisol da paso a cambios desadaptativos que desregulan los factores inflamatorios. Por ejemplo, el conflicto disco radicular crónico, la elevación de citoquinas inflamatorias disminuyen el factor neurotrófico derivado del cerebro y también la neurogénesis impactando negativamente en la transmisión monoaminérgica afectándose la capacidad de inducir analgesia a nivel del sistema analgésico descendente del dolor (Ortiz *et al.* 2019; Vázquez *et al.* 2012).

Se ha estudiado, que diferentes trastornos del sueño coexisten con el dolor lumbar crónico, conduciendo a la incapacidad laboral y afectación general de la calidad de vida de los pacientes (Yabe *et al.* 2022). La relación entre el dolor y los trastornos del sueño, conduce a que alteraciones leves del sueño desencadenan variaciones en la percepción del dolor; proponiendo así, al sueño como un factor de riesgo modificable y un objetivo de intervención en el tratamiento del dolor crónico (Ortiz *et al.* 2019; Vargas, 2022).

La prevalencia de los trastornos del sueño en personas con dolor crónico es de un 44%; de los cuáles el insomnio es el más frecuente, describiéndose hasta en un 72% de los casos y se considera factor de mal pronóstico para el control del dolor (Aili *et al.* 2015).

El insomnio se ha relacionado con el riesgo incrementado en 1,4 veces de sufrir lumbalgia en individuos sanos en su ambiente laboral (Benítez *et al.* 2014). Hasta un 63,4% de las personas con diagnóstico de Síndrome de Espalda Fallida reportan problemas de insomnio de intensidad de leve a severa; asociándose de forma significativa con mayor intensidad en el dolor (Giurazza *et al.* 2017). También se ha demostrado que el tratamiento de este trastorno del sueño en adultos mayores con osteoartritis se traduce en una disminución de la intensidad del dolor crónico y de la fatiga. (Vargas, 2022; Aili *et al.* 2015).

Entre las causas de dolor crónico de espalda se identifica la hernia discal, la cual explica la forma más frecuente de dolor radicular y la primera causa de discapacidad por debajo de cuarenta y cinco años (Benítez *et al.* 2014).

El disco intervertebral es capaz de producir dos tipos de dolores, el reconocido como discogénico, que tiene una representación axial (lumbalgia) y se origina por la estimulación de las terminaciones nerviosas libres del nervio sinuvertebral de Luscka dentro del disco (en ese tipo de dolor la agresión ocurre en el interior del disco). El otro tipo de dolor conocido como radicular (ciatalgia), tiene una representación metamérica. Se produce por una agresión mecánica y/o química del disco sobre la raíz, por la tanto la estructura diana es extradiscal (Benítez *et al.* 2014).

Diversos estudios, demuestran los beneficios de la ozonoterapia en la mejoría de la calidad de la calidad de vida en pacientes portadores de dolor crónico lumbar por hernia discal (Giurazza *et al.* 2017; Dall'Olio *et al.* 2014; Calunga *et al.* 2007). La ozonoterapia tiene efectos antiinflamatorios y analgésicos, por otra parte, promueve la liberación tisular de factores de crecimiento, además quedó demostrado que atenuó el estrés oxidativo en pacientes portadores de hernias discales lumbares reflejando papel inmunomodulador en dichos pacientes (León *et al.* 2012).

Por todo lo anterior expuesto se sugiere como objetivo pensamos que los efectos antiinflamatorios y analgésicos de la Ozonoterapia podrían mejorar la calidad de vida de estos pacientes, así como contribuir a la normalización del sueño en los mismo. Este trabajo tiene como objetivo mostrar los efectos de la ozonoterapia sobre los niveles de cortisol, la evaluación subjetiva del sueño (Test de Oviedo), la discapacidad funcional (Índice de discapacidad Oswestry (IDO)), escala análoga visual (EAV) y evolución de la Tensión arterial en pacientes portadores de dolor crónico lumbar por hernia discal.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico retrospectivo observacional aleatorizado en pacientes portadores de hernia discal con compresión radicular, que acudieron a la consulta de medicina del Colegio Mexicano de Ozonoterapia y Medicina Bio Oxidativa, durante el periodo del año 2014 hasta el año 2020. Se incluyó un total de 26 pacientes con dolor lumbar por hernia discal y que cumplían los criterios de inclusión, que se describen. Los pacientes seleccionados se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos de estudio, de 13 cada uno. Al grupo 1, se le aplicó, ozonoterapia (OT), vía paravertebral y el grupo 2, recibió tratamiento combinado de OT, vía paravertebral y rectal. Este estudio tuvo la aprobación del Comité de Bioética Del Colegio Médico de Medicina Bio-Oxidativa.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con edades entre 18 y 70 años con dolor radicular unilateral (ciatalgia o cruralgia con o sin lumbalgia) provocado por hernias discales.
- 2-pacientes que durante el análisis clínico muestren correspondencia entre los hallazgos clínicos, radiológicos (RMN) y neurofisiológicos (electromiografía (EMG) de miembros inferiores.
- 3 – Pacientes con Escala Análoga Visual superior a 6 y que utilicen entre el segundo y tercer escalón de la escalera analgésica del dolor neuropático (EADN).
- 4-Pacientes que presenten dolor de más de 10 semanas de evolución que no se alivió con tratamiento conservador, (farmacológico y fisioterapia).
- 5- Paciente con un índice de discapacidad de Oswestry (IDO) mayor del 20% al inicio del estudio.
- 6-Paciente con alteraciones del sueño según cuestionario de Oviedo.
- 7- Pacientes que firmaron su consentimiento informado para participar de forma voluntaria en el estudio.

### Criterios de exclusión

1. Enfermedades sistémicas graves.
2. Trastornos de la coagulación, empleo de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, leucemia, y anemia hemolítica.
3. Enfermedades endocrinas (Fibrosis, hipertiroidismo descontrolado).
4. Embarazo.
5. Otras enfermedades espinales, criterios de cirugía o cirugía previa de la columna lumbosacra.
6. Alergia a los anestésicos locales.
7. Infección en el sitio de punción u otra contraindicación de la anestesia regional.
8. Pacientes con Hernia discal extruidas-migradas y con hernias discales secuestradas según informe radiológico.
9. Abandono de forma voluntaria del estudio.

