



Revista CENIC. Ciencias Biológicas

ISSN: 0253-5688

editorial.cenic@cnic.edu.cu

Centro Nacional de Investigaciones Científicas
Cuba

Cerro, Alejandro del; Menéndez, Silvia; Alvarez, Tania
Aplicación de la ozonoterapia en el síndrome cocleovestibular
Revista CENIC. Ciencias Biológicas, vol. 41, 2010
Centro Nacional de Investigaciones Científicas
Ciudad de La Habana, Cuba

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181220509055>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

APLICACION DE LA OZONOTERAPIA EN EL SINDROME COCLEOVESTIBULAR
APPLICATION OF OZONE THERAPY IN THE VESTIBULOCOCHLEAR SYNDROME

Alejandro del Cerro, Silvia Menéndez, Tania Alvarez

alecerro2000@yahoo.es; silviamenendez@infomed.sld.cu

Centro de Investigaciones del Ozono. Centro Nacional de Investigaciones Científicas.
Calle 230 y ave. 15, Siboney, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

APLICACION DE LA OZONOTERAPIA EN EL SINDROME COCLEOVESTIBULAR

RESUMEN

Se les llama síndromes cócleo-vestibulares a un grupo de afecciones caracterizadas por alteraciones de la audición y del equilibrio. Son motivos frecuentes de consulta médica y de elevado ausentismo laboral. El vértigo es el síntoma principal, aunque la hipoacusia, los acúfenos, el dolor y la sensación de humedad pueden estar presentes. Esta afección tiene una importante prevalencia y representa un alto costo económico, debido a la gama de medicamentos utilizados y prolongados tratamientos que se requieren. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la ozonoterapia en el tratamiento de pacientes con síndrome cócleovestibular periférico. La muestra estuvo constituida por 31 pacientes con diagnóstico de vértigo periférico benigno (VPB) (24), laberintitis (4), VPB + trauma acústico (1), enfermedad de Menière (1), VPB + otosclerosis (1). El ozono (a una concentración de 20 mg/L y un volumen de 5 mL) se inyectó en los puntos localizados en el músculo paravertebral, correspondiente a la región cervical C₂-C₃, a 2 cm calculados bilateralmente del proceso espinoso (dos veces por semana, por 20 sesiones). El criterio de evaluación se basó en la evolución del nistagmo, los acúfenos, la hipoacusia (pruebas audiométricas) y el vértigo (por medio de las pruebas de Romberg, la estrella de Babinsky y Osterhamser) al inicio, a la quinta y décima sesiones y al final del tratamiento. Predominó el sexo femenino (55%) y el rango de edades entre 46 y 55 años de edad (42%). El vértigo fue el síntoma principal. Los resultados demostraron que los pacientes mejoraron, de acuerdo al vértigo, la hipoacusia, los acúfenos y el nistagmo en 90, 80, 65 y 100%, respectivamente. Respecto al vértigo, en el 90% de los pacientes desapareció. La ozonoterapia, en pacientes con síndrome cócleovestibular periférico, es efectiva, fácil de realizar, no se produce ningún daño estructural y puede ser utilizada en pacientes ambulatorios con un tiempo de recuperación mínimo. No se observaron efectos adversos durante el estudio.

Palabras claves: ozonoterapia, síndrome cócleovestibular periférico, vértigo, nistagmo, hipoacusia, acúfenos.

ABSTRACT

It is named vestibulocochlear syndrome to a group of affections characterized by hearing and equilibrium disturbances. They are frequent caused of medical consultation and working absence. Vertigo is the main symptom, though hearing loss, tinnitus, pain and humid sensation can also be presented. This affection has an important prevalence and represents high economical expenses, due to the range of medicaments and long treatments that are used. The aim of this study was to evaluate the efficacy of ozone therapy in the treatment of patients with peripheral vestibulocochlear syndrome. Sample was of 31 patients, with diagnose of mild peripheric vertigo-MPV (24), labyrinthitis (4), MPV + acoustic trauma (1), Menière's disease (1), MPV + otosclerosis (1). Ozone (at a concentration of 20 mg/L and a volume of 5 mL) was injected into the points localizable in the paravertebral muscle, corresponding to the cervical region C₂-C₃, at 2 cm calculated bilaterally to the spinal process (twice per week, for 20 sessions). The evaluation criteria was based in the evolution of nystagmus, tinnitus, hearing loss (audiometric test) and vertigo (by means of the Romberg, Babinsky Star and Osterhamser tests) at the beginning, after fifth and tenth sessions and at the end of the treatment. Females (55 %) and the range between 46 and 55 (42 %) years old were predominant. Vertigo was the main symptom. The results demonstrated that patient improvements, according to vertigo, hearing loss, tinnitus and nystagmus, were of 90, 80, 65 and 100 %, respectively. Respect to vertigo, in 90 % of patients disappeared. Ozone therapy, in patients with peripheral

