

## Ozonoterapia y cáncer: mito o realidad

### Ozone Therapy and Cancer: Myth or Reality

Tammy Alonso Diaz<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0001-7537-1082>

Elizabeth Reyes Reyes<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0001-6123-7122>

Elizabeth Cuétara Lugo<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0001-6634-4576>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [tammy@infomed.sld.cu](mailto:tammy@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** El uso clínico de la ozonoterapia se incrementa cada día. Abarca disímiles especialidades médicas como la oncología. En Cuba las investigaciones que evalúan el empleo de la ozonoterapia en pacientes con cáncer son escasas, se precisan estudios científicos que demuestren su eficacia clínica.

**Objetivo:** Explicar los mecanismos farmacológicos y bioquímicos de la ozonoterapia y su uso en el cáncer como terapia complementaria.

**Métodos:** Se consultaron bases de datos disponibles a través de la red de Infomed. Se utilizaron como palabras clave: cáncer, ozonoterapia y estrés oxidativo. Se seleccionaron artículos originales y de revisión sistemáticos de los últimos diez años que evaluaron la utilización de la ozonoterapia en el tratamiento del cáncer.

**Resultados:** El cáncer es *per se* una enfermedad inductora de estrés oxidativo. La ozonoterapia respalda su utilización como una terapia adyuvante mediante el precondicionamiento oxidativo que estimula los sistemas antioxidantes de la célula contra la acción de los radicales libres. Así, se logra neutralizar la acción nociva del estrés oxidativo. El ozono incrementa la eficacia de la radio - quimioterapia y ayuda a reducir los efectos secundarios de estos tratamientos al activar los sistemas antioxidantes de la célula. La ozonoterapia se caracteriza por la simplicidad de su aplicación, bajos costos, alta efectividad y prácticamente ausencia de efectos colaterales en comparación con otros tratamientos adyuvantes.

**Conclusiones:** El uso de la ozonoterapia en oncología como una terapia adyuvante representó un recurso terapéutico de gran valor dado por su perfil de efectividad y seguridad. Su uso podría extenderse para disminuir los efectos secundarios y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**Palabra clave:** ozonoterapia; cáncer; estrés oxidativo, radioterapia; quimioterapia, calidad de vida.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The clinical use of ozone therapy is increasing every day worldwide and it covers different medical specialties, including oncology. However, in Cuba, the investigations

that evaluate the use of ozone therapy in cancer patients are scarce, so scientific studies are needed to demonstrate its clinical efficacy.

**Objective:** To explain the pharmacological and biochemical mechanisms of ozone therapy and its use in cancer as a complementary therapy.

**Methods:** Databases available through Infomed Network were consulted. Key words used were cancer, ozone therapy and oxidative stress. Original and systematic review articles from the last ten years that evaluated the use of ozone therapy in the treatment of cancer were selected.

**Results:** Cancer is, as such, a disease that induces oxidative stress. Ozone therapy supports its use as an adjuvant therapy through oxidative pre-conditioning that stimulates the cell's antioxidant systems against the action of free radicals. Thus, it is possible to neutralize the harmful action of oxidative stress. Ozone increases the efficacy of radio-chemotherapy and helps reducing the side effects of these treatments by activating the cell's antioxidant systems. Ozone therapy is characterized by the simplicity of its application, low costs, high effectiveness and with practically no side effects, compared to other adjuvant treatments.

**Conclusions:** The use of ozone therapy in oncology as an adjuvant therapy represented a therapeutic resource of great value given its effectiveness and safety profile. Its use could be extended to improve tissue oxygenation and thus enhance the efficacy of radiochemotherapy, reducing side effects and improving the patients's quality of life.

**Keywords:** ozone therapy; cancer; oxidative stress, radiotherapy; chemotherapy, quality of life.

Recibido: 20/04/2022

Aceptado: 07/06/2022

## Introducción

El gas ozono ( $O_3$ ), descubierto a mediados del siglo XIX, está compuesto por tres átomos de oxígeno en estructura cíclica. Es un gas inestable y de gran poder oxidante, capaz de modular eficazmente el estrés oxidativo celular, pues media el equilibrio entre prooxidantes, antioxidantes y la inflamación. Se ha descrito que también aumenta las propiedades reológicas de la sangre, mejora la entrega de oxígeno y modula la inmunidad. Es por ello que representa un recurso terapéutico en múltiples enfermedades que se manifiestan con un debilitamiento del sistema antioxidante endógeno.<sup>(1)</sup> De hecho, el uso clínico de la ozonoterapia ( $O_3T$ ) cada día se incrementa en el mundo, producto de los resultados de ensayos clínicos que abarca disímiles especialidades médicas como: estomatología, cardiología, angiología, neurológica, gastroenterología, ortopedia y oncología.<sup>(2)</sup> Sin embargo se han publicado pocos artículos clínicos, por lo que existen evidencias limitadas para su uso clínico en pacientes con cáncer.<sup>(3)</sup>