### Tratamientos

La ozonoterapia paravertebral, se aplicó dos veces por semana utilizando una concentración de la mezcla Ozono/Oxígeno de 10 µg/mL, un total de 20 aplicaciones, durante 10 semanas. La ozonoterapia rectal, se aplicó cada 24 h, de lunes a viernes, por cuatro semanas, un total de 20 sesiones, según protocolo descrito por Calunga *et al.* 2007, la dosis fue escalonada de forma ascendente comenzando con 25 µg/mL de concentración y 100 mL de volumen, aumentando cada 5 sesiones 5 µg/mL de concentración y 50 mL de volumen hasta alcanzar 40 µg/mL de concentración y 200 mL de volumen (Borroto *et al.* 2019). la mezcla Ozono/Oxígeno fue obtenida y generada por un equipo de la marca Evozone, modelo Basicplus, con registro sanitario: 2309E2011SSA.

### Variables de eficacia primaria

La eficacia de ambos tratamientos, se evaluaron según los resultados de las variables indicativas de respuesta al índice de discapacidad de Oswestry (IOSW) y al Índice de dolor según la escala análoga visual (EAV), ambos clasificados de la siguiente forma:

El índice de Discapacidad de Oswestry (IDO) para hernias discales lumbares, se clasificaron según los siguientes criterios: Muy buena: si disminuyó más de 45 puntos; buena: reducción entre 31 y 45 puntos; Regular: disminuyó entre 15 y 30 puntos. Mala: menor de 15 puntos (Borroto *et al.* 2019).

La escala análoga visual (EAV), que fue clasificada según una escala descrita: 0: No dolor; 1-2: Muy leve; 3-4: Leve; 5-6: Moderado; 7-8: Intenso; 9-10: Muy intenso (Borroto *et al.* 2019).

Se les realizó también examen imagenológico de Resonancia magnético nuclear Simple (RMNS), al 60 % del total de los pacientes, con afectación en la zona de la columna lumbo-sacra. La RMNS, se repitió al finalizar los tratamientos con el objetivo de verificar el efecto de ambos esquemas de tratamiento de Ozonoterapia sobre la evolución

imagenológica del conflicto disco-radicular. Los criterios para la clasificación imagenológica del tipo de hernia fueron como sigue:

**Protruida:** Protrusión focal del material herniado menor de 25% de la circunferencia discal.

**Prolapsada:** Protrusión difusa el disco herniado, sobresale circunferencialmente de forma concéntrica más allá del borde o límite de la plataforma vertebral más del 50% la circunferencia del disco y generalmente menor de 3 mm el radio de extensión.

**Extruida:** Extrusión el material discal herniado que tiene una base estrecha en el disco de origen; el diámetro del disco herniado es mayor que la distancia entre los bordes de su base; se extiende a través de todas las capas del anillo y se observa como oblitera la grasa epidural.

**Migrada:** Si el material herniado se desplaza en sentido craneal o caudal sin perder el contacto con su disco de origen y **Secuestrada:** Si el material herniado pierde continuidad con el disco (Borroto *et al.* 2019).

#### **Variables de eficacia secundaria:**

El cuestionario de Oviedo del Sueño (COS), cuenta con 15 ítems, 13 de ellos se agrupan en 3 subescalas: satisfacción subjetiva del sueño (ítem 1), insomnio (ítems 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 3, 4, 5, 6, 7) e hipersomnio (ítems 2-5, 8, 9). Los 2 ítems restantes proporcionan información sobre el uso de ayuda para dormir o la presencia de fenómenos adversos durante el sueño. Cada ítem se puntúa de 1 a 5, excepto el ítem 1 que se hace de 1 a 7 (Bobes *et al.* 2000). Se aplicó este cuestionario para determinar el nivel subjetivo del sueño, antes y después de aplicado el tratamiento con Ozonoterapia (Paz *et al.* 2009; Barrera *et al.* 2023; Velázquez *et al.* 2012; Romero *et al.* 2017).

**Niveles de cortisol:** Los niveles de cortisol se cuantificaron en el suero de los pacientes mediante el método espectrofotométrico descrito por Vogeser *et al.* (2007).

Para el ensayo del cortisol se tomaron como referencias los valores de 20 voluntarios aparentemente sanos y compararlos con los resultados obtenidos en las dos tomas de muestra de sangre realizadas a cada paciente en el día (8 a 9:00 am y en la tarde de 4-7:00 pm) al inicio de nuestro estudio y 1 mes después de haber finalizado el último tratamiento de ozonoterapia para ambos grupos.

La presión arterial se midió semanalmente a cada paciente durante el estudio, siguiendo el método de León Mandujano descrito en 2016 (Gómez *et al.* 2016). Los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial, se encontraban bajo tratamiento con Losartam (50 mg, una vez al día). Todas las variables, menos la imagenología por RMNS, fueron evaluadas al inicio, final del tratamiento y un mes posterior de culminado los tratamientos evaluados en ambos grupos.

#### **Análisis estadístico**

Se utilizaron los estadígrafos de media y desviación estándar, el análisis de varianza de clasificación simple. Para comparar dos grupos se utilizó la prueba estadística t de Student para muestras independientes con varianzas diferentes con un intervalo de confianza (nivel de significación) del 95,0% ( $p = 0,05$ ), para el procesamiento de los resultados con respecto a niveles de cortisol se utilizó la prueba no para métrica U de Mann Whitney.

