

Rev Soc Esp Dolor
2012; 19(1): 3-10

Eficacia de la aplicación de ozono epidural y paravertebral a una concentración de 30 µg/ml para el manejo de dolor crónico en pacientes con síndrome de cirugía fallida de espalda

B. D. Hernández Guinea, J. R. Hernández Santos, S. Tenopala Villegas, C. P. Canseco Aguilar y J. C. Torres Huerta

Servicio de Clínica del Dolor Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE. México

Hernández Guinea BD, Hernández Santos JR, Tenopala Villegas S, Canseco Aguilar CP, Torres Huerta JC. Eficacia de la aplicación de ozono epidural y paravertebral a una concentración de 30 µg/ml para el manejo de dolor crónico en pacientes con síndrome de cirugía fallida de espalda. Rev Soc Esp Dolor 2012; 19(1): 3-10.

ABSTRACT

Objective: to determine the efficacy of epidural and paravertebral infiltration of ozone at a concentration of 30 µg/ml for chronic pain control in patients with failed back surgery syndrome.

Method: a quasi-experimental clinical trial, prospective study, in 30 patients with chronic pain secondary to lumbar post laminectomy syndrome, with a total of 4 injections of ozone, in the first procedure 20 ml infiltration of ozone at 30 µg/ml caudal epidural, in addition to infiltrate 10 ml of ozone at the same concentration paravertebral lumbar level at L3, L4 and L5 bilaterally, with a total of 60 ml muscular paravertebral. Performing the following injections each week for three weeks only in the muscular paravertebral region. Pain was assessed by visual analog scale and function by Oswestry Disability Index, following the initial procedure, a week, 4 weeks and 2 months.

Financiación: Ninguna
Conflicto de intereses: No declarados

Recibido: 12-02-11
Aceptado: 24-04-11

Results: with 30 patients studied 70% were women (21) and 30% male (9). Not found improvement in pain relief according to the evaluation of the visual analog scale, with a starting average of 7.2 and a final 7.4, no statistical significance. In functional capacity evaluated by the Oswestry disability index, initial 63.47 and final 64.37, without a statistical significance. The complications were pain after the application 40% (12), increased disability 13.33% (4) and headache 3% (1).

Conclusion: the use of epidural and paravertebral ozone at a concentration of 30 µg/ml, is not effective for the relief of chronic pain secondary to post laminectomy syndrome.

© 2012 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S.L.

Key words: Pain. Failed back surgery syndrome. Ozone.

RESUMEN

Objetivo: determinar la eficacia de la infiltración de ozono epidural y paravertebral a una concentración de 30 µg/ml para el control del dolor crónico en pacientes con síndrome de cirugía fallida de espalda lumbar.

Método: se realizó un ensayo clínico cuasi experimental, prospectivo, estudiando 30 pacientes con dolor crónico secundario a síndrome cirugía fallida de espalda, realizando un total de 4 infiltraciones con ozono; en la primera se infiltró 20 ml de ozono a una concentración de 30 µg/ml por vía epidural caudal y 10 ml de ozono a la misma concentración a nivel paravertebral lumbar en L3, L4 y L5 en forma bilateral, con un total de 60 ml paravertebral. Realizándose las siguientes infiltraciones cada semana únicamente en la región paravertebral.

Se evaluó la calidad analgésica mediante la escala visual análoga y la funcionalidad por el índice de discapacidad de Oswestry, previo al procedimiento inicial, a la semana, 4 semanas y 2 meses.

Resultados: de los 30 pacientes estudiados el 70% fueron mujeres (21) y 30% hombres (9). No se encontró mejora en el alivio del dolor de acuerdo a la evaluación de la escala visual análoga, con un promedio inicial de 7,2 y un final de 7,4. Tampoco se encontró mejoría en la capacidad funcional evaluada mediante el índice de discapacidad de Oswestry, inicial de 63,47 y final de 64,37, ambos sin significancia estadística. Se presentaron como complicaciones: dolor a la aplicación 40% (12), aumento de discapacidad 13,33% (4) y cefalea 3% (1).

