

Revisión Bibliográfica

Cáncer y Ozono. Revisión bibliográfica.

Bañuelos Ramírez, Ana Karen

Médico Cirujano y Homeópata, Especialista en Acupuntura Humana, Ciudad de México, México

Palabras clave

ozonoterapia,
cáncer, tratamiento,
quimioterapia,
radioterapia..

Resumen

- **Objetivo:** Analizar la bibliografía que se encuentra sobre el uso de la ozonoterapia en oncología.
- **Material y Métodos:** Revisión de 12 artículos publicados en inglés y/o español, que van de 1998 a 2022. De los cuales 2 fueron investigaciones básicas y 10 estudios clínicos.
- **Resultados:** Se demostró que el ozono puede hacer una sinergia con algunos fármacos de quimioterapia. Además de presentarse una elevación en los niveles de genes pro-apoptóticos, disminución del número de complicaciones, así como el tiempo de su aparición y la no interrupción del tratamiento. Se observó una disminución significativa en los valores de la hipoxia tumoral..

Keywords

ozone therapy,
cancer, treatment,
chemotherapy,
radiotherapy.

Abstract

- **Objective:** To analyze the literature on the use of ozone therapy in oncology.
- **Material and Methods:** Review of 12 articles published in English and/or Spanish, ranging from 1998 to 2022. Of which 2 were basic research and 10 clinical studies.
- **Results:** It was demonstrated that ozone can synergize with some chemotherapy drugs. In addition to presenting an elevation in the levels of pro-apoptotic genes, a decrease in the number of complications, as well as the time of their appearance and the non-interruption of treatment. A significant decrease in tumor hypoxia values was observed.

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Bañuelos Ramírez, Ana Karen. (2023). Cáncer y Ozono. Revisión bibliográfica. *Ozone Therapy Global Journal* Vol. 13, nº 1, pp 153-173 <https://doi.org/10.67442/d37ck030>

Introducción

Cáncer es un término utilizado para designar un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Una característica definitoria del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden evadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, en un proceso que se denomina metástasis. La extensión de la metástasis es la principal causa de muerte por la enfermedad.

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo: en 2020 se atribuyeron casi 10 millones de defunciones. Los cánceres más comunes en 2020, por lo que se refiere a los nuevos casos, fueron: mama, pulmón, colorrectal, próstata, piel y gástrico [1].

El cáncer se produce cuando células normales se transforman en células tumorales a través de un proceso en varias etapas que suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno. Esas alteraciones son el resultado de la interacción entre factores genéticos de la persona afectada y tres categorías de agentes externos:

- Carcinógenos físicos, como las radiaciones ultravioletas e ionizantes
- Carcinógenos químicos, como el amianto, sustancias contenidas en el humo de tabaco, aflatoxinas y el arsénico
- Carcinógenos biológicos, como determinados virus, bacterias y parásitos [1].

El consumo de tabaco y de alcohol, la alimentación poco saludable, la inactividad física y la contaminación del aire son factores de riesgo de cáncer y de otras enfermedades no transmisibles [1].

El proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas se denomina carcinogénesis. La comprensión de este proceso se logró principalmente por el desarrollo de técnicas de estudio genético. Mediante estas, se estableció que la transformación progresiva de células normales a derivados altamente malignos se originaba en alteraciones en el material genético (mutaciones). Estas mutaciones le confieren a una célula la capacidad de dividirse a una tasa mayor que su cohorte y generar una descendencia que conserva esta mutación (clones). Posteriormente, las células hijas acumulan subsecuentes y diversas mutaciones que permiten generar distintos clones.

Estos presentan mayores capacidades de sobrevivencia y crecimiento, ventajas proliferativas respecto de su contraparte normal que permite generar un clon neoplásico persistente [2].

Hanahan y Weinberg en el 2011, describieron 8 características que son compartidas por las células tumorales:

1. Independencia de señales de crecimiento
2. Insensibilidad a estímulos que inhiben el crecimiento
3. Invasividad y metástasis
4. Evasión de apoptosis
5. Potencial ilimitado de replicación
6. Angiogénesis sostenida
7. Reprogramación del metabolismo energético
8. Evasión de la destrucción inmune [2].