## **RESULTADOS**

La tabla 1, muestra el porcentaje de distribución de pacientes por cada grupo de estudio, según sexo, edad, localización de la hernia discal, índice de discapacidad de Oswestry (ODI), nivel subjetivo del sueño evaluado mediante el cuestionario de Oviedo (COS), escala análoga visual (EVA) y niveles de cortisol sanguíneo y antecedentes de hipertensión arterial (HTA). En ambos grupos predominó el sexo masculino, sin constatarse diferencias significativas entre ellos, la edad predominante para ambos grupos fue entre 40 y 50 años, la localización más frecuente de la hernia discal lumbar fue en el espacio L4-L5, seguido del espacio L5-S1 para ambos grupos, mostrando similar nivel de discapacidad y trastorno del sueño sin existir diferencias significativas para ambos grupos al inicio del tratamiento. Lo mismo se obtuvo en el valor inicial del EAV y los niveles de Cortisol sanguíneo para ambos grupos en cuanto la presión arterial al inicio el grupo 1 presento 77% de pacientes hipertensos y el grupo 2 mostro el 69.2% de pacientes hipertensos (Tabla 1). Podemos plantear de forma general, que los grupos tuvieron una distribución homogénea de los pacientes resultaron comparables para las variables edad, sexo, localización de hernia discal lumbar, índice de discapacidad de Oswestry, nivel subjetivo de Sueño, EAV, niveles de cortisol y presión arterial ( $p \leq 0.05$ ).

**Tabla 1.** Características Generales de los pacientes de cada grupo de estudio. Edad, sexo, localización de la hernia discal lumbar y antecedentes de hipertensión arterial (HTA). índice de discapacidad (IDO), nivel subjetivo del sueño (COS), escala análoga Visual (EAV) y niveles sanguíneos de Cortisol, antes de iniciar los tratamientos.

Variables	Grupo 1	Grupo 2	p
Sexo	7 M / 6 F	7 M / 6 F	
Edad (años)	40-50: 6 (46.1%) 50-60: 5 (38.4%) ≥ 60: 2 (15.4%)	40-60: 7 (53.8%) 50-60:4 (30.7%) ≥60: 2 (15.4%)	p≤0.05
Localización de la Hernia Discal	L4-L5 (55.5%) L5-S1 (30.7%) L3-L4 (13.8%)	L4-L5(51.8%) L5-S1 (33.6%) L3-L4(14.6%)	p≤0.05
Índice de Discapacidad (IDO)	44.7 ±8	46.5 ± 7	p≤0.05
Nivel Subjetivo de Sueño COS	43.8 ±9	45.7 ± 8	p≤0.05
EVA	8.7±0.72	8.8±0.80	p≤0.05
Niveles de Cortisol (µg/dl)	Matutino: 25.6±8.5 Vespertino: 16.50 ±2.4	26.8±7 18.80 ± 6	P ≤0.05
HTA	7 M / 3 F (77%)	6 M / 3 F (69%)	

*Grupo 1 (ozonoterapia paravertebral lumbar), Grupo 2: ozonoterapia paravertebral + IR (insuflación Rectal), diferencias significativa p≤0.05. COS: cuestionario de Oviedo de Sueño, ODI (índice de discapacidad de Oswestry) para dolor lumbar crónico, HTA (hipertensión arterial). M: Masculino; F: Femenino*

Como resultado para el índice de discapacidad de Oswestry para las hernias discales lumbares dividido en diferentes grados de limitación funcional descrito, se obtuvo en el grupo 1, tratado con ozonoterapia PV, que los pacientes que iniciaron el estudio, con limitación intensa, pasaron al finalizar el tratamiento a tener moderada y después de un mes de culminado el tratamiento, se mantuvieron en esa clasificación. Sin embargo, el grupo 2, tuvo resultados superiores en comparación con el grupo 1, donde al finalizar los tratamientos (Ozonoterapia PV en combinación con OTR) los pacientes con limitación funcional intensa, pasaron a limitación funcional mínima, manteniéndose dentro de esta categoría un mes después de haber finalizado el tratamiento. Estos resultados muestran que la combinación de ambas vías de ozonoterapia (vía paravertebral más IR), mejora en corto tiempo el grado de limitación funcional para pacientes con hernias discales lumbares (Tabla 2).

**Tabla 2.** Porcentaje del Índice de discapacidad de Oswestry (IDO) al inicio, final del tratamiento y al mes posterior de culminado el tratamiento en ambos grupos

IDO	Grupo 1			Grupo 2		
	Inicio	Final	1 mes después	Inicio	Final	1 mes después
limitación funcional						
Intensa (41-60%)	44.7±8 <sup>a</sup>	0%	0%	46.5±7 <sup>a</sup>	0%	0%
Moderada: (21-40%)	0%	24.8±9 <sup>b</sup>	22.7±7 <sup>b</sup>	0%	0%	0%
Mínima: (0-20%)	0%	0%	0%	0%	14.7±0.8 <sup>c</sup>	12.6±0.7 <sup>c</sup>

Los datos representan los valores medio ± error estándar de la media. letras diferentes significa diferencias significativas  $p \leq 0.05$ .

Con respecto a la evolución de la EAV del dolor para ambos grupos, se observó una reducción significativa de la escala del dolor (EAV) con respecto al inicio del tratamiento, para ambos grupos. Adicionalmente, la combinación de ozonoterapia (PV más OTR), mostró una reducción significativa de la escala del dolor, con respecto al grupo 1, sin diferencias significativas al mes posterior de iniciado el tratamiento (Tabla 3).