En Cuba, la  $O_3T$  es una modalidad de la medicina natural y tradicional en la dirección del MINSAP, como proceder terapéutico utiliza el  $O_3$  en la nueva práctica de la medicina

biológica (resolución 26/95).<sup>(4)</sup> Desde 1974, el laboratorio de ozono del Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) comenzó a realizar estudios para la utilización del O<sub>3</sub> en el campo de la química. Estas investigaciones fueron el basamento científico para la aplicación de la O<sub>3</sub>T en el país. En noviembre de 1986, se crea la primera sala experimental de O<sub>3</sub>T en el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular (INACV). Todo ello permitió el tratamiento de varias enfermedades de importancia social con un enfoque clínico-investigativo estrechamente ligado a los trabajos experimentales de laboratorio, con resultados muy satisfactorios.<sup>(5)</sup>

El cáncer constituye un grave problema de salud, las altas tasas de incidencia y mortalidad la ubican como la segunda causa de muerte, solo precedido por las enfermedades del corazón en Cuba y el mundo.<sup>(6,7)</sup> No obstante, las investigaciones que evalúan el uso de la O<sub>3</sub>T en cáncer en Cuba son escasas y se precisan de más estudios clínicos que implementen y generalicen su uso en oncología.<sup>(8,9)</sup> El estrés oxidativo en los tumores tiene un rol fundamental tanto en la promoción como progresión del cáncer. En este sentido la O<sub>3</sub>T respalda su utilización como una terapia adyuvante a través del pre-acondicionamiento oxidativo. El mismo consiste en la administración repetida de O<sub>3</sub>, a dosis no tóxicas, lo cual induce una adaptación de los tejidos al estrés oxidativo por inducción de los sistemas antioxidantes endógenos del organismo, representado por un grupo de enzimas tales como: superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la glutatión reductasa, la glutatión S transferasa y la Catalasa.<sup>(10)</sup> La función del pre-acondicionamiento oxidativo va dirigida a restaurar el equilibrio redox y mejorar las capacidades defensivas naturales de las células contra los radicales libres (RL) y otras especies reactivas de oxígeno (ERO), que se encuentran en cantidades superiores a lo normal durante la carcinogénesis y los tratamientos de radio-quimioterapia.

Esta investigación tuvo el objetivo de explicar los mecanismos farmacológicos y bioquímicos de la ozonoterapia y su uso en el cáncer como terapia complementaria. Por lo tanto, en base a la evidencia científica existente, la O<sub>3</sub>T puede ser una medida terapéutica complementaria en los pacientes oncológicos tratados con quimioterapia (QTP) y/o radioterapia (RTP).<sup>(11)</sup>

## Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica acerca del uso de la O<sub>3</sub>T en cáncer. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, EBSCO, MedLine, SciELO y Scopus, disponibles a través de la red de Infomed, por los motores de búsqueda de Google Académico, PubMed y Wiley. Se utilizaron como palabras clave: cáncer; O<sub>3</sub>T y estrés oxidativo.

Fueron seleccionados artículos originales y revisiones bibliográficas sistemáticas que abordaran el tema de O<sub>3</sub>T, publicados en el período comprendido entre los años 2010 y 2021, en español o inglés. El número total de artículos consultados fue de 127, se seleccionaron 43 por su relevancia, actualidad y pertinencia al tema de la revisión. Se excluyeron revisiones en otro idioma, no disponibles, cartas al editor o resúmenes de congresos.