La gran cantidad de mutaciones que acumulan las células tumorales, que son adquiridas por distintos mecanismos en los diferentes tipos de cáncer, les confieren ciertas ventajas. Dado el número de mutaciones y la dificultad para encontrar drogas efectivas, en la actualidad la medicina personalizada se ha enfocado en identificar las mutaciones que confieren resistencia a las terapias y a disminuir la toxicidad al paciente debido al uso de terapias inefectivas [2].

Sobre las propiedades del ozono mostraron que es capaz de reaccionar con la mayoría de sustancias orgánicas e inorgánicas hasta su oxidación completa, es decir, hasta la formación de agua, óxidos de carbono y óxidos superiores [3].

Se estableció la influencia selectiva del ozono sobre las sustancias que poseen enlaces dobles y triples. Entre éstas se relacionan las proteínas, los aminoácidos y los ácidos grasos insaturados, que forman parte de la composición de los complejos lipoproteicos de plasma y de las capas dobles de las membranas celulares [3].

Sus mecanismos de acción están estrechamente ligados a la producción de cuatro especies fundamentales, al reaccionar con los fosfolípidos de membrana, ozónidos, aldehídos, peróxidos, peróxido de hidrogeno (H_2O_2). En cantidades adecuadas y controladas, estos derivados de la reacción del O_3 con los dobles enlaces celulares, ejercen diferentes funciones biológicas y terapéuticas, actuando como segundos mensajeros, activan enzimas, como mediadores químicos y de respuesta inmune, entre otros [3].

Aunque los mecanismos biológicos que explican los efectos terapéuticos de la administración de ozono sólo se han dilucidado parcialmente, se sabe que este gas es altamente oxidante, actúa de forma dosis- dependiente [4].

El ozono tiene los siguientes efectos biológicos y terapéuticos:

1. Mejora el metabolismo del oxígeno

Puede explicarse a partir de su acción promotora:

- Cambios Reológicos

Determinados porque:

- Revierte la aglomeración eritrocitaria de las enfermedades arteriales oclusivas (mejorando las cargas eléctricas transmembrana y los niveles de ATP tisular)
- Incrementa la flexibilidad y plasticidad eritrocitaria
- Favorece el transporte y entrega de oxígeno tisular [3, 5].

- Incremento de la velocidad de Glicólisis del eritrocito

Debido a la adición electrofílica del ozono a los dobles enlaces de los fosfolípidos insaturados de membrana, genera peróxidos de cadenas cortas, que penetran al eritrocito e influyen directamente en su metabolismo, derivándose una secuencia funcional del pequeño y controlado estrés oxidativo, que determinará finalmente el aumento de las Especies de Defensa Antioxidante [3, 5].

El 2,3 difosfoglicerol (2,3DPG), derivado del aumento del proceso glucolítico, es un inhibidor directo de la afinidad de la Hb por el Oxígeno, facilitando el desprendimiento de éste de la Oxihemoglobina [3, 5].

La ozonoterapia si se aplica respetando reglas sencillas, no tiene efectos colaterales y tiene muy pocas contraindicaciones. La administración del ozono por lo general es bien tolerada por los pacientes; solo cuando se usan dosis excesivas el paciente puede sentir una sensación de pesantez [3].

2.- Material y Métodos

La metodología elegida ha sido la revisión bibliográfica, realizando una búsqueda electrónica en diferentes bases de datos, siendo PubMed, Science Direct, Google Scholar, Medline.

Se tomaron en cuenta revisiones sistemáticas, casos clínicos, estudios retrospectivos, estudios prospectivos, investigación básica in vitro, publicados en inglés y/o español que van desde 1998 a 2022.

Autores (año)	Título	Tipo de estudio	Enfermedad	Vía de administración	Unidad de análisis	Tamaño de muestra	Resultados
Clavo Bernardino et al. 2004	Ozone therapy for tumor oxygenation: a pilot study	Prospectivo	Cáncer -14 tumores de cabeza y cuello -2 tumores ginecológicos -2 metástasis óseas en tórax	Autohemoterapia mayor	Pacientes	18	La oxigenación inicial del tumor fue de 23 +- 5,1 mmHg, después de la sesión 1 la oxigenación fue de 31.9 +- 5,1 mmHg
Clavo Bernardino et al. 2004	Adjuvant ozonotherapy in advanced head and neck tumors: a comparative study	Prospectivo	Tumores de cabeza y cuello	Grupo quimioterapia -12 pacientes Grupo ozono + radioterapia (7) -3 pacientes solución salina	Pacientes	19	La mediana de supervivencia general en el grupo de ozonoterapia fue de 8 meses (mediana de 3 a 13 meses),