**Tabla 3.** Comportamiento del EAV, cuestionario de Oviedo del Sueño (COS), Presión arterial sistólica y diastólica al inicio, final y 1 mes posterior a los tratamientos

Variables	Grupo 1			Grupo 2		
	Inicio	Final	1 mes después	Inicio	Final	1 mes Después
EAV	8.7±0.72 <sup>a</sup>	4.5±0.22 <sup>b</sup>	4.2±0.33 <sup>b</sup>	8.8±1.80 <sup>a</sup>	1.3±0.02 <sup>c</sup>	1.2±0.03 <sup>c</sup>
COS	43.8±9 <sup>a</sup>	22.8±3 <sup>b</sup>	21.9±5 <sup>b</sup>	46.5±7 <sup>a</sup>	12.3±0.8 <sup>c</sup>	11.7±0.7 <sup>c</sup>
PAS (mmHg)	145±12 <sup>a</sup>	124±13 <sup>b</sup>	128±15 <sup>b</sup>	146±12 <sup>a</sup>	125±18 <sup>b</sup>	127±15 <sup>b</sup>
PAD (mmHg)	92±8 <sup>a</sup>	80±12 <sup>b</sup>	77±8 <sup>b</sup>	91±7 <sup>a</sup>	77±12 <sup>b</sup>	127±15 <sup>b</sup>

Los datos representan los valores medio ± error estándar de la media. Letras diferentes: diferencias significativas  $p \leq 0.05$  analizado mediante ANOVA.

En cuanto a los resultados del COS, se obtuvo que todos los pacientes con hernia discal lumbar, con compresión radicular manifestaron afectación del nivel subjetivo del sueño (tabla 4). La ozonoterapia aplicada tanto por vía paravertebral como la combinación de esta con la vía rectal, redujeron significativamente la puntuación del COS. Grupo 1, de 43,8 se redujo a 22,8 después de las sesiones de Ozonoterapia, mientras que esta reducción se mantuvo posterior al mes de culminado el tratamiento. De forma similar en el Grupo 2 (tratados con combinación de Ozonoterapia PV e IR) la reducción del COS de un puntaje de 46,5 se redujo significativamente a 12,3 al finalizar los tratamientos, valores que se mantuvieron bajos un mes después de la última aplicación de Ozonoterapia. En cuanto a la comparación entre grupos, se debe destacar que el grupo 2, pacientes que recibieron ozonoterapia PV en combinación con OTR, la reducción fue significativa con respecto al grupo 1, quienes recibieron solo tratamiento PV. (Tabla 3)

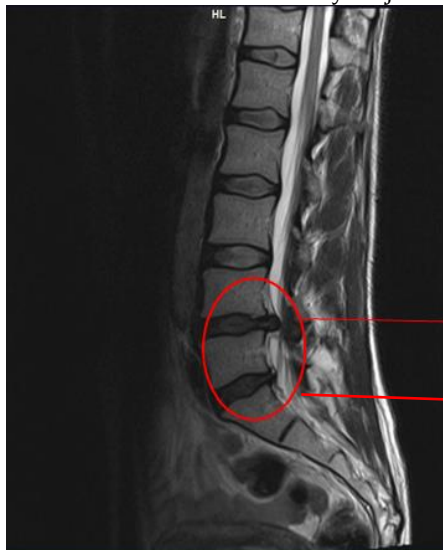
El 100% de los pacientes portadores de dolor crónico lumbar, causado por hernia discal, reflejaron incremento significativo de niveles sanguíneos de Cortisol en el horario de la mañana y en la tarde (Tabla 4). Los valores de cortisol, iniciales de cada grupo en estudio, se encuentran incrementados de forma significativa con respecto a los valores del grupo sano, tal como era de esperar en paciente con signos de dolor crónicos radicular. La ozonoterapia aplicada por vía PV, (grupo 1), no redujo significativamente los niveles de cortisol en suero. Sin embargo, los pacientes del grupo 2, manifestaron una reducción significativa de los niveles de cortisol en suero, analizados en ambos horarios, confirmando que la terapia dual de Ozonoterapia paravertebral en combinación con la IR, favorecen la reducción de los niveles de cortisol en pacientes con dolor crónico radicular. (Tabla 4).

**Tabla 4.** Niveles de cortisol en sangre antes y 1 mes después del último tratamiento de Ozonoterapia

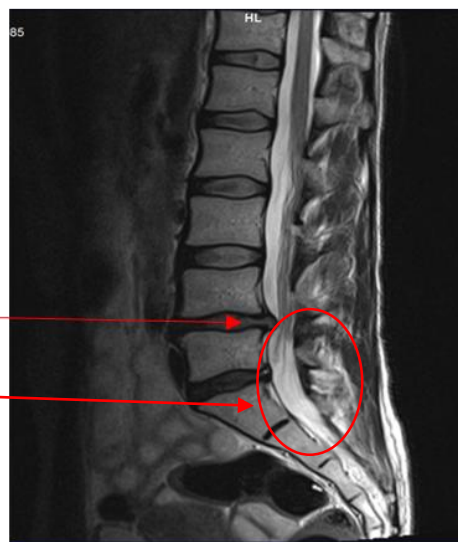
Variable	Control sano		Grupo 1		Grupo 2	
	inicio	1 mes después	Inicio	1 mes después	Inicio	1 mes Después
Cortisol Matutino 4.46-22.7 (µg/dl)	9.73±1.7 <sup>a</sup>	8.80±1.2 <sup>a</sup>	25.6±8 <sup>b</sup>	22.8±6 <sup>b</sup>	26.8±7 <sup>b</sup>	13.5±3 <sup>c</sup>
Cortisol Vespertino 1.7-14.1 (µg/dl)	4.15±0.7 <sup>d</sup>	3.8±0.5 <sup>d</sup>	16.50±4.6 <sup>e</sup>	15.80±3.8 <sup>e</sup>	18.80±2.5 <sup>e</sup>	4.6±0.64 <sup>d</sup>

Los datos representan los valores medio ± error estándar. Letras diferentes: diferencias significativas  $p \leq 0.05$  analizado mediante ANOVA.

Referente a la evolución imagenológica se realizó un análisis observacional comparando los resultados de la resonancia magnética nuclear simple de columna lumbo/sacra (RMN) al inicio y a un año de haber finalizado el estudio. Desde el punto de vista de la observación para el grupo 1 existió un cambio discreto en la reducción del saco herniario en la RMN al año de haber finalizado el estudio (Fig. 1 y Fig. 2), sin embargo, el grupo 2 si se apreció reducción del saco herniario y mejoría de la señal del platillo vertebral (Fig. 3 y Fig. 4).