Conclusión: el uso de ozono epidural y paravertebral a una concentración de 30 µg/ml, no es eficaz para el alivio del dolor crónico secundario a síndrome de cirugía fallida de espalda.

© 2012 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

Palabras clave: Dolor. Síndrome de cirugía fallida de espalda. Ozono.

ANTECEDENTES

Cada año aproximadamente 5% de la población experimenta un nuevo episodio de dolor lumbar. Durante el curso de la vida 60-85% de la población sufre al menos un episodio de dolor lumbar. Más de un tercio de estos pacientes sufren dolor lumbar de forma crónica o recurrente y sufren de algún grado de afección funcional (1).

El síndrome de cirugía fallida de espalda, se presenta entre el 10-40% de los pacientes operados de columna. El término no se encuentra bien definido, se utiliza para identificar a pacientes que cursan con dolor lumbar crónico con o sin compromiso radicular, con o sin irradiación del dolor a los miembros inferiores, posterior a una cirugía de columna lumbar y con mayor frecuencia debido a hernias discales. Es considerado como la mayor desventaja de la cirugía de la columna vertebral. Se ha comunicado hasta un 19% de pacientes que son reintervenidos una segunda e incluso una tercera ocasión por una nueva hernia, como causa más frecuente, para liberación de fibrosis y adherencias, con menor porcentaje de buenos resultados en cada reintervención. Se reporta además un 70% de pacientes con dolor residual posterior a disectomía lumbar, de ellos 23% cursarán

con dolor severo y permanente, 45% con dolor radicular, 35% seguirán tratamiento permanente, 14% serán incapacitados permanentemente y 17% serán sometidos a una segunda cirugía (2,3).

Se ha demostrado espasmos para espinales, contracturas y alodinia táctil, debido a la formación de cicatrices epidurales y perineurales, así como adherencias a la raíz nerviosa, disco y pedículo adyacente. El síndrome incluye estenosis, degeneración de los segmentos adyacentes, hernia de disco recurrente, fragmentos de disco retenido, espondilolistesis, fibrosis, enfermedad discal degenerativa, radiculopatía, dolor discal, dolor facetario, dolor sacroilíaco, discitis, aracnoiditis, pseudoartrosis e inestabilidad segmentaria. La fibrosis epidural está presente en un 20-36% de los casos. El final común de este síndrome es la sensibilización central y periférica, la cual es potenciada por daño inflamatorio e injuria nerviosa. Los músculos paraespinales pueden ser denervados y están involucrados en la patogénesis del síndrome de cirugía fallida de espalda (4-7).

Todo ello conlleva al dolor crónico y a la discapacidad del paciente de regresar a su vida cotidiana y de recuperar sus funciones.

En la búsqueda de terapias alternativas para patologías lumbares se ha llegado a utilizar el ozono, mostrándose como resolutivo en patologías agudas. La concentración de ozono utilizada, 27 µg/ml, ha demostrado ser la más adecuada en estudios *in vivo* en animales y en discos humanos resecados, y fue la utilizada en otros trabajos publicados. El ozono intradiscal se ha considerado un tratamiento resolutivo de las hernias discales contenidas y no contenidas sin fragmento, con mejores resultados que otras técnicas poco invasivas, como la nucleotomía percutánea o el tratamiento con láser (8,9).

En estudios se ha publicado que los resultados se deben a la reacción de óxido-reducción, que envuelve principalmente a las moléculas por las que el ozono tiene afinidad, denominada ozonólisis.

A nivel intradiscal produce una discólisis química, con lisis de los proteoglicanos del núcleo pulposo, pérdida de agua y deshidratación. Una progresiva degeneración con reemplazamiento fibroso ocurre seguidamente por encogimiento del disco; de esta manera, la discólisis química conduce a la pérdida de volumen de disco y a una reducción directa de la compresión de la raíz. La reducción del volumen herniado disminuye el edema y la estasis venosa de la raíz, interrumpiendo así el proceso de desmielinización. Además, el ozono tiene efectos analgésicos y antiinflamatorios por la inhibición de la liberación de prostaglandinas, bradicininas y varias moléculas algogénicas. Asimismo, incrementa la liberación de antagonistas de citosinas pro inflamatorias, y de esta manera, puede resolver o reducir la radiculitis química. Estos son hallazgos

recientes, sin embargo se ha tomado como base para la administración de ozono intradiscal e intraforaminal, en países europeos como Italia es más frecuente la administración intramuscular paravertebral, basados en las propiedades conocidas del ozono (10).