vestibulocochlear syndrome, is effective, ease to perform, no structural damage is produced and can be used in outpatients with a minimum recovery time. No side effects were observed during the study.

Keywords: ozone therapy, peripheral vestibulocochlear syndrome, vertigo, nystagmus, hearing loss, tinnitus.

INTRODUCCIÓN

Se les llama síndromes cócleo-vestibulares a un grupo de afecciones caracterizadas por alteraciones de la audición y del equilibrio; que en algunos momentos pueden predominar unos síntomas sobre otros (audición-equilibrio), lo cual depende de la causa y del estadio clínico de los pacientes.^{1,2}

Son motivos frecuentes de consulta médica en todo el mundo y de elevado ausentismo laboral. Constituye un alto costo económico, pues requieren de prolongados tratamientos, con una amplia gama de medicamentos utilizados y durante continuados períodos de rehabilitación.^{1,2}

El vértigo es el más frecuente motivo de consulta en los servicios de urgencia y de la práctica ambulatoria, llegando a constituir un 3 al 5% de las atenciones médicas en adultos.³⁻⁶ En España, según estudios recientes, se sitúa como el segundo motivo de entrevista médica, alcanzando el 15 % del total de las consultas efectuadas. También pueden estar presentes la hipoacusia, los acúfenos, el dolor y la sensación de humedad.^{3,6}

La importancia de enfrentar de manera adecuada el vértigo, radica en la extrema alarma e inquietud que produce en el paciente y a sus familiares y en la muy variable gravedad de las diversas patologías que pueden originarlo.

Al tratarlo, la anamnesis, el examen clínico y la evolución temporal nos permitirán orientarnos en el diagnóstico etiológico de un síndrome vertiginoso y el examen del VIII par aportará elementos fundamentales para el diagnóstico diferencial.

Los síndromes cócleo-vestibulares de acuerdo a su origen y para un mejor estudio o tratamiento se pueden clasificar en 2 grandes grupos: el síndrome cócleo-vestibular central (5 a 10%) y el síndrome cócleo-vestibular periférico (sobre 90%).^{7,8}

El síndrome cócleo-vestibular central obedece generalmente a causas tumorales o vasculares que afectan a los núcleos vestibulares, aunque ocasionalmente se presentan por trastornos tóxicos e infecciones virales. Puede estar presente en enfermedades como: esclerosis múltiple, encefalomiелitis, meningitis granulomatosa, y epilepsias del lóbulo temporal. La función que resulta afectada es la del equilibrio, aunque aparece una hipoacusia relativamente tardía en la evolución clínica. El vértigo aparece de forma constante, mientras que en una afección periférica se presenta en forma de crisis. El paciente puede presentar un nistagmo de tipo vertical; que no disminuye con fijación visual, si apareciera el nistagmo horizontal, las sacudidas serían marcadamente irregulares.⁸

El síndrome cócleovestibular periférico es generalmente de curso benigno. Presenta frecuentemente una tríada sintomática dada por acúfenos, vértigos e hipoacusia perceptiva (neuro-sensorial) con una intensidad poco acentuada. En estos casos el vértigo es de comienzo brusco, severo y evoluciona por crisis y está muy influido por los movimientos cefálicos. El nistagmo es generalmente horizontal o mixto, pero siempre en la misma dirección, comportándose proporcionalmente a la intensidad del vértigo, con la fase rápida al lado contrario de la lesión y siendo usualmente inhibido por fijación visual.⁸