**Fig. 1.** Imagen de RMNS, paciente del grupo 1, inicio del estudio. Se observa, hernia discal extruida, en posición L4-L5



**Fig. 2.** Imagen de RMNS, de paciente. Se observa la evolución, de la hernia discal L4-L5, después de transcurrido un año del tratamiento con Ozonoterapia PV (Grupo 1). Se aprecia discreta reducción del saco herniario.



*Fig. 3.* Imagen de RMNS, de paciente con hernias discal extruida L2-L3 y L4-L5 y hernia discal extruida T12-L1, inicio del tratamiento (Grupo 2).

*Fig. 4.* Se aprecia reducción de más del 50% de saco herniario a nivel de L2-L3 y una recuperación de la señal a nivel del platillo vertebral cuerpo vertebral de L3 al finalizar el tratamiento de Ozonoterapia (Grupo 2).

## DISCUSIÓN

La ozonoterapia ha revelado efectos beneficiosos en la mejoría de la calidad de vida en pacientes portadores de enfermedades del sistema osteomioarticular específicamente en los trastornos patológicos a nivel de la columna lumbosacra como lo es el dolor lumbar crónico por hernia discal (Ronconi et al, 2025; Stephen et al, 2010).

Los resultados de este estudio evidenciaron los beneficios de las ozonoterapia tanto por vía paravertebral (PV) como en combinación con insuflación rectal (IR), en pacientes con dolor crónico causada por hernia discal, resultados que coinciden con los publicados por Stephen et al, 2010, en un metaanálisis, evidenció la efectividad y seguridad de la ozonoterapia como tratamiento de las hernias discales, mediado por la reducción de la escala análoga visual y la capacidad funcional según el índice de Discapacidad de Oswestry (ODI).

La ozonoterapia ha demostrado efecto analgésicos y antiinflamatorios a nivel local y sistémico (Ronconi et al, 2025; Stephen et al, 2010). Por otra parte, a dosis controlada modula el estrés oxidativo, mediante el incremento en la actividad del factor eritroide transcripcional Nrf2 relacionado con la defensa antioxidante, acción evidenciada en sangre de pacientes con hernias discales (Borroto, et al, 2019). Se ha reportado que a través de la modulación del factor transcripcional NFK $\beta$ , la ozonoterapia atenúa la expresión génica de interleucinas pro-inflamatorias como la IL-1 y el TNF-alfa, ambos relacionados con los procesos inflamatorios sobre la raíz nerviosa y sobre el disco intervertebral en pacientes con hernias discales (Benitez et al., 2014; León et al 2012; Borroto et al, 2019).

En pacientes con Fibromialgia, Tirelli et al, 2019, evidencio que la ozonoterapia aplicada vía autohemo mayor y vía rectal, mejoraron los síntomas clínicos en más del 50% en el 70% de los pacientes, sin repotes de eventos adversos. Adicionalmente, se demostró que la ozonoterapia por vía de la auto hemoterapia mayor, produjo un incremento significativo de la serotonina en estos pacientes, acompañado de una reducción significativa en marcadores de estrés oxidativo en dichos pacientes (Üşen et al 2025). La serotonina es un neurotransmisor esencial en las vías descendentes inhibitorias de la aferencia nociceptiva las cuales se ven inhibidas en pacientes portadores de dolor crónico (Benitez et al., 2014). Mediador que pudiera estar implicado igualmente en los pacientes incluidos en el estudio.

El cuestionario de Oviedo (COS), evidenció que los pacientes con dolor crónico causada por hernia discal lumbar con conflicto disco-radicular, tuvieron afectación significativa del nivel subjetivo del sueño (tabla 3), resultado que coincide con los descrito por diferentes autores, que demuestran la vinculación de las alteraciones del sueño con mayor sensibilidad al dolor y alteraciones en el sistema nervioso central (Ortiz et al. 2019; Vazquez et al, 2012; Yabe et al. 2022; Vargas – Bermúdez, 2022). Adicionalmente, se demuestra que la que la intensidad del dolor lumbar crónico se correlaciona con la gravedad de la alteración del sueño (Bahouq et al, 2013). Las estructuras del sistema nervioso central que controlan la nocicepción (Hipotálamo, Tálamo y Tronco Cerebral), modulan también los estados del sueño (Burgess et al, 2019). Por tanto, los trastornos del sueño asociados al dolor, pueden estar relacionadas con disfunciones neurobiológicas, de las estructuras y neurotransmisores que bajo estímulos de las estas estructuras se producen (GABA, Serotonina, Acetilcolina etc) (Turk & Cohen, 2010). Resumiendo, que, durante el dolor crónico se activa al sistema nervioso simpático, interfiriendo con el sueño e incrementando la sensibilidad al dolor (Galvez et al., 2006). Considerando, la influencia de la ozonoterapia en la reducción de la intensidad del dolor crónico, se puede adjudicar que, de cierta forma atenuó la disfunción a nivel de estructuras moduladoras de la nocicepción y el sueño (Hipotálamo, Tálamo y Tronco cerebral) mejorando así, la calidad del sueño en los pacientes del estudio (Tabla 3).

Adicionalmente, otros mediadores como citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF) y sus receptores en células del SNC, se encuentran incrementadas en pacientes con hernia discal lumbar con conflicto disco-radicular portadores de dolor lumbar crónico y se conoce que estas interleucinas también actúan directamente sobre las neuronas del área implicada en la regulación del sueño (área preóptica hipotalámica y cerebro basal anterior), aumentando la fase NO MOR del sueño (Rico & Vega, 2018; Pacheco & Martínez, 2024).