Se debe tener además precaución de no exceder una concentración de 60 µg/ml, ya que puede existir toxicidad, excediendo la capacidad de las enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa y catalasa) y glutatión para prevenir la acumulación de anión superóxido y peróxido de hidrógeno causando lisis de la membrana celular (11-13).

Se ha obtenido buenos resultados en el empleo de dolor lumbar, con aplicación intramuscular paravertebral, con buena efectividad, seguridad, mínima invasión y mejoría en la funcionalidad, con disminución de la ingesta de analgésicos (14).

El mecanismo de acción del ozono inyectado en la musculatura paravertebral consiste en estimular la producción de enzimas antioxidantes, neutralizándose así los productos tóxicos liberados por la rotura del núcleo pulposo causante de la inflamación del nervio. Asimismo, la acción analgésica del ozono hace disminuir la contractura muscular de defensa, que de forma refleja se activa para proteger la zona de la hernia discal. En estudios previos se han utilizado concentraciones de 27-50 µg/ml de ozono, vía epidural y paravertebral, con volumen epidural de 10 ml en diferentes sesiones, con buenos resultados (15,16).

En otros estudios publicados se ha encontrado significancia estadística del uso de ozono transforaminal a dosis de 10-20 ml, en pacientes con patología discal aguda, menor de tres meses de evolución, siendo recomendado su uso sustituyendo a los esteroides por vía peridural (18,19).

No se han encontrado en la literatura estudios sobre la utilización del ozono en dolor crónico secundario a síndrome de cirugía fallida de espalda, por lo cual se utiliza este tratamiento como alternativo, para el alivio del dolor crónico secundario a este síndrome.

MATERIAL Y MÉTODOS

Previo autorización del comité de ética e investigación del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE. Se realizó un ensayo clínico, cuasi experimental, prospectivo en 30 pacientes con dolor crónico secundario a síndrome postlaminectomía lumbar en el servicio de Clínica del dolor, durante el periodo del 15 de agosto al 15 de diciembre del 2010.

Se obtuvo el consentimiento informado escrito por parte del paciente y familiar responsable, aclarándole la

participación en el estudio, con los riesgos, beneficios y compromisos por parte del personal médico, en no dañar la integridad física, ni mental, así como la libertad de abandonar el estudio en cualquier momento.

El procedimiento se realizó en la sala de fluoroscopia, mediante un arco en C; todos los pacientes fueron monitorizados y recibieron sedación endovenosa previo al procedimiento.

Previo imagen lateral a 90°, se localizó la región lumbosacra, se infiltró piel y tejido subcutáneo con lidocaína 1%, se insertó una aguja epidural 17 G, guiada por fluoroscopia en ángulo de 60-70° en el hiato sacro hasta atravesar el ligamento sacrococcígeo, avanzando en plano paralelo al eje espinal, hasta la pérdida de resistencia (20). Se administraron 3 ml de medio de contraste no iónico Optiray 300 para verificar la localización del espacio peridural caudal y se administró, a través de la aguja, un volumen de 20 ml de ozono a una concentración de 30 µg/ml (15,18) (Fig. 1).



Fig. 1. Ozono epidural caudal.

Posteriormente se localizaron los músculos paravertebrales lumbares bilaterales de L3, L4 y L5. El sitio de punción se localizó a 3 cm lateral a la porción cefálica del proceso espinoso del nivel a infiltrar (21). Previo infiltración con lidocaína 1% en cada espacio seleccio-

nado se puncionó perpendicular a la piel con aguja espinal 22G y se avanzó hasta contactar el proceso transversero, se corroboró con medio de contraste la aplicación y difuminación intramuscular del ozono, con esta técnica, se administró 10 ml de ozono en cada nivel antes mencionado, siendo un volumen de 30 ml en cada lado (60 ml totales) (Fig. 2).