				-1 paciente vía rectal -3 pacientes automehoterapia mayor y después se cambió a vía rectal			mientras que la del grupo de quimioterapia fue de 6 meses (mediana de 4 a 8 meses)
Simonetti V et al. 2017	Association of ozone with 5-fluorouracil and cisplatin in regulation of human colon cancer cell viability	Investigación Básica In vitro	Cáncer de colon	-Gas tópico +/- cisplatino o 5 FU	Cultivo de células	14 grupos -Ozono 4 subgrupos -Cisplatino -Ozono +Cisplatino (4 subgrupos) -5- FU -Ozono + 5 FU	El ozono tiene un efecto sinérgico con la quimioterapia en células con cáncer

Tabla 1. Artículos recuperados en las diferentes bases de datos

Tabla 2.- Artículos recuperados de las diferentes bases de datos

Autores (año)	Título	Tipo de estudio	Enfermedad	Vía de administración	Unidad de análisis	Tamaño de muestra	Resultados
Borrego Luis et al. 1998	Ozono más cobalterapia en pacientes con adenocarcinoma prostático	Serie de casos	Carcinoma prostático	Vía rectal	Pacientes	35 pacientes cobalto 35 cobalto + ozono	Complicaciones (cistitis y proctitis) En el grupo de cobalto + ozono se presentaron en las últimas dos semanas y en el grupo de cobalto se presentaron desde las primeras semanas

Schwartz Adriana 2017	Ozonoterapia en la Infección por Virus del Papiloma Humano (HPV)	Serie de casos	Virus del Papiloma Humano	-Ozonoterapia intravaginal -Solución salina ozonizada	Pacientes	-20 pacientes (ozono intravaginal, solución salina ozonizada, microimmunoterapia, administración IV de glutatión, selenio, vitamina C y zinc) -10 pacientes (ozono intravaginal)	Los pacientes que recibieron terapia combinada con Glutatión, Vit C, selenio, zinc, microinmunología y ozono presentaron grandes ventajas frente al de únicamente tratado con ozono.
García Blanca, Goncalves Arianna 2019	Ozonoterapia y Virus del Papiloma Humano en Cuello Uterino	Clínico-epidemiológico, prospectivo y no controlado	Virus del Papiloma Humano	Ozono intravaginal	Pacientes	25 pacientes	Hubo mejoría con respecto a la cervicitis inicial, hubo mejoría a nivel citológico. Las lesiones mejoraron en 1 mes y medio

Tabla 3. Artículos recuperados de las diferentes bases de datos

Autores (año)	Título	Tipo de estudio	Enfermedad	Vía de administración	Unidad de análisis	Tamaño de muestra	Resultados
Veléz Manuel 2015	Terapia adyuvante con ozono en paciente con cáncer de páncreas metastásico	Reporte de caso	Cáncer de páncreas metastásico	Autohemotera- pia mayor	Paciente	1 paciente 65 sesiones QT 27 sesiones RT 157 sesiones de autohemotera- pia mayor	Se apreció un incremento en la calidad de vida del paciente
Clavo Bernardino et al. 2021	Long- term results with adjuvant ozone therapy in the management of chronic pelvic pain secondary to cancer	Estudio clínico aleatorizado	Carcinoma uterino Carcinoma prostático Adenocarcinoma rectal	Rectal, intravesical, y/ o vaginal	Pacientes	2 pacientes: rectal e intravesical 1 paciente rectal y vaginal 1 paciente vaginal	El dolor disminuyó después de los 3 meses de aplicación y el beneficio se mantuvo hasta 9 meses después del tratamiento.

	treatment					2 pacientes rectal	
Cobiellas Lazaro et al. 2018	Ozonoterapia sistémica mediante la insuflación rectal aplicada a pacientes con cáncer óseo.	Estudio de cohorte retrospectivo	Cáncer óseo	Insuflación rectal	Pacientes	155 pacientes Grupo 1: ozonoterapia Grupo2: no ozonoterapia	-Grupo1: se logró reducir el tamaño del tumor promedio 0.86 cm, se redujo la fosfatasa alcalina en 60.95 U -Grupo2: solo se redujo 0.49 cm