Definido mecanismo, que involucran eventos moleculares, como la oxidación directa de mediadores nociceptivos, inhibición de receptores purinérgicos del dolor (P2X3 y P2X7) (Yu et al, 2018), activación de la vía bioquímica 5 adenosina monofosfato proteinquinasa (AMPK) (Lu et al 2019) entre otras, como la inhibición de citosinas proinflamatoria y caspasas (Fuccio et al 2009) involucradas en proceso inflamatorio inducido experimentalmente en modelos experimentales de daño al nervio ciático, son los que hasta el momento justifican los beneficios de la ozonoterapia aplicada por diferentes vías, demostrando el efecto analgésico y antiinflamatorio. Recientemente, se señaló la seguridad y eficacia de la ozonoterapia en pacientes con hernia discal (Pacheco & Martínez., 2024), resultados que se encuentran en concordancia con los alcanzados en este ensayo clínico. Por otra parte, una revisión sistemática de la literatura, evidenció que la ozonoterapia utilizada durante seis meses para el alivio del dolor lumbar es más efectiva que otras terapias (esteroides) (de Andrade et al., 2019; Rimeika et al., 2021; Steppan et al., 2010).

Es importante, destacar que, por primera vez, se demostró la vinculación de los niveles de cortisol en la mejoría de indicadores de dolor y el sueño en pacientes con dolor crónico causado por hernia discal tratados con ozonoterapia. Los pacientes con dolor crónico por hernia discal lumbar y síndrome compresivo radicular, evidenciaron un incremento de los niveles de cortisol (Tabla 4), atribuido al dolor crónico y a los trastornos del sueño.

En el dolor crónico se afecta el eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal, el dolor crónico, la disminución de la eficiencia en el sueño, el estrés oxidativo y la inflamación son estresores que actúan sobre el hipotálamo facilitando la liberación de la hormona hipotalámica que por el sistema portal hipotálamo-hipófisis actuaría sobre la adenohipófisis liberando la ACTH provocando el incremento en sangre de la hormona Cortisol (Guerrero J., (2017). La ozonoterapia redujo significativamente los niveles de cortisol en los pacientes tratados, lo cual pudiera estar vinculado a la acción analgésica y antiinflamatoria, mejorando así, la calidad del sueño. De cierta forma actuaría sobre el hipotálamo disminuyendo la secreción de la hormona corticotropina (CRH) reduciendo la estimulación a nivel de la hipófisis anterior a liberar la hormona ACTH y esto justificaría en parte, la disminución de los niveles de cortisol al finalizar la ozonoterapia (Tabla 4). Los mejores resultados se obtuvieron en el grupo 2 debido a la combinación de la vía local más la vía sistémica de la Ozonoterapia, lo que sugiere que la combinación de las vías de aplicación potenció la acción analgésica y antiinflamatoria de la ozonoterapia. (Yu et al., 2018; Yang et al., 2023; Yue et al., 2023; Ghalge et al., 2023; Re et al., 2023).

El 60 % de los pacientes incluidos en el estudio, al inicio, reflejaron un incremento de la presión arterial sistólica y diastólica (Tabla 3). El dolor crónico activa el sistema nervioso simpático, que desencadena la liberación de hormonas como la adrenalina y el cortisol. Estas hormonas, causan vasoconstricción y aumento de la frecuencia cardíaca, elevando la presión arterial. (Levy and Pappano., 2007; Izzo., 2002; Brooks et al., 2008).

La sensibilización central, un proceso en el que el sistema nervioso central se vuelve más sensible a los estímulos dolorosos, también puede contribuir a la hipertensión arterial (Levy and Pappano., 2007; Izzo., 2002; Brooks et al., 2008). Los pacientes que recibieron ozonoterapia, mostraron una reducción significativa de las cifras sistólicas

y diastólicas de presión arterial en ambos grupos de tratamientos sin diferencias significativas entre los grupos (tabla 3). Hecho atribuido sin dudas a los efectos de la ozonoterapia sobre el dolor, sobre la evolución de la escala de ODI, la calidad subjetiva del sueño y a la reducción significativa de los niveles sanguíneos de cortisol. Todas estas acciones moduladoras evidenciadas en los pacientes que recibieron ozonoterapia, explican de cierta forma el descenso significativo de la presión arterial mostrado por nuestros pacientes (Ghalge et al., 2023; Re et al., 2023; Guerrero., 2017; Levy & Pappano., 2007).

Los resultados de los cambios observados por RMN, donde se evidenció reducción del saco herniario, con los tratamientos con ozonoterapia, se encuentran en correspondencia con hallazgos anteriores (Benitez et al., 2014; Giarazza et al., 2017; Dall’Olio et al., 2014; Calunga, et al., 2007; León et al., 2012; Pacheco et al., 2019). La ozonoterapia en un porcentaje elevado de pacientes reduce el tamaño de la hernia discal, en la clasificación imagenológica los incluidos en el estudio se encontraron dentro de hernia discal prolapsada y extruida. Se observó en el grupo uno reducción mínima del saco herniario (fig. 1 y fig. 2), en cambio para el grupo 2 se obtuvo una reducción del 50% del saco herniario y mejoría de la señal del platillo vertebral (figura 3 y figura 4). La ozonoterapia reduce el saco herniario, mediante la producción de peróxido de hidrógeno, ozónido y productos de oxidación lipídica (LOPs), donde estos mensajeros reaccionan con carbohidratos, proteoglicanos (forman enlaces con el agua a nivel del núcleo pulposo lesionado) y colágenos (tipo I y II), componentes mayoritarios del núcleo pulposo, produciendo su rompimiento y la reabsorción de estos productos hidrolíticos y del agua, conduciendo a la reducción o desaparición del material herniado. (León et al., 2012; Borroto et al., 2019). Conjuntamente con la reducción de la liberación de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ), la citocina 6 (IL-6), la citocina 1 (IL-1), todas involucradas en el proceso fisiopatológico de la hernia discal. (Erario., 2012; Yu et al., 2018; Yang et al., 2023; Yue et al., 2023; Ghalge et al., 2023; Re et al., 2023; Pacheco & Martínez., 2024).