Fig. 2. Ozono en músculos paravertebrales lumbares.

La aplicación inicial constó de punción epidural caudal y paravertebral. Posteriormente únicamente se realizó la infiltración muscular paravertebral lumbar cada 7 días durante 3 semanas, con la técnica ya descrita.

Se valoró la calidad analgésica mediante la escala visual análoga (EVA = 0 = no dolor, 10 = peor dolor) y la mejoría en la funcionalidad mediante el índice de discapacidad de Oswestry (cuestionario de 10 preguntas con 6 posibles respuestas (valor 0-5 puntos). Se calcula el nivel de discapacidad según la siguientes fórmula: $\text{puntos totales}/50 \times 100 = \% \text{ incapacidad}$, con los siguientes valores: 0-20% (incapacidad mínima), 21-40% (incapacidad moderada), 41-60% (incapacidad severa), 61-80% (incapacitado), 81-100% (postrado en cama), tomándose estos datos: previo a la infiltración, a la semana, a las 4 semanas y a los 2 meses.

Se procesaron los datos en el programa estadístico SPSS stastics v 15. Se utilizó la prueba de Wilcoxon para comparar estas variables. Se tomó como estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes, tratados con ozono epidural y paravertebral a una concentración de 30 $\mu\text{g/ml}$, cuyas edades oscilaron entre 39 y 70 años con media y desviación estándar de $50,4 \pm 8,8$ años. Veintiuno (70%) pacientes fueron mujeres y 9 (30%) fueron hombres, se registró un promedio de cirugías de $2,3 \pm 0,8$, un mínimo de una cirugía y un máximo de cuatro (Tabla I).

TABLA I. DATOS DEMOGRÁFICOS

<i>Sexo</i>	
Femenino	21 (70%)
Masculino	9 (30%)
<i>Edad promedio</i>	$50,4 \pm 8,8$ años
<i>Promedio de cirugías de columna lumbar</i>	$2,3 \pm 0,8$

Se presenta un resumen de las medidas estadísticas para los valores de la escala visual análoga en los cuatro momentos de observación, observándose que no existe variación entre los valores medidos, así como sus desviaciones estándar, con un promedio inicial de EVA de $7,2 \pm 1$ (DS) y final de $7,4 \pm 1,3$ (DS) (Tabla II).

TABLA II.

EVA	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Basal	30	7,2	1,0	5,0	9,0
1 semana	30	7,0	1,4	2,0	9,0
4 semanas	30	7,1	1,1	3,0	9,0
8 semanas	30	7,4	1,3	3,0	9,0

Se aplicaron los métodos estadísticos de análisis de varianza de uno y dos factores para investigar el efecto del tratamiento en EVA. El ANOVA de Fisher, seguida de la prueba de Tukey no demostraron la existencia de diferencias estadísticamente significativas ($F = 0,799948$, $p = 0,496332$).

Se investigó la existencia de diferencias significativas para la escala visual análoga, con el ANOVA de Friedman. Este análisis también reveló la no existencia de diferencias estadísticamente significativas (ANOVA de Friedman $df = 3$) = $2,562992$ $p = 0,46402$) (Fig. 3).

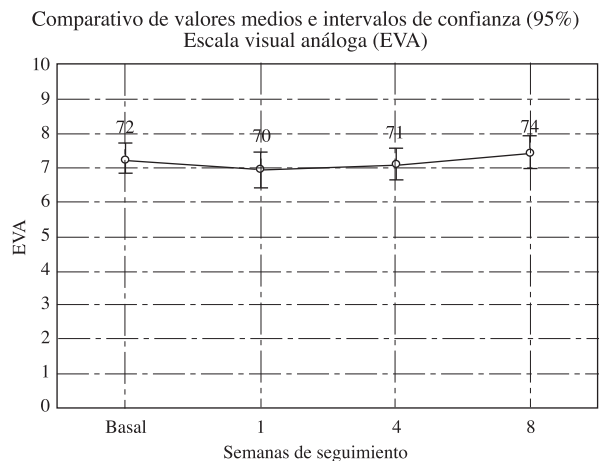


Fig. 3.