## Resultados

### Relación entre hipoxia, estrés oxidativo y cáncer

El microambiente tumoral se caracteriza por una fluctuación de los niveles de oxígeno (hipoxia cíclica) y la privación de nutrientes, que conducen a la adaptación y supervivencia de los clones más aptos desde el punto de vista genético y epigenético, lo cual favorece la invasividad y las metástasis.<sup>(12)</sup> Estos clones tumorales tienen la capacidad de adaptarse a ambientes hipóxicos en sitios primarios o metastásicos. Algunos de los mecanismos que favorecen esta adaptación son: la inestabilidad genética, la reprogramación metabólica y la inflamación crónica, características claves de la malignidad tumoral y del proceso de progresión tumoral.<sup>(13)</sup> En cáncer, existen numerosos estudios que sugieren que la hipoxia y el factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF) median la respuesta hipóxica y son rasgos característicos de los tumores sólidos localmente avanzados y están involucrados con la resistencia a las terapias.<sup>(14)</sup> Además, se ha comprobado que en las recurrencias locales existe una fracción hipóxica mayor que en los respectivos tumores primarios. La hipoxia se relaciona con mayor mortalidad independientemente de los factores pronósticos como el grado, el tipo histológico y el tamaño del tumor.<sup>(15)</sup>

Las EROs, como el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), el anión superóxido ( $O_2^-$ ) y el radical hidroxilo (OH) están involucrados en procesos como la angiogénesis, la neovascularización, la inhibición de la apoptosis, el incremento de citocinas proinflamatorias, la alteración de los procesos metabólicos y activación del factor nuclear kappa  $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ). Simultáneamente a estos procesos tiene lugar la disminución de los sistemas de defensa antioxidante y por ende mayor vulnerabilidad de las células a las EROs.<sup>(16,17)</sup> Dado que el fenotipo metabólico que prevalece es la glucólisis anaerobia, el microambiente tumoral favorece un estado de estrés celular. Los efectos nocivos del estrés oxidativo en las células cancerígenas dependen de varios factores entre ellos, el tipo de tumor, las estrategias terapéuticas, y los niveles de EROs, dado el rol dual que tienen en cáncer. Incrementos moderados en los niveles de EROs puede incrementar la proliferación tumoral, activar la señalización de vías de factores de crecimiento (por inhibición de fosfatasas) y estimular vías de respuesta resistentes a quimioterapia. Sin embargo, dado su alta reactividad, elevadas concentraciones de EROs puede causar daño oxidativo a proteínas y ácidos nucleicos que conlleven a la muerte celular. Por tanto, la homeostasis de las EROs en cáncer es compleja y contexto-dependiente.<sup>(18)</sup>

El incremento del estrés oxidativo induce la expresión y degradación aberrante de ciertas proteínas. Existen factores de transcripción que bajo estas condiciones ejercen su actividad sobre genes que contribuyen al mantenimiento del fenotipo tumoral y que son candidatos a tratamientos dirigidos. Dentro de dichos factores, existen 2 proteínas de gran interés: HIF y el factor de transcripción nuclear eritroide 2 (Nrf2), los cuales actúan como regulador del estado redox celular y son activados bajo condiciones de estrés oxidativo.<sup>(14)</sup> El  $O_3$ , a dosis terapéuticas, disminuye el estrés oxidativo mediante la estimulación del factor Nrf2, lo cual a su vez evita la activación del factor NF- $\kappa\beta$ . Estos efectos se relacionan con la expresión génica de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias endógenas. Es por ello que se considera que el  $O_3$  es un agente capaz de modular eficazmente el estrés oxidativo, al estabilizar el equilibrio entre prooxidantes, antioxidantes y la inflamación.<sup>(19)</sup> *Fernández-Cuadros* y otros.<sup>(20,21)</sup> han descrito que el  $O_3$  podría bloquear la vía Nf- $\kappa\beta$  al disminuir las

citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  y estimular las citocinas antiinflamatorias IL-4 e IL-10. Las respuestas inflamatorias inducidas por estrés oxidativo moderado activan el factor Nrf2 e induce la síntesis de enzimas antioxidantes, como la superóxido-dismutasa, glutatión peroxidasa, glutatión-s-transferasa, catalasa, NADPH-quinona-oxidoreductasa.