## CONCLUSIÓN

La ozonoterapia aplicada de forma combinada por vía paravertebral e insuflación rectal, fue efectiva para la reducción del dolor y mejoró la calidad del sueño, mediante la reducción de los niveles de cortisol en suero de pacientes con dolor radicular lumbar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Aili, K., Nyman, T., Svartengren, M., Hillert, L. (2015). Sleep as a predictive factor for the onset and resolution of multi-site pain: a 5-year prospective study. *Eur J Pain*, 19(3): 341-349. doi: 10.1002/ejp.552.
- Babaei, G.A., Karimi, N., Forogh, B. et al. (2019). Comparison of Ultrasound-Guided local Ozone (O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>) injection vs corticosteroid injection in the treatment of chronic plantar fasciitis: A randomized clinical trial. *Pain Med*, 20:314–322.
- Bahouq, H., Allali, F., Rkain, H., et al. (2013). Prevalencia y gravedad del insomnio en pacientes con dolor lumbar crónico. *Rheumatol Int*, 33:1277–81.
- Barrera, H.A., Riffo, Á.C., Fernández, H.D., Ortiz, P.F. & Salazar, F.C. (2023). Cuestionario Oviedo del Sueño: Evidencias de Validez y Confiabilidad en Universitarios Chilenos. *Revista Iberoamericana de Diagnóstico y Evaluación – e Avaliação Psicológica*. RIDEP · 2 (68): 51-65.
- Benítez, N.P.P., González, G. Y., Álvarez, M.C.R. (2014). Valor diagnóstico de la discografía con ozono, en el dolor radicular provocado por hernias discales lumbares. *Invest Medicoquir*, 6(1):36-46. ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162 36.
- Bobes, G.J., González, G., Portilla, M.P., Saíz, M.P.A., Bascarán, F.M.T., Iglesias, Á.C., Fernández, D.J.M. (2000). Propiedades psicométricas del cuestionario Oviedo de sueño. *Psicothema*, 12(1):107-12.
- Borroto, R.V., Abreu, C.D., Rodríguez, N.J., Prieto, J.I., Álvarez, N.R. (2019). Efectividad de la ozonoterapia en el tratamiento del dolor por hernia de disco intervertebral. *Rev. Chil. Neurocirugía*, 45: 8-19.
- Brooks, V.L., Haywood, J.R., Johnson, A.K., (2008) Translation of salt retention to central activation of the sympathetic nervous system in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 32:426-32.
- Burgess, H.J., Burns, J.W., Buvanendran, A., et al. (2019). Asociaciones entre los trastornos del sueño y la intensidad y función del dolor crónico: una prueba de vías directas e indirectas. *Clin J Pain*, 35:569–76.

- Calunga, J.L., Ramos, P.T., Castillo, P., Menéndez, S., Carballo, A., & Céspedes, J. (2007). Ozonoterapia combinada en el tratamiento del paciente portador de hernia discal lumbar: estudio preliminar. *Rev Cubana Invest Biomed*, 26(1).
- Dall'Olio, M., Princiotta, C., Cirillo, L., Budai, C., de Santis, F., Bartolini, S., Serchi, E., Leonardi, M. (2014). Oxygen-ozone therapy for herniated lumbar disc in patients with subacute partial motor weakness due to nerve root compression. *Interv Neuroradiol*, 31;20(5):547-54. doi: 10.15274/INR- 2014-10078. Epub 2014 Oct 17. PMID: 25363257; PMCID: PMC4243224.
- de Andrade, R.R., de Oliveira, N.O.B., Barbosa, L.T., Santos, I.O., de Sousa, R, C,F, Barbosa, F.T. (2019). Effectiveness of ozone therapy compared to other therapies for low back pain: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 69:493-501. doi:https://doi.org/10.1016/j.bjane.2019.06.007 .
- Erario, M.A. (2012). Inflammatory Mechanisms Involved in the lumbar Disc Herniation with Hydrated Nucleus Pulposus (Acute Herniated Disc) and the Oxygen-Ozone Therapy. A different Viewpoint. *International Journal of Ozone Therapy* 11: 9-14, 2012.
- Gálvez, R., Marsal, C., Vidal, J., del Real, M. A., Ruiz, M., & Rejas, J. (2006). El dolor neuropático como causa de ansiedad, depresión y trastornos del sueño en condiciones de práctica médica habitual: resultados del estudio naturalístico DONEGA. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 13(2).
- Ghatge, S.B., Shah, R.P., Surya, N, et al. (2023). Ozone disc nucleolysis in the management of herniated lumbar intervertebral disc: A retrospective analysis. *Journal of craniovertebral junction and spine*, 14(1):16-16. doi:https://doi.org/10.4103/jcvjs.jcvjs\_141\_22 .
- Giurazza, F., Guarnieri, G., Murphy, K.J., Muto, M. (2017). Intradiscal O2O3: Rationale, Injection Technique, Short- and Long-term Outcomes for the Treatment of Low Back Pain Due to Disc Herniation. *Can Assoc Radiol J*, 68(2):171-177. doi: 10.1016/j.carj.2016.12.007. PMID: 28438284.
- Gómez, L.A.M., Morles, S. L., Álvarez, C.J. D. (2016). Técnica para una correcta toma de la presión arterial en el paciente ambulatorio. *Rev. Fac. Med. (Méx*, 59(3).
- Guerrero, J., (2017). Para entender la acción de cortisol en inflamación aguda: una mirada desde la glándula suprarrenal hasta la célula blanco. *Rev. méd. Chile*, 145 (2)
- Izzo JL: El sistema nervioso simpático en la elevación de la presión sanguínea aguda y crónica. En Hipertensión. El Riñon de Brenner y Rector. McGraw-Hill Interamericana, 2002, México.
- León, F.O.S., Pantoja, M., Díaz S.M.T., Dranguet, J., Martina, G.I., Viebhan, H. R., Menéndez, S.C., Calunga, F.J.L. (2012). Ozone oxidative postconditioning reduces oxidative protein damage in patients with disc Hernia. *Neurological Research*, 34 NO. 1 59.
- Levy MN, Pappano AJ: Cardiovascular Physiology, 9th. Ed., 2007, pp. 110-117.
- Ortiz, L., Wolfenson, A., Schonffeld, G. (2019). Dolor Crónico y Depresión. *Revista Médica Clínica*, 23(6), 459-465.
- Pacheco, C.I.A. and Martinez, G.S. (2024). Root Compression Treatment with ozone Theraoy under Tomographic Navigation in 345 Cases. *Eur J Musculoskel Dis*, 13(2).
- Paz, M. G. P., Sáiz, P.A., Díaz, M.E.M., Fonseca, E., Arrojo, M., Sierra, P., et al. (2009). Rendimiento psicométrico del Cuestionario Oviedo de Sueño en pacientes con trastorno mental grave. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*, 2(4):169-177.
- Re, K., Gandhi, J., Liang, R, et al. (2023). Clinical utility of ozone therapy and hyperbaric oxygen therapy in degenerative disc disease. *Medical Gas Research*, 13(1):1-6. doi:https://doi.org/10.4103/2045-9912.351890 .
- Rico, R.M.G., Vega, R.G.B. (2018). Sueño y sistema inmune. *Rev. alerg. Méx*,65(2).
- Rimeika, G., Saba, L., Arthimulam, G., et al. (2021). Metanalysis on the effectiveness of low back pain treatment with oxygen-ozone mixture: Comparison between image-guided and non-image-guided injection techniques. *European Journal of Radiology Open*, 8(8):100389. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejro.2021.100389 .
- Romero, M.C.P., Reinoso, L.B., González, F.G., Bandrés F.M. (2017). Estudio del sueño en un grupo de trabajadores del mar mediante la aplicación del cuestionario de Oviedo. *Rev Asoc Esp Espec Med Trab*, 26(2) Madrid jun. 2017 Epub 12-Feb-2024.
- Ronconi, G., Ariani, M., Codazza, S., Cutaia, A., Zeni, A., Forastiere, L., Ferriero, G., and Ferrara, P.E. (2025). Effects of Oxygen–Ozone Injections in Upper Limb Disorders: Scoping Review. *J. Clin. Med*, 14, 2452
- Stephen J, Thomas-Meaders BS, Muto M, Murphy KJ. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *Journal of vascular and interventional radiology* 2010; 21: 534-48.