Respecto a la etiopatogenia del síndrome cócleovestibular periférico se plantea una hipótesis que lo asocia con alteraciones óseas degenerativas de la columna cervical, de tipo espóndilo-artrósicas, atribuyéndole su origen a este deterioro físico que generalmente aparecen en la quinta y sexta década de la vida; edades donde existe además trastornos de la dinámica vascular, que podía comprometer la irrigación sanguínea hacia el laberinto a través de las arterias vertebrales. Se argumentaba que en estos pacientes la presencia de arteriosclerosis podría generar un déficit vascular

en el oído interno, aunque no en forma aislada, ya que es muy improbable que dicho déficit sea aislado solo para el vestíbulo; por esto se añaden la hipoacusia, el vértigo y los acúfenos, como manifestaciones de isquemia del sistema nervioso central.¹

Hoy se tiende a asegurar que su etiología se debe a las lesiones propias de los receptores vestibulares (laberinto) o del nervio estato-acústico, el VIII par Craneal.¹ Dado que la etiología de los síndromes vestibulares periféricos son múltiples, se deben conocer bien las causas que lo producen, sus características y formas de presentación. En relación con su causa pueden clasificarse en 4 grandes grupos: vasculares, tumorales, tóxicas e idiopáticas (enfermedad de Menière, laberinitis, neuritis laberíntica y vértigo posicional).¹

En los últimos tiempos, se ha incrementado el interés en utilizar “técnicas de rehabilitación” como parte de la terapia de la disfunción vestibular persistente. Algunos elementos incluidos en esta rehabilitación son la habituación a la sintomatología, adaptación vestibulovisual mediante ejercicios, sustitución compensatoria de las aferencias sensoriales, terapia para mejor control postural, prevención de caídas y reinserción laboral.⁹

Se conocen diferentes efectos biológicos del ozono que pudieran estar ayudando a mejorar los síntomas vestibulares periféricos, como son: la mejoría en el transporte de oxígeno a los tejidos, la modulación en la homeostasis del calcio, la estimulación de los sistemas de defensa antioxidantes, la modulación del sistema inmune, su efecto vasodilatador, entre otros.¹⁰⁻¹³ Es por todo ello que se ha acudido a los avances de las investigaciones en el campo de la Ozonoterapia, con el propósito de lograr un tratamiento más efectivo, integral y a la vez que sea de bajo costo, para pacientes aquejados de síndrome cócleovestibular periférico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Para asegurarnos de su diagnóstico (síndrome cócleovestibular periférico) y lograr su clasificación, se confeccionó una historia clínica que recogió los antecedentes, tanto familiares como personales, del paciente, además, el interrogatorio de los síntomas y signos presentes.

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban un síndrome cócleovestibular central, vértigo periférico no benigno, presencia de tumores primitivos del nervio acústico (schwanomas o neurinomas), lesiones del tallo cerebral y las cerebelosas incipientes, hipertensión severa, enfermedades descompensadas.

En todo enfermo que presente un síndrome cócleovestibular periférico debe completarse con una exploración neurológica exhaustiva; la presencia de alteraciones motoras y sensitivas de cualquier par craneal constituye un índice de lesiones orgánicas importantes.¹⁴ Es por eso que se les indicaron a todos los pacientes incluidos la realización de estudios radiográficos de Tomografía Axial Computarizada, Resonancia Magnética Nuclear, pruebas de audiometría, potenciales evocados, Dópler Vascular Carotídeo y Vértebro Basilar, que nos permitieran corroborar el diagnóstico.

La muestra de estudio estuvo constituida por 31 pacientes, 24 con diagnóstico de vértigo periférico benigno (VPB), 4 con laberinitis, 1 con VPB + trauma acústico, 1 con enfermedad de Menière y 1 con VPB + otosclerosis.

Nuestros pacientes presentaban hipoacusia, acúfenos, vértigo y nistagmo. La hipoacusia es uno de los síntomas importantes y puede ser expresión de una lesión en el aparato de transmisión o en el de percepción de la audición. Los acúfenos o ruidos de oídos, habitualmente muy molestos para los pacientes, llegan en ocasiones a alterar el psiquismo y pueden ser continuos o intermitentes, de tonalidad grave o aguda. El vértigo, es la sensación irreal de desplazamiento del cuerpo en el espacio (vértigo subjetivo) o de los objetos que lo rodean en relación con el cuerpo (vértigo objetivo). Este es la expresión de una disfunción del aparato vestibular que,

conjuntamente con el cerebelo y el sentido de la vista, contribuye a mantener el equilibrio. El nistagmo es horizontal y es usualmente inhibido por fijación visual.¹

Criterios de evaluación

Se le efectuó el examen físico al paciente que contemplaba la exploración de los síntomas vestibulares espontáneos:^{14,15} el vértigo (se midió a través de la evaluación del equilibrio estático y la exploración de la marcha) y del nistagmo, así como los acúfenos y la hipoacusia (pruebas audiométricas), al inicio, a la quinta y décima sesiones y al final del tratamiento.