Tabla 4. Artículos recuperados de las diferentes bases de datos

Autores (año)	Título	Tipo de estudio	Enfermedad	Vía de administración	Unidad de análisis	Tamaño de muestra	Resultados
Yildirim Merve et al. 2022	The apoptotic effect of ozone therapy on mitochondrial activity of highly metastatic breast cancer cell line MDA-MB-231 using in vitro approaches	Investigación básica In vitro	Cáncer de mama	Solución cloruro de sodio	Cultivo de células	4 grupos -Control -5 µ /ml -10 µ /ml -20 µ /ml	Los resultados muestran que el ozono se puede utilizar como antimetástasico, suprime el crecimiento de las células cancerosas humanas en cultivo
Tirelli U. et al. 2018	Oxygen-ozone therapy as support and palliative therapy in 50	Estudio clínico retrospectivo	-Cáncer (mama, pulmón, colon, renal, próstata,	Autohemoterapia mayor	Pacientes	50 pacientes -Durante tratamiento -Después del	El 70% de los pacientes presentaron mejoría de la fatiga

	cancer patient with fatigue- A short report		melanoma y carcinoma hepatocelular) -Fatiga			tratamiento -Paliativo	
Clavo Bernardino et al. 2015	Ozone Therapy in the Management of Persistent Radiation – Induced Rectal Bleeding in Prostate Cancer Patients	Estudio clínico	Cáncer de próstata	Insuflación rectal Aceite ozonizado tópico	Pacientes	12 pacientes	-Mediana de grado de toxicidad fue de 3 a 1 -Hemoglobina de 11.1g/dl a 13 g/dl -Eficaz en hemorragia rectal inducida por radiación

3.- Resultados

- Estudios In vitro

Simoneti et al. [6] Describieron en 2017 un efecto citotóxico directo del ozono en un cultivo de células de cáncer de colon humano y una sinergia con el 5-fluoracilo o cisplatino.

Yildirim et al. [7] En 2020 evaluaron la citotoxicidad del ozono en células de adenocarcinoma de mama humano y células de endotelio de vena umbilical humana. Se determinó el efecto de diversas concentraciones, se observó que el 23% de las células de adenocarcinoma morían en las primeras 24 horas.

El efecto del ozono de cicatrización demostró que a una concentración de 20 µg/ml en las células endoteliales cerraron más rápidamente que en otras dosis después de 48 horas [7].

Los niveles de expresión génica de las líneas celulares tratadas con ozono se examinaron mediante PCR. Tras el tratamiento con ozono, se analizaron los niveles de expresión de los genes pro apoptóticos p53, Cas9, Cas3, y del gen anti apoptótico Bcl-2 en las células de adenocarcinoma y endoteliales. Las células de adenocarcinoma mostraron niveles de hasta 3-4 veces mas altos en los genes pro apoptóticos a una concentración de 20 µg/ml [7].

- Trabajos Clínicos

Borrego Luis et al. [8] En 1998 evaluaron la aparición de las complicaciones en el tratamiento de cobalto más ozono en pacientes con carcinoma prostático en donde pudieron apreciar que en el grupo de cobalto + ozono las complicaciones no estaban presentes en las dos primeras semanas de tratamiento estas aparecieron en las dos últimas semanas y un 49% de los pacientes no tuvo que interrumpir el tratamiento. Sin embargo, el grupo de cobalto, ya desde las primeras semanas aparecieron las complicaciones y solo el 14% de los pacientes no interrumpió el tratamiento. Se evidencia la utilidad de la asociación de la ozonoterapia a la cobalterapia en la disminución del número de complicaciones, así como el tiempo de su aparición y la no interrupción del tratamiento.

Clavo Bernardino et al. [9] En 2004 realizaron un estudio diseñado para evaluar el efecto de la ozonoterapia en la oxigenación tumoral. Se administró autohemoterapia mayor a 18 pacientes dando como resultado una correlación no lineal inversa y significativa entre el aumento de la oxigenación y los valores iniciales de pO₂. Se observó una disminución significativa en los valores de hipoxia.

Clavo Bernardino et al. [10] en el mismo año, el objetivo del estudio era evaluar el efecto clínico de la ozonoterapia en pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello en el curso de radioterapia y/o quimioterapia. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en la supervivencia global entre los grupos de quimioterapia y ozonoterapia. Aunque los resultados deben considerarse con cautela debido al número limitado de pacientes.