- Steppan, J., Meaders, T., Muto, M., Murphy, K.J.A. (2010). Metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*, 21(4):534-548. doi:https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.12.393.
- Tirelli, U., Cirrito, C., Pavanello, M., Piasentin, C., Lleshi, A., Taibi, R. (2019). Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 23(4):1786–1788.
- Turk, D.C., Cohen, M.J.M. (2010). Sleep as a marker in the effective management of chronic osteoarthritis pain with opioid analgesics. *Semin Arthritis Rheum*, 39:477-90.
- Üşen, A., Sezgin, D.Ö., Ağirman, M., Güner, H., Fatih, B.K., (2025). Short- and Medium-Term effects of major Ozone therapy on disease parameters in fibromyalgia syndrome: A retrospective study. *Rheumatology International*, 45:72.
- Vargas, B. A. (2022). Relación entre Insomnio y dolor crónico. *Rev. Ter.* 16 (2): 82-90.
- Velázquez, M., Muñoz, M., Sánchez, A., Zenner L. V. (2012). Trastornos del sueño e incidencia de ansiedad y depresión en pacientes con dolor crónico no maligno tratados con opioides potentes. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 19 (2).
- Velázquez, M., Muñoz, M., Sánchez, A., Zenner & Velázquez, L. (2012). Trastornos del sueño e incidencia de ansiedad y depresión en pacientes con dolor crónico no maligno tratados con opioides potentes. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 19(2).
- Vogeser, M., Mohnle, P., Briegel, J. (2007). Free serum cortisol: quantification applying equilibrium dialysis or ultrafiltration and an automated immunoassay system. *Clin Chem Lab Med*, 45: 521-5.
- Yabe, Y., Hagiwara, Y., Sugawara, Y., & Tsuji, I. (2022). Low back pain is associated with sleepdisturbance: a 3-year longitudinal study after the Great East Japan Earthquake. *BMC Musculoskeletal Disorders* 23:1132.
- Yang, X., Chen, C., Wang, K., et al. (2023). Elucidating the molecular mechanisms of ozone therapy for neuropathic pain management by integrated transcriptomic and metabolomic approach. *Frontiers in genetics*. 14. doi:https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1231682.
- Yu M, Zhao Y, Zhang XX. Gardenoside combined with ozone inhibits the expression of P2X3 and P2X7 purine receptors in rats with sciatic nerve injury. *Molecular Medicine Reports*. 2018;17. doi:https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8803.
- Yue, J., Wang, Q., Zhao, W., Wu, B., Ni, J. (2023). Long non-coding RNA Snhg16 Lessens Ozone Curative Effect on Chronic Constriction Injury mice via microRNA-719/SCN1A axis. *Molecular Biotechnology*, 26, 2023. doi:https://doi.org/10.1007/s12033-023-00847-3 .

#### CONTRIBUCCION AUTORAL

**José Luis Calunga:** Conceptualización, investigación, metodología, interpretación y análisis formal de los resultados, escritura del manuscrito y edición.

**Zullyt Zamora Rodríguez:** Conceptualización, interpretación y análisis formal de los resultados, escritura del manuscrito y edición.

**Mao Rzepka García:** Conceptualización, investigación, metodología, análisis formal de los resultados.

**Alberto Balbín Hurtado:** Conceptualización, investigación, metodología, análisis formal de los resultados

**Xochilt María Orizondo:** Conceptualización, investigación, metodología.

**Silvia Menéndez Cepero:** Conceptualización, interpretación y análisis formal de los resultados.

**Lester Duportay Tejeda:** Conceptualización, investigación, metodología, análisis formal de los resultados.

**Javier Cecilio Céspedes Suarez:** Conceptualización, investigación, metodología, análisis formal de los resultados

**Benjamin Arenas Falcon:** Conceptualización, investigación, metodología, análisis formal de los resultados.

*Los autores declaran que no existen conflicto de intereses*