### **Estrés oxidativo inducido por radioterapia**

Las alteraciones metabólicas de las células neoplásicas, la malnutrición y los tratamientos oncoespecíficos conllevan a una condición de estrés oxidativo en las células tumorales. Las radiaciones ionizantes pueden interactuar con las células de manera directa, sobre la molécula de ADN, o indirectamente mediante la formación de RL por acción de la partícula de radiación sobre las moléculas de agua.<sup>(22)</sup> La RTP basa su efecto en la producción de RL, concretamente en la producción de radicales OH $\cdot$ . El oxígeno presente en el momento de la irradiación del tumor reacciona químicamente por la radiación ionizante formando RL y fija el daño dado por la diferencia en la sensibilidad a la radiación entre las células aeróbicas e hipóxicas “hipótesis de la fijación de oxígeno”. Además de la producción de RL, otro mecanismo de toxicidad indirecta posterior a la irradiación es a través de un proceso inflamatorio.<sup>(23)</sup> Después de la irradiación, se inicia una reacción proinflamatoria en el tejido circundante, resultado de la producción de numerosas citocinas proinflamatorias y quimiocinas. Estos incluyen IL-1, IL-6, el factor de crecimiento tumoral (EGF) y el factor de crecimiento transformante (TGF). Este último es de particular importancia en la fisiopatología de la toxicidad por fibrosis en los pulmones y la piel inducida por radiación. La IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF) producen reacciones cutáneas asociadas con la exposición a la radiación. La inflamación posterior a la RTP es de respuesta bifásica. En las primeras dos semanas después de la exposición a la radiación, se induce la producción de citocinas y luego vuelve a la normalidad. El segundo aumento en la expresión de citocinas ocurre aproximadamente seis a ocho semanas después de la RTP. Esto indica que la respuesta proinflamatoria es principalmente responsable de la toxicidad a largo plazo asociada con la toxicidad por radiación, mientras que la producción de RL está asociada con las toxicidades a corto plazo.<sup>(24,25)</sup>

El proyecto METOXIA (tumores metastásicos facilitados por microambientes tumorales hipóxicos), tuvo como objetivo estudiar los mecanismos moleculares de la hipoxia tumoral que regulan la capacidad de invasión y metástasis, la supervivencia en condiciones desfavorables y la respuesta a tratamientos oncológicos.<sup>(26)</sup>

En este estudio los autores concluyeron que la oxigenación mejora la respuesta a la terapia lo que aumenta la eficacia terapéutica. La hipoxia y las EROs son dos factores con efectos opuestos sobre la respuesta del tumor: la hipoxia es considerada la causa más importante de radio-resistencia, mientras que las EROs son reconocidas como la causa principal de muerte celular inducida por radiación.<sup>(27,28)</sup>

El O<sub>3</sub> incrementa la eficacia de la RTP y ayuda a reducir los efectos secundarios de la misma al activar los sistemas antioxidantes contra los RL de las células. Es por ello que el O<sub>3</sub> es una terapia complementaria en el tratamiento del cáncer pues la zona a irradiar debe estar oxigenada.<sup>(29)</sup> Estudios preclínicos con dosis recomendadas, demuestran que el O<sub>3</sub> no tiene efectos tóxicos ni a nivel de ácidos nucleicos. Actualmente se reconoce que un estrés oxidativo moderado induce los sistemas de defensa antioxidante enzimática. Esto permite

señalar al pre-acondicionamiento oxidativo como mecanismo capaz de explicar las acciones farmacológicas del O<sub>3</sub> en enfermedades mediadas por EROs.<sup>(11)</sup> El pre-acondicionamiento con O<sub>3</sub> provoca un estrés oxidativo transitorio y controlado que estimula la producción de EROs y productos de lipoperoxidación. La acción de estas moléculas señalizadoras potencia la actividad de las enzimas antioxidantes celulares, reduce el estrés oxidativo crónico y/o favorece la adaptación al mismo. El tratamiento con O<sub>3</sub> se utiliza concomitante por el sinergismo terapéutico con la RTP, logra neutralizar gran cantidad de RL que se generan con este tratamiento, mejora la calidad de vida y contrarresta los efectos adversos, lo que redundará en que el paciente tolere mejor el tratamiento oncoespecífico.<sup>(30)</sup>

### **Estrés oxidativo inducido por quimioterapia**

Los pacientes con cáncer avanzado presentan concentraciones plasmáticas de EROs más elevadas que los sujetos sanos, mientras que los niveles de actividad enzimática de los sistemas antioxidantes como la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa se encuentran disminuidos.<sup>(27)</sup> Varios estudios han demostrado como los tratamientos de quimioterapia (ciclofosfamida, cisplatino, busulfan, mitomicina, fluorouracilo y bleomicina) elevan los niveles de estrés oxidativo en los pacientes y se constatan valores más elevados de los productos derivados de la peroxidación lipídica, una reducción de la capacidad antioxidante total en plasma (valores de antioxidantes como vitamina C, E y carotenos), así como una reducción de los valores tisulares de glutatión.<sup>(31)</sup>