Un resumen de medidas estadística para los valores del índice de discapacidad de Oswestry en los cuatro momentos de observación, donde se evidencia un promedio inicial de 63,5% ± 9,8 (DS) y final de 64,4% ± 11,8 (DS) (Tabla III).

TABLA III.

Oswestry	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Basal	30	63,5	9,8	48,0	82,0
1 semana	30	64,1	11,0	44,0	84,0
4 semanas	30	64,8	11,1	44,0	85,0
8 semanas	30	64,4	11,8	45,0	90,0

Se aplicaron métodos estadísticos de análisis de varianza de uno y dos factores para investigar el efecto del tratamiento en este índice. El ANOVA de Fisher, seguida de la prueba de Tukey demostró no haber diferencias estadísticamente significativas ($F = 0,81405, p = 0,970016$).

Los cambios registrados en el índice de Oswestry también se investigaron con el ANOVA de Friedman. Este análisis también reveló no haber diferencias estadísticamente significativas a partir de las semana 4 (ANOVA de Friedman $df = 3 = 4,510417 p = 0,21137$ (Fig. 4).

Se realiza una comparación de la evolución paralela del EVA y el índice de discapacidad de Oswestry, en el cual se aprecia que no hay cambios (Fig. 5).

Las complicaciones documentadas fueron: cefalea, en un paciente, 3% del grupo, se presentó además dolor posterior a la aplicación del tratamiento en 40%, docu-

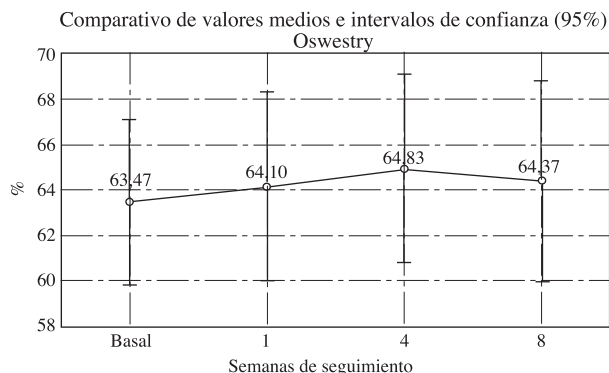


Fig. 4.

Ozono epidural y paravertebral a una concentración de 30 µg/ml EVA vs. Oswestry Intervalos de confianza (95%)

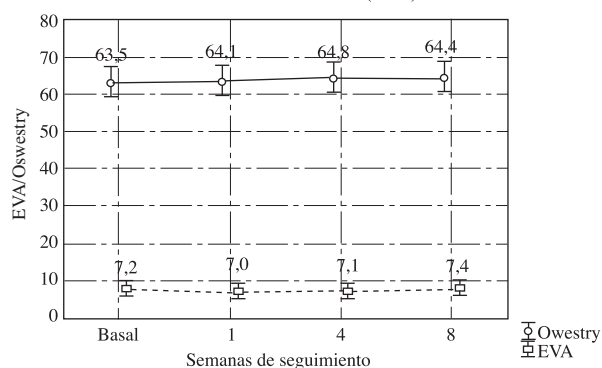


Fig. 5.

mentándose este efecto en 12 pacientes y aumento de la discapacidad percibida por el paciente en un 13,33% que corresponde a 4 pacientes, los porcentajes son presentados en base al total de pacientes estudiados (Fig. 6). No se presentó ninguna complicación del tratamiento que requiriera atención médica.

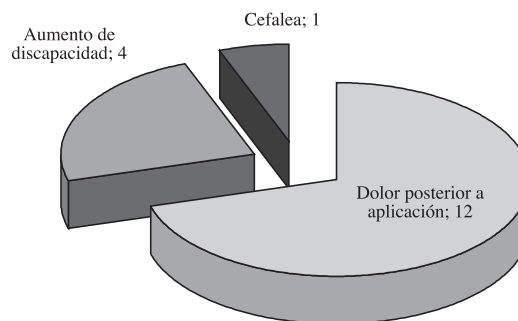


Fig. 6. Efectos adversos.