Veléz Manuel [11] en 2015 quiso demostrar la evolución de un paciente diagnosticado con cáncer de páncreas metastásico (adenocarcinoma de células claras) que recibió quimioterapia y radioterapia y de manera concomitante ozonoterapia, fototerapia y soporte nutricional. Se apreció un incremento en la calidad de vida notable. Además, otros síntomas objetivos, como la regresión del tumor seguida mediante imágenes y una mejor asimilación de la quimioterapia se pusieron en evidencia.

Schwartz Adriana [12] en 2017 realizó un estudio con el objetivo de comprobar la eficacia del O₂ / O₃ solo y en combinación con otras medidas complementarias. Los datos presentados fueron más favorables al grupo que recibió terapia combinada ($p < 0.05$), al parecer debido a la sinergia de los tratamientos complementarios que se administraron. Los pacientes que recibieron terapia combinada con Glutación, Vit C, Selenio, Zinc, Microinmunología y Ozono presentaron grandes ventajas en comparación con O₂ / O₃ exclusivamente.

En 2018 Cobiellas Lázaro et al. [13] realizaron un estudio en el Servicio de Oncología del Hospital Lenin con el objetivo de evaluar los efectos de la ozonoterapia sistémica mediante la insuflación rectal aplicada a pacientes con cáncer óseo. En los resultados se mostraron efectos beneficiosos, se observó una reducción importante del tamaño del tumor, así como de otros marcadores tumorales como la Fosfatasa Alcalina Osteoespecífica. Además, se logró una mejor evolución sintomática de los pacientes que emplearon ozonoterapia. Se evidencio que además de ahorrar recursos tiene potenciales efectos beneficiosos como complemento de la terapia contra el cáncer.

E. García Blanca et al. [14] en 2019 analizaron los cambios citológicos en el cuello uterino de las pacientes que presentan lesiones por Virus del Papiloma Humano posterior a la aplicación de Ozonoterapia. Con el seguimiento por citología se encontraron 9 pacientes con Lesión Intraepitelial Escamosa (LIE) de bajo grado y 12 con inflamación aguda inespecífica; al finalizar el tratamiento se observó que a nivel colposcópico hubo mejoría significativa con respecto a la cervicitis inicial. A nivel citológico hubo mejoría significativa, respondiendo un grupo 3 semanas más rápidamente que el otro.

Clavo Bernardino et al. [15] en 2021 en este estudio se analizó el uso de ozonoterapia en el dolor pélvico crónico secundario a tratamiento de cáncer. Los datos demostraron que el dolor disminuyó significativamente tras 3 meses de aplicaciones de ozono. El beneficio se mantuvo a los 3,6 y 9 meses de seguimiento después de la última sesión de ozonoterapia. La mejoría de los síntomas asociados (sequedad vaginal, hematuria, heridas rectales o vaginales) mostraron mejoría.

4.- Discusión

En Medicina Biológica es de gran interés el uso de la ozonoterapia como tratamiento complementario en la terapia del cáncer.

El efecto terapéutico beneficioso se debe a las propiedades que aporta el ozono destacando su capacidad oxigenante y antioxidante que contrarresta la hipoxia tumoral y el envejecimiento celular de procesos carcinogénicos.

Sin embargo, el ozono tiene un efecto paradójico, ya que cuando está en dosis bajas tiene un efecto antioxidante, es uno de los agentes más oxidantes a dosis altas [16].

El mecanismo biológico del daño radioinducido se da de la siguiente manera: Inicialmente se produce una respuesta aguda a través de la liberación de citoquinas por las células parenquimatosas, inflamatorias, endoteliales y del estroma incluidas en el volumen de tejido irradiado.

La secuencia de acontecimientos que conducirán a la fibrosis se inicia con la liberación de citosinas por los tejidos sanos en respuesta al daño infligido por el tratamiento. La liberación de citosinas pro inflamatorias ($\text{TNF } \alpha$, IL-4, IL-6) tendrá efectos autocrinos y paracrinos [17].

Su liberación en el compartimento vascular será lo que provoque el reclutamiento de las células del sistema inmune. A continuación, se producirá una extravasación de monocitos y macrófagos al espacio extravascular del intersticio condicionando la aparición de una respuesta inflamatoria aguda en la región [17].

El estímulo continuo y su traducción en forma de liberación constante de citosinas facilitando el establecimiento de fibrosis.