Adicionalmente, se ha descrito que en las células de cáncer de cérvix<sup>(32)</sup> y pulmón la sobreexpresión del HIF se relaciona con la invasividad, el grado de metástasis y la reducción de apoptosis inducida por cisplatino.<sup>(11)</sup> La hipoxia inducida por O<sub>3</sub>, contrarresta el efecto del HIF y los efectos hemo-reológicos facilitan la llegada de los tratamientos quimioterapéuticos al tumor. De esta forma permiten una reducción de dosis y de los efectos secundarios de la quimioterapia. Indirectamente, contrarresta muchos efectos adversos de estos tratamientos, por ejemplo, es eficaz contra la miocardiopatía inducida por doxorubicina, reduce la tasa de infecciones al estimular el sistema inmunológico, mejora la astenia, disminuye las complicaciones gastrointestinales al mantener la oxigenación estable y el pH de la mucosa intestinal. A nivel de la mucosa del intestino bloquea el HIF-1A, reduce la expresión de citosinas inflamatorias y de las caspasas, implicadas en la muerte celular.<sup>(33)</sup>

### **Estrategias para contrarrestar la hipoxia**

Terapias como el oxígeno hiperbárico (OHB) y la O<sub>3</sub>T, constituyen un tratamiento adyuvante en tumores sólidos. Estos gases medicinales determinan un estado de hipoxia sobre el tumor que influye en los mecanismos de proliferación celular, angiogénesis y metástasis. La terapia hiperbárica consiste en la administración de 100 % de O<sub>2</sub> a una presión más alta que la atmosférica. Esto conduce a un incremento del mismo en el plasma y por tanto mayor transferencia a los tejidos sano y tumoral de manera independiente de la hemoglobina.<sup>(32)</sup> El tratamiento con OHB a través de mecanismos inducidos por hipoxia, es capaz de inducir la apoptosis de las células cancerosas, reduce la proliferación celular mediante la inhibición de la división celular y causa la muerte celular debido a los altos niveles de EROs. Mediante una acción inhibitoria sobre HIF1, muestra un efecto antiangiogénico, disminuye la resistencia a los tratamientos oncoespecíficos al aumentar la perfusión de oxígeno al tumor y por ende incrementa la sensibilidad de las células a los tratamientos.<sup>(34,35)</sup>

En una revisión sistemática que incluyó 19 ensayos clínicos, se comparó el resultado de los tumores malignos después de la RTP mientras se respira OHB versus aire. Se incluyeron en esta revisión (2286 participantes: 1133 asignados a OHB y 1153 a control). Al agregar OHB en los tumores de cabeza y cuello se redujo la mortalidad al año y a los cinco años después de la terapia. La recidiva local del tumor fue menos frecuente con el OHB al año y a los cinco años en el cáncer de cabeza y cuello. Sin embargo, estas ventajas se logran a costa de algunos efectos adversos. Hubo un aumento significativo en la tasa de lesiones graves en los tejidos por radiación y la posibilidad de convulsiones durante la terapia con OHB. La O<sub>3</sub>T comparada con la OHB se caracteriza por la simplicidad de su aplicación, menos costos, alta efectividad, buena tolerancia y prácticamente ausencia de efectos colaterales. Se trata de una terapia efectiva que complementa las terapias convencionales y optimiza diversos tratamientos.<sup>(36)</sup>

### Ozonoterapia

El O<sub>3</sub> con fines terapéuticos, se genera a partir del oxígeno médico a través de una descarga eléctrica, se utiliza el generador de O<sub>3</sub>, el cual permite controlar la concentración de este en tiempo real. La dosis total de O<sub>3</sub> es equivalente al volumen de gas (mL) multiplicado por la concentración de O<sub>3</sub> (µg/mL). Se deben conocer las dosis óptimas del O<sub>3</sub> para las diferentes aplicaciones médicas. La ventana terapéutica está entre 10 y 80 µg/mL.<sup>(37)</sup>

Las dosis terapéuticas de acuerdo a su mecanismo de acción se dividen en:

- Dosis bajas: ejercen un efecto inmunomodulador y se utilizan en aquellas enfermedades donde se sospeche el compromiso del sistema inmunológico.
- Dosis medias: son dosis inmunomoduladoras y estimuladoras del sistema enzimático de defensa antioxidante y de gran utilidad en enfermedades crónico-degenerativas.
- Dosis elevadas: se utilizan en úlceras o heridas infectadas. También se emplean para ozonizar aceite y agua.<sup>(38)</sup>

Se tiene presente que concentraciones mayores de 40 µg/mL pueden causar daño al enterocito. Excepcionalmente se inicia con altas concentraciones en caso de sangrado activo en colitis ulcerativa (60 µg/mL y 50 mL volumen) Al ceder la hemorragia se baja la concentración (tabla 1).