Para la exploración del equilibrio estático se realizó la prueba de Romberg. Cuando existe una afección vestibular no compensada, es decir, una asimetría laberíntica, el paciente presenta imposibilidad para mantener su posición y cae hacia uno de los dos lados, siempre en dirección al laberinto hipovalente. Se puede observar al rotar la cabeza y, por tanto, al cambiar la posición de los laberintos en el espacio, una caída hacia el lugar en que hemos situado el laberinto hipovalente.

Para la exploración de la marcha se utilizaron las pruebas de Babinski y la de Osterhamser. Para la primera se le indicó al paciente que marchara con los ojos cerrados unos 6 pasos hacia adelante y después hacia atrás. Cuando existe una hipovalencia vestibular periférica el enfermo no se dirige hacia el punto de partida al inicio de la prueba, sino que en cada ciclo de marcha se va desviando hacia un mismo lado. Si hipotéticamente trazamos una línea en el piso siguiendo la dirección de la marcha, encontramos que dibuja una figura parecida a una estrella, lo que se conoce como estrella de Babinski Well. La prueba de Osterhamser se basa en el mismo principio, pero no se le ordena al paciente que camine, sino que marque el paso levantando las rodillas. En caso positivo este rotará sobre un eje en dirección al laberinto hipovalente.

Es muy importante vigilar que el examinado mantenga los ojos cerrados, ya que al mirar corrige involuntariamente la dirección de la marcha.

Para la exploración del nistagmo se puso al paciente en decúbito o sentado, en una habitación de poca luz eliminando la fijación ocular que, de producirse, hace desaparecer el nistagmo vestibular de poca intensidad y atenuar mucho los intensos.

Tratamiento

Se inyectó el ozono, a una concentración de 20 mg/L y un volumen de 5 mL, en los puntos localizados en el músculo paravertebral, correspondiente a la región cervical C₂-C₃, a 2 cm calculados bilateralmente del proceso espinoso (dos veces por semana, por 20 sesiones).

RESULTADOS

La distribución del número de pacientes según el rango de edades se puede observar en la figura 1. Se aprecia un mayor número de pacientes (42%) en el rango de 46 a 55 años de edad. También se vio que predominó el sexo femenino para un 55% (figura 2).

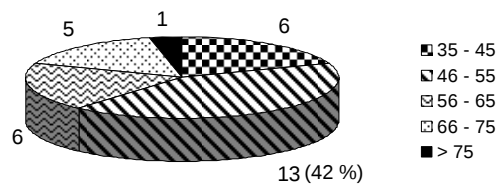


Figura 1. Distribución del número de pacientes según grupos de edades.

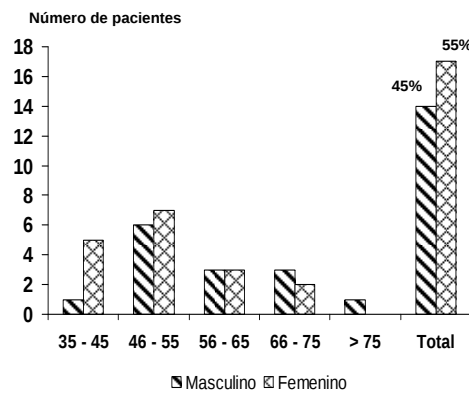


Figura 2. Distribución del número de pacientes según el sexo.

Respecto a la presencia de síntomas y signos, se vio que el vértigo estuvo presente en el 100% de los pacientes estudiados. Cuando se exploró el equilibrio se reveló que en la prueba de Romberg el paciente caía hacia el lado de la lesión; en el examen de Babinski, se observó tendencia a inclinarse hacia el lado contrario del nistagmo y durante el examen de Osterhamser se provocó la rotación hacia el lado hipovalente. Los acúfenos, el nistagmo y la hipoacusia estaban presentes en el 74, 87 y 68% de los pacientes, respectivamente (figura 3).