DISCUSIÓN

En el estudio de Torres y cols. (15), se describen semejanzas entre los datos demográficos, donde estudiaron 100 pacientes a quienes se les realizó discolisis con ozono intradiscal, con una media de 52 (\pm) 7 años, con 52 hombres y 39 mujeres, encontrando mayor porcentaje de hombres en este estudio.

No se ha realizado ningún estudio en pacientes con dolor crónico secundario a síndrome de cirugía de espalda fallida, por lo cual no se han incluido datos referentes a otros estudios.

En la presente investigación se utiliza 20 ml de ozono, basándose en estudios realizados previamente, de acuerdo a Torres y cols. se ha utilizado de 15-20 ml vía intraforaminal como tratamiento para hernia discal (18). Se ha descrito además el uso de 10 ml de ozono vía caudal epidural, en el tratamiento de ciática por hernia discal (15). Utilizando volúmenes semejantes a estos estudios.

En el estudio de Paoloni se realizaron infiltraciones intramusculares de ozono en caso de dolor lumbar agudo en pacientes con dolor lumbar agudo secundario a hernia discal, a una concentración 20 μ g/ml, con una mejoría del 61 vs. el 33% en el grupo control. Es una técnica de uso frecuente en Italia y Europa para el alivio del dolor lumbar agudo, con una mejoría del dolor debido a la inhibición de la liberación de sustancias proinflamatorias en la región muscular, producto de compresión o irritación radicular (13).

El ozono se infiltra donde se encuentra la inserción de los músculos transversos espinales, en la cercanía de la apófisis transversa, infiltrando: músculos multifidos, rotadores, espinoso corto, espinoso largo y músculos intertransversos; con el fin de disminuir el dolor debido a la tensión, por estimulación de enzimas antioxidantes, combatiendo los radicales libres, con efecto antiinflamatorio, por tanto existe una disminución del dolor por contractura muscular, siendo estos músculos los responsables de movimientos de rotación, que producirían mayor contractura (13,22).

En el consenso italiano del 2006, se describe la infiltración paravertebral de ozono a 3 cm de la apófisis espinosa, utilizándose este punto de referencia (21).

No se han documentado los resultados del uso de ozono en patologías crónicas como la estudiada, todos los estudios previos para otras patologías lumbares, se han realizado aún en etapas agudas, con un tiempo máximo de tres meses de evolución.

Se ha comunicado en estudios de discolisis con ozono y su uso a nivel foraminal con compresión de raíz, que existe mejoría del dolor en un 63-85%, e incluso 90% de casos, debido al mecanismo de acción del ozo-

no, como su efecto antiinflamatorio, la activación de la circulación y la deshidratación discal, así como su efecto para inhibir las citosinas, con alivio del dolor a largo plazo, en pacientes con evolución menor a tres meses (9,10,14,16,17).

El beneficio del ozono como antiinflamatorio y como neuromodulador, no se ve reflejado en patologías crónicas, debido posiblemente a mecanismos de sensibilización central y a otros mecanismos no inflamatorios agudos, como lo es la fibrosis y cicatrización; se han mencionado múltiples estudios con evidencia de beneficio en patologías lumbares agudas, sin embargo, en este estudio no ha quedado demostrado beneficio alguno a lo largo del tiempo que se dio seguimiento.

Ninguna de las mediciones presentó significancia estadística, por lo cual el estudio no arroja utilidad alguna de la utilización de ozono epidural y paravertebral a 30 μ g/ml, en estos pacientes, sin embargo falta determinar si sería útil en otro tipo de patología crónica, en el cual los efectos benéficos del ozono, sean los mecanismos fisiopatológicos en los cuales debe intervenir.