**Tabla 1-** Dosis recomendadas para el tratamiento con O<sub>3</sub> medicinal<sup>(4)</sup>

Insuflación rectal	Concentración (µg/mL)	Volumen (mL)	Dosis (µg)
Bajo	10	100	1000
	20		2000
Media	20	100	2000
	30	150	4500
Alta	30	150	5250
	60*	30-50	1800-3000

Según la asociación española de profesionales médicos en ozonoterapia, durante el tratamiento con O<sub>3</sub> es necesario suspender todos los suplementos antioxidantes y no se deben ingerir cantidades excesivas de alimentos que contengan vitamina A, C, E, glutatión y el uso concomitante de fármacos corticoides y psicofármacos. La presencia de estos compuestos en concentraciones elevadas en sangre interfiere con la acción del O<sub>3</sub> y por ende en el buen curso

de la terapia.<sup>(39)</sup> vale destacar que los pacientes con tratamiento de warfarina/heparina debe hacerse bajo control del índice internacional normalizado. Además, se debe tener presente el efecto sinérgico del láser,<sup>(40)</sup> la magnetoterapia<sup>(41)</sup> y la acupuntura<sup>(42)</sup>.

El número de sesiones de tratamiento y la dosificación de O<sub>3</sub> a administrar dependerá del estado general del paciente, edad y su enfermedad de base. La concentración de O<sub>3</sub> varía de 10 a 40 µg/mL y se aplica en volúmenes de 100 – 200 mL. Por regla general, cada cinco sesiones, con un escalado de dosis y se administra en ciclos que variarán entre 15 y 20 sesiones. Desde el punto de vista clínico la mejoría del paciente se da entre la quinta y décima sesión y se considera que después de la décimosegunda sesión los mecanismos de defensa antioxidantes ya se encuentran activados. Entre un ciclo y otro se hace una pausa de dos a tres meses.<sup>(43)</sup>

Se concluye que el uso de la O<sub>3</sub>T como una terapia adyuvante en oncología está respaldado por el alto perfil de efectividad y seguridad. Esta terapia podría extenderse para mejorar la oxigenación tisular y así potenciar la eficacia de la radio- quimioterapia, disminuir los efectos secundarios de estos tratamientos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Schwartz A, Martínez-Sánchez G. La ozonoterapia y su fundamentación científica. Revista Española de Ozonoterapia. 2012 [acceso 26/01/2021];2(1):163-98. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3915917>
2. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. Med Gas Res. 2017 [acceso 12/02/2021];7(3):212-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29152215/>
3. Baeza-Noci J, Pinto-Bonilla R. Systemic Review: Ozone: A Potential New Chemotherapy. Int J Mol Sci. 2021 [acceso 01/02/2021];22(21):11796. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34769225/>
4. Gil del Valle L, Guerra MMD, Carballo-Reyes AL, Márquez JAS, López OE, Fernández FFB, *et al.* Observancia de reacciones adversas y análisis de cumplimiento de bioseguridad en la aplicación rectal de ozonoterapia en pacientes cubanos con infección aguda o convalecientes de COVID-19. J Pharm Pharmacogn Res. 2021 [acceso 22/01/2021];9(4):465-73. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/350044339>
5. Carreras SAU, Aleaga LA, Guerrero ER, Fiallo MÁ. Uso de ozonoterapia en las pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica aguda Etapa III. Rev Cuban Obstet Ginecol. 2019 [acceso 16/01/2021];45(3):e480. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0138-600X2019000300005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0138-600X2019000300005)
6. AES. Anuario Estadístico de Salud 2019. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud del Ministerio de Salud Pública de Cuba. ed 48. La Habana: 2020. [acceso 03/03/2021]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/2020/05/13/publicado-el-anuario-estadistico-de-salud-2019/>