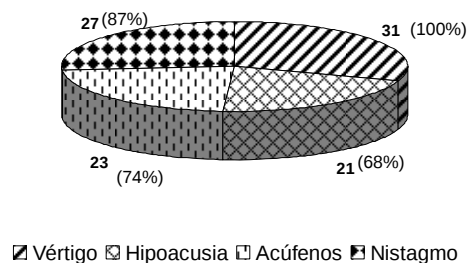


Figura 3. Comportamiento del vértigo, los acúfenos, el nistagmo y la hipoacusia al inicio del tratamiento.

Los pacientes en el rango de edades de 46 a 55 años presentaban un mayor número de síntomas y signos. En la población mayor de 75 años había escasa prevalencia de los mismos (figura 4).

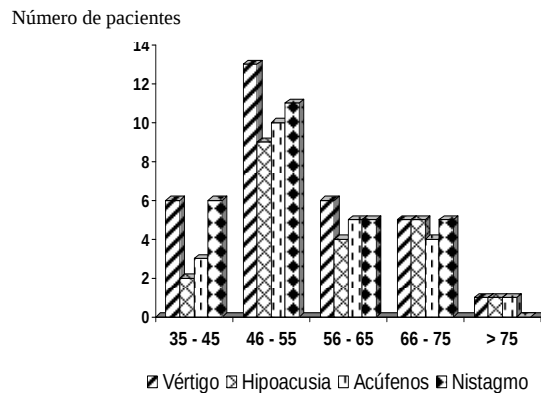


Figura 4. Presencia de síntomas y signos de acuerdo al rango de edades.

La evolución de los pacientes, por el número de sesiones de ozono recibidas, de acuerdo a la desaparición del vértigo, la hipoacusia, los acúfenos y el nistagmo fue muy favorable. Todos los síntomas y signos fueron disminuyendo con sesiones sucesivas de ozono. Al final de la sesión 20 se logró eliminar completamente el nistagmo, el 90% del vértigo, el 62% de la hipoacusia y el 61% de los acúfenos (figura 5).

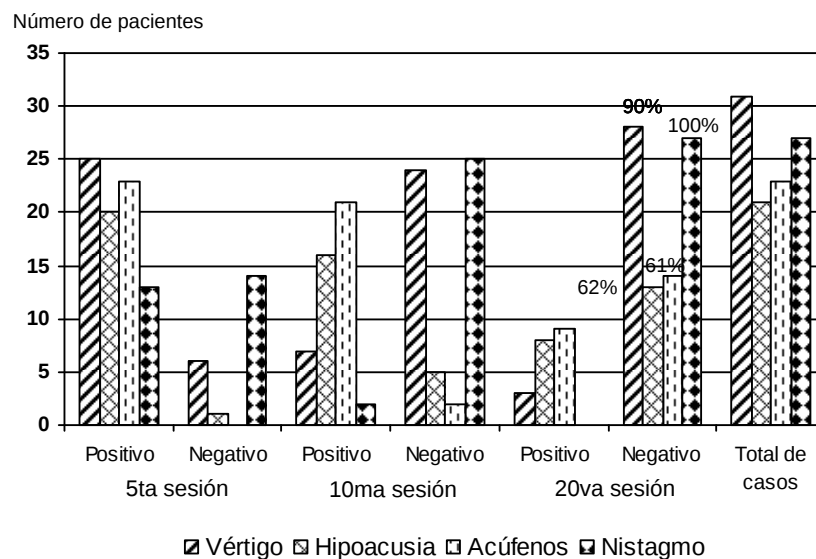


Figura 5. Evolución de los pacientes, por número de sesiones de ozono, de acuerdo a la desaparición del vértigo, la hipoacusia, los acúfenos y el nistagmo

Si consideramos mejoría de los signos y síntomas de los pacientes al final de estudio, los resultados en cuanto al vértigo, la hipoacusia, los acúfenos y el nistagmo se comportaron en un 90, 80, 65 y 100 %, respectivamente (figura 6).