Los fenómenos inflamatorios y de fibrosis inducidos por los tratamientos oncológicos ocasionan inicialmente una pérdida de elasticidad de los tejidos, seguida de una progresiva induración asociada a retracción de los mismos.

Dependiendo de los tejidos afectados, se apreciará hipoplasia, sequedad, ulceración e incluso necrosis de los tejidos, fibrosis y atrapamiento de estructuras nerviosas u obliteración de estructuras vasculares [17].

La hipoxia tumoral predispone a una selección fisiológica de las células tumorales con menor potencial apoptótico, lo que provoca resistencia a la radioterapia y quimioterapia, una mayor angiogénesis y un potencial tumoral más agresivo. Si la ozonoterapia disminuye con éxito la hipoxia tumoral en algunos pacientes, podría ser útil como adyuvante en el tratamiento de estos pacientes al mejorar la oxigenación tumoral, reduciendo la radio-resistencia y mejorando el control local.

El efecto vascular de la autohemoterapia se explica por un aumento de malonildialdehído y de la peroxidación lipídica que conducen a la activación del shunt hexosa monofosfato con un aumento de la producción de 2,3 difosfoglicerato en los eritrocitos. Esto provoca un desplazamiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha y un aumento de la liberación de oxígeno en los tejidos. Una disminución del pH en los eritrocitos también puede desplazar la curva de disociación de la oxihemoglobina a la derecha sin modificación del 2,3- difosfoglicerato. Además, una modificación de la carga en las membranas de los eritrocitos produce una mejora de la flexibilidad de las membranas y una disminución de la viscosidad y la resistencia de la sangre [9].

La hipoxia tumoral predispone a una selección fisiológica de las células tumorales con el menor potencial apoptótico, lo que provoca resistencia a la radioterapia y la quimioterapia, una mayor angiogénesis y un potencial tumoral más agresivo. Si la ozonoterapia disminuye con éxito la hipoxia tumoral en algunos pacientes, podría ser útil como adyuvante en el tratamiento al mejorar la oxigenación tumoral, reduciendo la radio-resistencia y mejorando el control local. La supervivencia podría mejorarse disminuyendo la hipoxia tumoral [9].

Se han descrito efectos radiomiméticos y sinérgicos de la radioterapia, así como la inhibición del crecimiento de las células cancerosas humanas por el ozono y el aumento de la quimiosensibilidad en células de carcinoma de colon resistentes al 5- fluoracilo. [9].

5.- Conclusiones

El ozono en oncología aún necesita mucha investigación en todos los aspectos, tanto en investigación básica, pero sobre todo en los estudios clínicos.

Tenemos una idea del efecto que tiene el ozono en la célula cancerosa, sin embargo, nos falta explotar la clínica y tener una respuesta para algunas interrogantes como: ¿contra qué tipo de cáncer es más eficaz?, ¿con que fármaco quimioterapéutico tiene más sinergia?, ¿existe algún cambio en la sobrevida del paciente?

Explorar las diferentes vías de administración, lo cual nos ayudara a saber cuál es la más eficaz y segura según el tipo de cáncer o la etapa en la que se encuentre, y no solo la vía de administración, sino también la dosis. Todo esto para poder establecer diferentes protocolos y de esta manera ayudar a más pacientes durante y posterior al tratamiento de esta patología.