7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 [acceso 16/01/2021];71:209-49. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.3322%2Fcaac.21660>
8. Carballo LC, Hernández AA, Frías SH. Ozonoterapia sistémica mediante la insuflación rectal aplicada a pacientes con cáncer óseo. Convención Internacional de Salud, Cuba Salud. 2018. [acceso 06/02/2021] Disponible en: <http://www.convencionsalud2018.sld.cu/index.php/convencionsalud/2018/paper/viewFile/1022/1071>
9. Díaz TA, Reyes ER, González JC, Carrasco JM. Estrés oxidativo, terapia antioxidante y cáncer. *Rev Cuban de Oncol.* 2021 [acceso 12/01/2021];19(2):e\_117. Disponible en: <https://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/117>
10. Luongo M, Brigida AL, Mascolo L, Gaudino G. Possible therapeutic effects of ozone mixture on hypoxia in tumor development. *Anticancer Res.* 2017 [acceso 29/01/2021];37(2):425-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28179287/>
11. Clavo B, Santana-Rodríguez N, Llontop P, Gutiérrez D, Suárez G, López L, *et al.* Ozone therapy as adjuvant for cancer treatment: is further research warranted? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018 [acceso 26/01/2021];2018:7931849. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30271455/>
12. Aboeella NS, Brandle C, Kim T, Ding Z-C, Zhou G. Oxidative Stress in the Tumor Microenvironment and Its Relevance to Cancer Immunotherapy. *Cancers.* 2021 [acceso 18/02/2021];13(5):986. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7956301/>
13. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4 [acceso 12/01/2021];144(5):646-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376230/>
14. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: coupling glucose metabolism and redox regulation with induction of the breast cancer stem cell phenotype. *EMBO J.* 2017 [acceso 15/01/2021];36(3):252-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007895/>
15. Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell metab.* 2016 [acceso 11/01/2021];23(1):27-47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26771115/>
16. Vaupel P, Multhoff G. Fatal alliance of hypoxia-/HIF-1 $\alpha$ -driven microenvironmental traits promoting cancer progression. *Adv Exp Med Biol.* 2020 [acceso 14/01/2021];1232:169-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31893407/>
17. Pezzuto A, Carico E. Role of HIF-1 in cancer progression: novel insights. A review. *Curr Mol Med.* 2018 [acceso 21/01/2021];18(6):343-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30411685/>

18. Zhang J, Duan D, Song ZL, Liu T, Hou Y, Fang J. Small molecules regulating reactive oxygen species homeostasis for cancer therapy. *Med Res Rev.* 2021 [acceso 27/01/2021];41(1):342-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32981100/>
19. Re L, Martínez-Sánchez G, Bordicchia M, Malcangi G, Pocognoli A, Morales-Segura MA, *et al.* Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway in vivo? A preliminary result. *Eur J Pharmacol.* 2014 [acceso 11/01/2021];742:158-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25218903/>
20. León Jd, Pareja A. Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. *Horiz Med.* 2019 [acceso 25/01/2021];19(2):84-92. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2019000200011&script=sci\\_abstract](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2019000200011&script=sci_abstract)
21. Fernández-Cuadros ME, Pérez-Moro O, Albaladejo-Florin M, Álava-Rabasa S. El ozono intrarticular modula la inflamación, mejora el dolor, la rigidez, la función y tiene un efecto anabólico sobre la artrosis de rodilla: estudio cuasiexperimental prospectivo tipo antes-después, 115 pacientes. *Rev Soc Esp Dolor.* 2020 [acceso 21/02/2021];27(2):78-88. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1134-80462020000200005](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1134-80462020000200005)
22. Parascandolo A, Laukkanen MO. Carcinogenesis and reactive oxygen species signaling: Interaction of the NADPH oxidase NOX1–5 and superoxide dismutase 1–3 signal transduction pathways. *Antioxid Redox Signal.* 2019 [acceso 27/01/2021];30(3):443-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6393772/>
23. Huang R, Zhou P-K. HIF-1 signaling: A key orchestrator of cancer radioresistance. *Radiation Medicine and Protection.* 2020;1(2020):7-14. DOI: <https://mednexus.org/doi/10.1016/j.radmp.2020.01.006>
24. Kim JH, Jenrow KA, Brown SL. Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials. *Radiat Oncol J.* 2014 [acceso 17/01/2021];32(3):103-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4194292/>
25. Mavragani IV, Laskaratou DA, Frey B, Candéias SM, Gaipf US, Lumniczky K, *et al.* Key mechanisms involved in ionizing radiation-induced systemic effects. A current review. *Toxicol Res (Camb).* 2015 [acceso 16/01/2021];5(1):12-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6061884/>
26. Pettersen EO, Ebbesen P, Gieling RG, Williams KJ, Dubois L, Lambin P, *et al.* Targeting tumour hypoxia to prevent cancer metastasis. From biology, biosensing and technology to drug development: the METOXIA consortium. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2015 [acceso 12/01/2021];30(5):689-721. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25347767/>
27. Perillo B, Di Donato M, Pezone A, Di Zazzo E, Giovannelli P, Galasso G, *et al.* ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. *Exp Mol Med.* 2020 [acceso 13/01/2021];52(2):192-203. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32060354/>
28. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente-Vacas L. JONNPR y las investigaciones realizadas en el camino al Premio Nobel 2019. Una visión personal sobre las moléculas y los aspectos moleculares y mecanismos de control subyacentes relacionados con la hipoxia y el