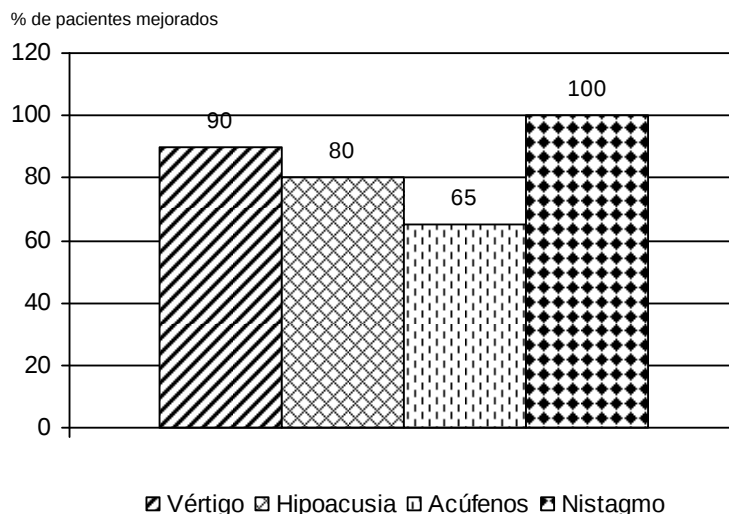


Figura 6. Mejoría de los pacientes al final del tratamiento, de acuerdo a la evolución del vértigo, la hipoacusia, los acúfenos y el nistagmo.

DISCUSION

Se ha planteado que en el síndrome cócleovestibular periférico hay trastornos de la dinámica vascular, que puede comprometer la irrigación sanguínea hacia el laberinto a través de las arterias vertebrales, con manifestaciones de isquemia del sistema nervioso central.¹ Los procesos de isquemia-reperusión se acompañan de una liberación de especies reactivas del oxígeno que comprometen aún más el cuadro clínico, estando bien demostrado el efecto beneficioso de la ozonoterapia en esta entidad.¹⁶⁻¹⁸

En la insuficiencia vértebra basilar se conjugan lesiones de estenosis ateromatosa y embolias de origen parietal o cardíaco. Tales cuadros han sido descritos después de posiciones anómalas y prolongadas.² Nuestra población bajo estudio, con prevalencia entre 46 y 55 años de edad, mantiene muchas veces una actividad laboral que requiere de posiciones incómodas por tiempos prolongados, pudiendo ser esta una de las causas fundamentales de este síndrome.

El mecanismo de acción del ozono, a través de producir un pequeño, transitorio y controlado estrés oxidativo (precondicionamiento oxidativo) a dosis terapéuticas, activa un conjunto de funciones biológicas deprimidas sin causar efectos adversos.^{10,11} Este efecto preconditionante del ozono es capaz de reequilibrar el estado redox alterado en el organismo por algún estímulo patológico. Los peróxidos de cadena más corta formados pueden penetrar al eritrocito e influir en su metabolismo de manera característica. La secuencia funcional sucede a través de este controlado estrés oxidativo; por tanto, entran en función los sistemas de defensa antioxidante, activados por esta terapéutica.¹⁹⁻²⁴ Mediante la vía de destoxificación por el sistema del glutatión tiene lugar una activación de la glicólisis con resultados directos sobre la elevación de la concentración del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), el incremento del intercambio iónico a nivel de membrana y la producción final de energía en forma de ATP.¹⁰ El 2,3-DPG tiene ciertas funciones clave, entre ellas, actuar sobre la desaturación del