Entre las complicaciones reportadas en estudios previos, al utilizarlo por diferentes vías como foraminal, se han enumerado posibles complicaciones como: dolor en la zona de infiltración, evento cerebrovascular durante el procedimiento, insuficiencia pulmonar transitoria, disnea, hemorragia intraocular bilateral, efectos alérgicos del ozono, aracnoiditis, meningitis, paraparesia, paraplejía transitorias, trastornos sensoriales, intestinales, urinarios, cefalea intensa y epilepsia, algunas debido a neumoencéfalo o a embolismo aéreo. Sin embargo la mayoría de estudios previos con ozono no reportan complicaciones (13,14,16,18).

El estudio realizado por Cosma, reportó 2 pacientes con alteraciones en la sensibilidad del miembro afectado durante dos horas, al realizar discolisis con ozono, atribuido a irritación química y efecto de anestésico local (12).

En el estudio de Torres y cols., se reporta como complicaciones en 100 pacientes, 11 casos de cefalea y 4 casos de dolor posterior a la punción, en dicho estudio se utilizó 10 ml de ozono por vía epidural (15).

En todos los casos se documentó más de una cirugía previa, presentando notable fibrosis y en la mayoría de casos instrumentación de columna lumbar o lumbosacra, se realizó seguimiento del medio de contraste al momento de la infiltración epidural, sin notar ascenso del ozono más allá de L3, en todos los casos, lo cual explicaría la baja incidencia de cefalea con el volumen utilizado en este estudio.

Se ha realizado la declaración de Madrid sobre el uso del ozono en el cual se estandarizó el uso de un volumen de 5 ml de ozono por vía epidural y la infiltra-

ción de ozono paravertebral se realiza a 2 cm de la apófisis espinosa (23), sin embargo el presente estudio se basó en estudios previos y en el consenso italiano del 2006 (21). Se debe tomar en cuenta esta declaración reciente en caso de nuevas investigaciones.

CONCLUSIONES

La aplicación de ozono epidural y paravertebral a 30 µg/ml no es eficaz para el tratamiento del dolor crónico secundario a síndrome de cirugía fallida de espalda, ni en la mejoría de la funcionalidad de los mismos, sin encontrarse algún beneficio en su utilización en estos pacientes.

Se encontró además que el efecto adverso mayormente presentado fue el dolor posterior a la aplicación del mismo, aumento de la discapacidad posterior a la aplicación y en menor frecuencia cefalea posterior a la aplicación de ozono epidural.

Por lo tanto se recomienda realizar más estudios sobre su uso en este tipo de pacientes, no ha resultado útil en la concentración utilizada, sin embargo, puede utilizarse diferentes concentraciones en futuros estudios.

CORRESPONDENCIA:

Berta Dolores Hernández Guinea
Servicio de Clínica del Dolor
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE
México
e-mail: dra_bhg@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Fleinkel Rodríguez F, Cassol Dozza D, Russo de Oliveira C, Gómez de Castro R. Failed back surgery syndrome: casuistic and etiology. *Arq Neuropsiquiatrica* 2006;64(3B):757-61.
2. Rodríguez-García J, Sánchez-Gastaldo A, Ibáñez-Campos T. Factores relacionados con la cirugía fallida de hernia discal lumbar. *Neurocirugía* 2005;16:507-17.
3. Van Buyten JP, Linderoth B. The failed back surgery syndrome: definition and therapeutic algorithms – anupdate. *Eur J Pain* 2010;(Supl. 4):273-86.
4. Phillips FM, Cunningham B. Managing chronic pain of spinal origin after lumbar surgery the role of decompressive surgery. *Spine* 27(22):2547-53.
5. Fitsch EW, Heisel S. The failed back surgery syndrome reasons intraoperative findings and long term results. A report Of 182 operative treatments. *Spine* 1996;21:626-33.
6. Slipman CW, Shin CH. Etiologies of failed back surgery syndrome. *Pain Med* 2002;3:200-14.
7. Andreula CF, Simonetti L, de Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *AJNR* 2003;24:996-1000.
8. Gallucci M, Limbucci N, Zugaro L, Barile A, Stavralus E, Ricci A, et al. Sciatica: treatment with intradiscal and intraforaminal injections of steroid and oxygen-ozone versus steroid only. *Radiology* 2007;242:907-13.
9. Castro M, Cánovas L, Martínez J, Pastor A, Segado I, Rocha, F, et al. Discólisis percutánea con ozono: nuestra experiencia. *Rev Soc Esp Dolor* 2009;16:405-9.
10. Cánovas L, Castro M, Martínez-Salgado J, Vila S, Centeno J, Rocha F. Ciática: tratamiento con ozono intradiscal y radiofrecuencia del ganglio de la raíz dorsal frente a cada una de estas dos técnicas. *Rev Soc Esp Dolor* 2009;16(3):141-6.
11. Oder B, Loewe M, Reissegger M, Lang W, Ilias W. CT-guided ozone/steroid therapy for the treatment of degenerative spinal disease-effect of age, gender, disc pathology and multi-segmental changes. *Neuroradiology*. 2008;50:775-85.
12. Andreula CF, Simonetti L, de Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M. Minimally Invasive Oxygen-Ozone Therapy for Lumbar Disk Herniation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:996-1000.
13. Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation a multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. *Spine* 2009;34(13):1337-44.
14. Coclite D, Napoletano A, Barbina D, Guerrero D, Guerra R, Paoloni M, et al. eds. Ossigeno-ozono terapia nel trattamento delle lombosciatalgie da ernia discale con tecnica iniettiva intramuscolare paravertebrale. Istituto Superiore di Sanita`. Conferenza di consenso. Roma, 20 novembre 2006. Roma: Istituto Superiore di Sanita; 2008. (Rapporti ISTISAN 08/9). Available at: <http://www.iss.it/binary/publ/cont/08-9%20web.1208510331>.
15. Torres LM, Terrero MJ, Vidal M, Aragón F, Martínez J. Discólisis con ozono intradiscal en el tratamiento de la ciática por hernia discal. Seguimiento de 100 pacientes en 24 meses. *Rev Soc Esp Dolor* 2009;16(3):147-52.
16. Bonetti M, Fontana A, Cotticeli B, Dalla Volta G, Guindani M, Leopardi M. Intraforaminal O2-O3 versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: Randomized Controlled Study *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:996-1000.
17. Muto M, Ambrosiano G, Guarnirei G, Capobianco, Piccolo, Annunziata, Rotondo A. Radiolmed. Ernie discali lombosacrali e patologia degenerativa correlate: trattamento interventistico spinale con chemio discolisi con nucleoptesi con O3 e infiltrazione periradicolare e periganglionare. *Rivista di Neuroradiologia* 2001;14:81-8.
18. Muto M, Andreula C. Treatment of herniated lumbar disc by intradiscal and intraforaminal oxygen-ozone (O2-O3) injection. *J Neuroradiol* 2004;31:183-9.
19. Lehnert T, Mundackatharappel S, Schwarz W, Bisdas S, Wetter A, Herzog C, et al. Institut für diagnostische und interventionelle radiologie. Nucleolysis in the herniated

- disk. *Radiology* 2006;46:513-9.
20. Waldman S. Waldman: interventional pain management. 2nd edition, Cap. 85, 2004, Saunders.
 21. Coclite D, Napoletano A, Barbina D. Conferenza di consenso ossigeno-ozono terapia nel trattamento delle lombosciatalgie da ernia discale con tecnica iniettiva intramuscolare paravertebrale. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 20 novembre 2006. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Rapporti ISTISAN 08/9). Available at: <http://www.iss.it/binary/publ/cont/08-9%>.
 22. DePhillip RM, McGraw JK. Spinal anatomy; interventional radiology of the spine; image-guided pain therapy. McGraw JK (eds.). Riverside Methodist Hospital, Columbus, 2004 Humana Press Inc.
 23. Original: Castellano, Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia. Aprobada por el "Encuentro Internacional de Escuelas de Ozonoterapia", celebrado en la Real Academia Nacional de Medicina, en Madrid el 3 y 4 de junio de 2010 bajo los auspicios de la Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia (AEPROMO), Madrid. www.aepromo.org/declaracion_madrid/Declaracion_madrid.pdf.