- cáncer. JONNPR. 2020 [acceso 27/01/2021];5(3):246-58. Disponible en: <https://revistas.proeditio.com/jonnpr/article/view/3452>
29. Jiang H, Wang H, De Ridder M. Targeting antioxidant enzymes as a radiosensitizing strategy. *Cancer Lett.* 2018 [acceso 24/01/2021];438:154-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30223069/>
30. Wang H, Jiang H, Van De Gucht M, De Ridder M. Hypoxic radioresistance: can ROS be the key to overcome it? *Cancers (Basel)*. 2019 [acceso 12/02/2021];11(1):112. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30669417/>
31. Martinez-Outschoorn UE, Peiris-Pagés M, Pestell RG, Sotgia F, Lisanti MP. Cancer metabolism: a therapeutic perspective. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017 [acceso 07/02/2021];14(1):11-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141887/>
32. Rodionova OG, Gusareva MA, Voshedskiy VI, Vasilyeva EO, Sheiko EA, Solntseva AA, *et al.* Ozone therapy as accompanying treatment for chemoradiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39:15-suppl,e17515. DOI: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.e17515](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e17515)
33. Klaunig JE, Wang Z. Oxidative stress in carcinogenesis. *Current Opinion in Toxicology.* 2018 [acceso 22/01/2021];7:116-21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S246820201730150X>
34. Choudhury R. Hypoxia and hyperbaric oxygen therapy: a review. *Int J Gen Med.* 2018 [acceso 13/02/2021];11:431-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30538529/>
35. İyikesici MS. Survival outcomes of metabolically supported chemotherapy combined with ketogenic diet, hyperthermia, and hyperbaric oxygen therapy in advanced gastric cancer. *Niger J Clin Pract.* 2020 [acceso 10/02/2021];23(5):734-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32367884/>
36. Bennett MH, Feldmeier J, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygenation for tumour sensitisation to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 [acceso 11/01/2021];2012(4):CD005007. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22513926/>
37. Schwartz A, Sanchez G, Sabah F. Declaración de Madrid sobre la ozonoterapia. Edición 2. Madrid: ISCO3; 2015. Disponible en: <https://aepromo.org/declaracion-de-madrid-sobre-la-ozonoterapia-en-seis-idiomas-isco3-2a-ed-2015-50-paginas/>
38. Re L, Rowen R, Travagli V. Ozone therapy and its use in medicine: further comments. *Cardiology.* 2017 [acceso 23/01/2021];136(4):269. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/452618>
39. (AEPROMO) AEdPMeO. Declaration on Ozone Therapy. Edición 3. Madrid: ISCO3; 2020 [acceso 23/01/2021]. Disponible en: <https://aepromo.org/en/madrid-declaration-on-ozone-therapy-isco3-3rd-edition-2020-103-pages/>
40. Machín González V, Turrent Figueras J, Menéndez Cepero S, Hernández Díaz A. Ozonoterapia y laserpuntura en el tratamiento de la sordera súbita. *Rev Cuban Cir.* 2004 [acceso 26/01/2021];43:3-4. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74932004000300001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932004000300001)
41. Norma GG, Yunier TT, Rosa del Carmen VA, Cristina GF, Leonela Cristina GF, editors. Eficacia de la magnetoterapia combinada con ozonoterapia en pacientes con hernia discal. Segundo Congreso Virtual de Ciencias Básicas Biomédicas en Granma. Manzanillo. 2021

[acceso 30/01/2021]. Disponible en: <https://docplayer.es/220933336-Eficacia-de-la-magnetoterapia-combinada-con-ozonoterapia-en-pacientes-con-hernia-discal.html>

42. Solano Pérez M, Maldonado Chávez M, Benítez Rodríguez G, Vistel Montoya D, González Moreno E. Efectividad de la ozonopuntura en pacientes con artrosis cervical. MEDISAN. 2020 [acceso 21/02/2021];24(5):760-77. Disponible en: <https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/2964/2076>

43. Zanardi I, Borrelli E, Valacchi G, Travagli V, Bocci V. Ozone: a multifaceted molecule with unexpected therapeutic activity. Curr Med Chem. 2016 [acceso 17/02/2021];23 (4):304-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26687830/>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.