oxígeno de la oxihemoglobina provocando una mayor cesión de este a los tejidos vecinos. El aumento de la oxigenación y los efectos beneficiosos de la ozonoterapia en las enfermedades isquémicas pudiera estar asociado a la microliberación de ATP de los eritrocitos y a la vasodilatación encontrada.^{10,13,25,26} Los peróxidos lipídicos formados durante la ozonoterapia pueden inducir proteínas de estrés oxidativo, como la hemo-oxigenasa 1 (HO-1), la cual después de romper el grupo hemo, libera compuestos muy útiles como el monóxido de carbono (CO) y la bilirrubina.²⁷ La bilirrubina, antioxidante lipofílico, y las trazas de CO cooperan con el óxido nítrico (NO) en la regulación de la vasodilatación, activando la producción de GMP cíclico.^{12,13} Hay estudios que evidencian como el ozono es capaz de modular los niveles de NO.²⁶ Se conoce que las alteraciones del oído interno, por el calcio libre, disminuyen el potencial de generación negativo²⁸ y los trastornos en el contenido de cloruros y potasio pueden modificar la morfología de las células ciliadas.²⁹ Ambos fenómenos pueden influir en las membranas del oído interno, al ser alteradas por procesos importantes que pueden afectar el metabolismo activo del órgano cócleo vestibular. El ozono por su efecto regulador de la homeostasis del calcio y sobre el metabolismo oxidativo celular tiene una acción positiva sobre estas alteraciones,^{10,30,31} conociendo que la estría vascular representa uno de los tejidos con mayor actividad metabólica.² Existen experiencias preclínica que reflejan la mejoría de la estría vascular de curieles sometidos a un ototóxico y luego tratados con ozono.³² También se reportan ensayos clínicos, aplicando el ozono por vía rectal, en el síndrome cócleovestibular³³ y en hipoacusias neurosensoriales, específicamente en las discapacidades auditivas de niños sordos e hipoacúsicos y en sus resultados psicopedagógicos, tres y cinco años después del tratamiento de ozono.³⁴ En todos ellos se refleja la mejoría alcanzada por los pacientes tratados con ozono.

CONCLUSIONES

- Los resultados demostraron que la mejoría de los pacientes, de acuerdo al vértigo, la hipoacusia, los acúfenos y el nistagmo fueron de 90, 80, 65 and 100 %, respectivamente.
- Respecto al vértigo, que fue el síntoma principal, desapareció en el 90 % de los pacientes tratados.
- La ozonoterapia, en pacientes con síndrome cócleovestibular periférico es efectiva, fácil de realizar, no produce ningún daño estructural y puede ser utilizada en pacientes ambulatorios con un tiempo de recuperación mínimo.
- No se observaron efectos adversos durante el estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Méndez JI, Riveros H, Concha MJ. Síndromes Vestibulares Periféricos: Primera parte Conceptos Generales y Examen del VIII Par. Cuadernos de Neurología. Pontificia Universidad Católica de Chile XXXI: 2007
2. Pottman AM. O.R.L. La Habana, Cuba:Editorial Científico Técnica; 1984:103-35.
3. Neuhauser HK, Von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, Lempert T. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology* 2005;65:898-904.
4. Hansen S, Karlberg M. Benign paroxysmal positional vertigo-the most common form of otogenic vertigo. *Ugeskr Laege* 2007;169:1996-2002.
5. Von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, Lempert T et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:710-5.
6. Crespi V. Dizziness and vertigo: an epidemiological survey and patient management in the emergency room. *Neurol Sci* 2004;25(S1):24-5.