Bibliografía

1. OMS. (2022,02, 02). *Cáncer*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Sánchez, C. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(4), 553–562. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70659-x](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70659-x)
3. Tapia, A. S., & Martínez-Sánchez, G. (2012). La ozonoterapia y su fundamentación científica. *Revista Española De Ozonoterapia*, 2(1), 163–198. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/3915917.pdf>
4. Constanzo, M., Romeo, A., Cisterna, B., Calderan, L., Bernardi, P., Covi, V., Tabaracci, G., Malatesta, M. (2020). Ozone at low concentrations does not affect motility and proliferation of cancer cells in vitro. *European Journal of Histochemistry*, 64(3119).
5. Nuñez, C. L. Mecanismos de Acción del Ozono. Aspectos generales. *Asociación Mexicana de Ozonoterapia, A C*.
6. Simonetti, V., Quagliariello, V., Giustetto, P., Franzini, M., & Iaffaioli, R. V. (2017). Association of Ozone with 5-Fluorouracil and Cisplatin in Regulation of Human Colon Cancer Cell Viability: In Vitro Anti-Inflammatory Properties of Ozone in Colon Cancer Cells Exposed to Lipopolysaccharides. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2017/7414083>
7. Yıldırım, M., Erkişi, S., Yilmaz, H., Unsal, N., İnaç, E., Tanrıver, Y., & Koçak, P. (2022). The apoptotic effect of ozone therapy on mitochondrial activity of highly metastatic breast cancer cell line MDA-MB-231 using in vitro approaches. *Journal of Interventional Medicine*, 5(2), 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.jimed.2022.03.004>
8. Borrego, L. M., Borrego, L. M., Díaz, E., Menéndez, S., Borrego, L. M., & Borrego, R. A. (1998). Ozono más cobaltoterapia en pacientes con adenocarcinoma prostático. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 29(3), 137–140. <https://biblat.unam.mx/es/revista/revista-cenic-ciencias-biologicas/articulo/ozono-mas-cobaltoterapia-en-pacientes-con-adenocarcinoma-prostatico>
9. Clavo, B., Pérez, J. J. M., López, L. R., Suárez, G., Lloret, M., Rodríguez, V. H. P., Macías, D., Santana, M., Hernández, M. H., Martín-Oliva, R., & Robaina, F. (2004). Ozone Therapy for Tumor Oxygenation: a Pilot Study. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 1(1), 93–98. <https://doi.org/10.1093/ecam/neh009>
10. Clavo, B., Ruiz, A. L. T. G., Lloret, M., López, L. R., Suárez, G., Macías, D., Rodríguez, V. H. P., Hernández, M. H., Martín-Oliva, R., Quintero, S., Cuyás, J. M., & Robaina, F. (2004). Adjuvant Ozonotherapy in Advanced Head and Neck Tumors: A Comparative Study. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 1(3), 321–325. <https://doi.org/10.1093/ecam/neh038>
11. Aguilar, M. A. (2015). artículo original Terapia adyuvante con ozono en paciente con cáncer de páncreas metastásico. *Revista Española De Ozonoterapia*. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5072410.pdf>
12. Schwartz, A. (2017). Ozonoterapia en la Infección por Virus del Papiloma Humano (HPV). *Revista Española De Ozonoterapia*, 7(1), 5–16. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5985909.pdf>

13. Cobiellas, L., Anazco, A., Heredia, S. (2018). Ozonoterapia sistémica mediante la insuflación rectal aplicada a pacientes con cáncer óseo. *Convención Internacional de Salud, Cuba Salud 2018*.
14. García, B. M., & Goncalves, A. C. (2019). Ozonoterapia y Virus Papiloma Humano en Cuello Uterino. *Revista Española De Ozonoterapia*, 9(1), 145–160. <https://dialnet.unirioja.es/download/articulo/7306850.pdf>
15. Clavo, B., Navarro, M., Federico, M., Borrelli, E., Jorge, I. J., Ribeiro, I., Rodríguez-Melcon, J. I., Caramés, M. Á., Santana-Rodríguez, N., & Rodríguez-Esparragón, F. (2021). Long-Term Results with Adjuvant Ozone Therapy in the Management of Chronic Pelvic Pain Secondary to Cancer Treatment. *Pain Medicine*, 22(9), 2138–2141. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa459>
16. Cerpa, R., (2018). The use therapy as adjuvant therapy in cancer; a review of the literature. *University of Las Palmas de G. C.*
17. Montero, A. J. R., Hervás, A., Morera, R., Sancho, S., Córdoba, S., Corona, J., Rodríguez, I., Chajón, E., & Ramos, A. (2005). Control de síntomas crónicos: Efectos secundarios del tratamiento con Radioterapia y Quimioterapia. *Oncología*, 28(3). <https://doi.org/10.4321/s0378-48352005000300008>
18. Noci, J. B., & Pinto-Bonilla, R. (2021). Systemic Review: Ozone: A Potential New Chemotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11796. <https://doi.org/10.3390/ijms222111796>
19. Tirelli, U., Cirrito, C., Pavanello, M., Del Pup, L., Lleshi, A., & Berretta, M. (2018). Oxygen-ozone therapy as support and palliative therapy in 50 cancer patients with fatigue - A short report. *PubMed*, 22(22), 8030–8033. https://doi.org/10.26355/eurev_201811_16432