7. Chawla N, Olkshaker JS. Diagnosis and management of dizziness and vertigo. *Med Clin North Am* 2006;90:291-304.
8. Baloh RW. Differentiating between peripheral and central causes of vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:55-9.
9. Hillier SL, Hollohan V, Hilton MP. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. (Protocol) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No. CD005397.
10. Menéndez S, González R, Ledea OE, Hernández F, León OS, Díaz M: Ozono. Aspectos básicos y aplicaciones clínicas. La Habana, Cuba: Editorial CENIC; 2008: 10-320.
11. León OS, Menéndez S, Merino N, Castillo R, Sam S, Pérez L et al. Ozone oxidative preconditioning: a protection against cellular damage by free radicals. *Med Inflamm* 1998;7:289-94.
12. Bocci V. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Research* 2006;37: 425-35.
13. Bocci V. Oxygen-Ozone Therapy. A critical Evaluation. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publisher, 2002:121-170.
14. Fetter M. Assessing vestibular function: which tests, when? *J Neurol.* 2000; 247:335-42.
15. Traccis S, Zoroddu GF, Zecca MT, Cau T, Solinas MA, Masuri R. Evaluating patients with vertigo: bedside examination. *Neurol Sci.* 2004; 25 (SI) 1:16-9.
16. Ajamieh HH, Berlanga J, Merino N, Martínez Sánchez G, Candelario-Jalil E, Menéndez S et al. Role of protein synthesis in the protection conferred by ozone oxidative preconditioning in hepatic ischemia/reperfusion. *Transpl Int* 2005;18:604-12
17. Ajamieh HH, Menéndez S, Merino N, Martínez G, Re L, León OS. Ischemic and ozone oxidative preconditioning in the protection against hepatic ischemic-reperfusion injury. *Ozone-Sci Eng* 2003;25(3):241-50.
18. Ajamieh HH, Merino N, Candelario-Jali E, Menéndez S, Martínez G, Re L et al. Similar protective effect of ischemic and ozone oxidative preconditionings in liver ischaemia/reperfusion injury. *Pharmacol Res* 2002;45(4):333-9.
19. Borrego A, Zamora Z, González R, Romay C, Menéndez S, Hernández F et al. Protection by ozone preconditioning is mediated by antioxidant system in cisplatin induced nephrotoxicity in rats. *Mediat Inflamm* 2004;13(1):13-9.
20. Martínez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, Giuliani A, León OS. Ozone treatment reduces blood oxidative stress and pancreas damage in a streptozotocin-induced diabetes model in rats. *Acta Farm Bonaerense* 2005;24(4):491-7.
21. Al-Dalain SM, Martínez G, Candelario-Jalil E, Menéndez S, Re L, Giuliani A et al. Ozone treatment reduces markers of oxidative and endothelial damage in an experimental diabetes model in rats. *Pharmacol Res* 2001;44(5):391-6.
22. Candelario-Jalil E, Mohammed-Al-Dalain S, León OS, Menéndez S, Pérez G, Merino N et al. Oxidative preconditioning affords protection against carbon tetrachloride-induced glycogen depletion and oxidative stress in rats. *J Appl Toxicol* 2001;21:297-301.
23. Hernández F, Calunga JL, Turrent J, Menéndez S, Montenegro A. Ozone therapy effects on blood biomarkers and lung function of asthma patients. *Arch Med Res* 2005;36(5):549-54.
24. Zamora Z, Borrego A, López O, Delgado R, González R, Menéndez S et al. Effects of ozone oxidative preconditioning on TNF- α release and antioxidant-prooxidant intracellular balance in mice during endotoxic shock. *Mediat Inflamm* 2005;1:16-22.
25. León OS, Ajamieh HH, Berlanga J, Menéndez S, Viebahn R, Re L et al. Ozone oxidative preconditioning is mediated by A₁ receptors in a rat model of liver ischemia/reperfusion. *Transpl Int* 2008;21:39-48.

26. Ajamieh HH, Menéndez S, Martínez-Sánchez G, Candelario-Jalil E, Re L, Giuliani A, León OS. Effects of ozone oxidative preconditioning on nitric oxide generation and cellular redox balance in a rat model of hepatic ischaemia-reperfusion. *Liver International* 2004; 24: 55-62.
27. Snyder SH, Baranano DE. Heme oxygenase: a font of multiple messengers. *Neuropsychopharmacol* 2001;5:294-8.
28. Bobbim RP. Magnitudes of the negative summing potential varies with perilymph calcium levels. *Hearing Research* 1991;56:101-5.
29. Cecola R. Lowering extracellular chloride concentration alters outer hair cell shape. *Hearing Research* 1992;61:65-70.
30. León OS, Menéndez S, Merino N, López R, Castillo R, Sam S et al. Influencia del acondicionamiento oxidativo con ozono sobre los niveles de calcio. *Rev CENIC Ciencias Biológicas* 1998;29(3):134-6.
31. Shiratori K. Ozone administration activate the tissue metabolism. A study in brain metabolism during hypoxia. *Nihon Univ. School of medicine (Tokyo). Masui* 1995;42:2-8.
32. González A, Basabe E, Merino N, Menéndez S, Gómez M, Capote A. Evaluación histopatológica del oído interno de curieles sometidos a toxicidad por estreptomycin y tratados con ozono. *Rev CENIC Ciencias Biológicas* 1998;29(3):189-91.
33. Basabe E, Borroto V, Bell L, Menéndez S, López C, Alarcón MA. Respuesta mediante efecto Doppler del tronco vértebra-basilar de pacientes con síndrome cócleovestibular incompleto tratados con ozonoterapia y acupuntura. *Rev CENIC Ciencias Biológicas* 1998;29(3):185-88.
34. Basabe E, Miranda M, Rodríguez G, Menéndez S, Sheshukova NV, Soto A et al. Resultados psicopedagógicos em niños con discapacidad auditiva, después de 3 y 5 años de tratamiento de ozonoterapia. *Rev CENIC Ciencias Biológicas* 1998;29(3):169-73.