

Ozono intraperitoneal para mejorar calidad de vida relacionada a la salud en Osteosarcoma Convencional IV

Peeter Jaramillo-Cazco¹; Daniel Morales-Fiallos²;
Gabriel Maldonado-Salcedo³; Gregorina González-Perdomo^{4*}

(Recibido: agosto 02, 2024; Aceptado: octubre 15, 2024)

<https://doi.org/10.29076/issn.2602-8360vol8iss15.2024pp79-87p>

Resumen

Este estudio se propuso valorar resultados del ozono intraperitoneal en la calidad de vida relacionada a la salud de paciente osteosarcoma convencional de alto grado, fase IV, post quimioterapia y protésico. Mediante una investigación longitudinal cuali-cuantitativo, con métodos de observación directa, comparación, triangulación de datos y análisis de causa-efecto; se utilizaron técnicas de recolección de datos a través de los instrumentos: escala del dolor EVA y cuestionario QLQ-C30 de la EORTC (versión 3.0). En el área de funcionamiento se tuvieron los resultados siguientes: a) antes de aplicar ozono intraperitoneal, se obtuvo 100% de dificultad, impedimento y necesidad de ayuda de otras personas para ejecutar actividades cotidianas; y, b) una semana después de aplicado el ozono intraperitoneal: el paciente declaró ninguna dificultad, impedimento y necesidad de ayuda de otras personas para ejecutar actividades cotidianas. En el área de síntomas: a) antes de aplicado el ozono intraperitoneal: 100% de fatiga, dolor, náuseas y vómitos, disnea, insomnio, anorexia y estreñimiento; y, b) una semana después del tratamiento de ozono intraperitoneal: ninguna fatiga, dolor, náuseas y vómitos, disnea, insomnio, anorexia, ni estreñimiento. En cuanto al estado de salud global del paciente: antes de la aplicación del ozono intraperitoneal se obtuvo 12,5%; y, después del tratamiento de ozono intraperitoneal se incrementó a 87,5%. Se demuestra que existe una correspondencia entre la aplicación de ozono intraperitoneal y un efecto favorable en la mejora de la calidad de vida relacionada a la salud, aportando al paciente: bienestar sintomático, físico- emocional e independencia motriz.

Palabras Clave: calidad de vida; quimioterapia; osteosarcoma; ozonoterapia, intraperitoneal.

Intraperitoneal ozone to improve health-related quality of life in stage IV Conventional Osteosarcoma

Abstract

This study aimed to assess the results of intraperitoneal ozone on the health-related quality of life of patients with conventional high-grade osteosarcoma, phase IV, post-chemotherapy and prosthetics. Through a qualitative-quantitative longitudinal research, with methods of direct observation, comparison, data triangulation and cause-effect analysis; data collection techniques were used through the instruments: VAS pain scale and QLQ-C30 questionnaire of the EORTC (version 3.0). In the area of operation, the following results were obtained: a) before applying intraperitoneal ozone, 100% difficulty, impediment and need for help from other people to perform daily activities was obtained; and, b) one week after the application of intraperitoneal ozone: the patient declared no difficulty, impediment or need for help from other people to perform daily activities. In the area of symptoms: a) before intraperitoneal ozone is applied: 100% fatigue, pain, nausea and vomiting, dyspnea, insomnia, anorexia and constipation; and, b) one week after intraperitoneal ozone treatment: no fatigue, pain, nausea and vomiting, dyspnea, insomnia, anorexia, or constipation. Regarding the patient's overall health status: before the application of intraperitoneal ozone, 12.5% was obtained; and, after intraperitoneal ozone treatment, it increased to 87.5%. It is shown that there is a correspondence between the application of intraperitoneal ozone and a favorable effect on the improvement of health-related quality of life, providing the patient with: symptomatic, physical-emotional well-being and motor independence.

Keywords: quality of life; chemotherapy; osteosarcoma; ozone therapy, intraperitoneal.

¹ Centro de Especialidades Médicas Doctor Ozono, Quito, Ecuador. Terapeuta. Lcdo en Salud. Email: tsvanidadnatural@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4619-6006>

² Centro de Especialidades Médicas Doctor Ozono, Quito, Ecuador. Cirujano. Especialista en Cirugía Abdominal. Email: daniel.morales@doctor-ozono.com; gerencia@doctor-ozono.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6987-1332>

³ Centro de Especialidades Médicas Doctor Ozono, Quito, Ecuador. Anestesiólogo. Especialista en Anestesiología. Email: gabrielym6@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2062-0217>

⁴ Centro de Especialidades Médicas Doctor Ozono, Quito, Ecuador. Directora científica. Magister en Dirección Científica, San Juan de los Morros, Venezuela. Email: gregorinagonzalez2020@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1329-2317>.

* Autor de correspondencia

INTRODUCCIÓN

La medición de la Calidad de Vida Relacionada a la Salud (CVRS), permite establecer la percepción general del paciente con cáncer durante la enfermedad y el tratamiento instaurado.

Según autores, “Los orígenes del término Calidad de Vida surgieron en 1932 (década del 30 en Europa) cuando el economista inglés Arthur Pigou, precursor de la economía del bienestar, en su obra más conocida: *The Economics Of Weltare*, publicada en 1920. Se refirió a cuantificar los costos o servicios sociales del gobierno para poder calcular un producto social marginal neto”¹. Este paradigma concibe la calidad de vida como la percepción de la persona de su posición en la vida, dentro de un contexto de realidad de sistemas de cultivo y valor en el que vive, en relación con sus objetivos, expectativas, estándares, y preocupaciones.

En relación a la evaluación de la calidad de vida, se plantea que “La calidad de vida es un concepto con dificultad para alcanzar su unificación, y sin una definición clara parece ser imposible la evaluación de la misma. En respuesta a este problema, en lugar de buscar la definición ideal, se ha optado por utilizar dimensiones que permitan valorar a la calidad de vida como un conjunto de las mismas y no basarse en una definición única”².

Para Páez^{3,4} la CVRS corresponde a momentos que la definen por apreciación propia del paciente desde lo físico, emocional y social; a través de indicadores medibles cuantitativamente. En relación a ello, “La evaluación de la CVRS se relaciona con la construcción de escalas, técnicas o instrumentos de medida. Esto se asocia al ejercicio normalizador presente en las áreas médicas. En estas lo patológico suele determinarse a partir de la desviación respecto a valores de referencia poblacionales, para lo que se requiere de instrumentos válidos y consistentes que den cuenta de esa desviación”⁴. El estudio de la CVRS mide una amplia gama de dimensiones, para ello, existen instrumentos diseñados para ser aplicados a todo tipo de

pacientes con diferentes patologías, a fin de evaluar las diferentes variaciones del estado de salud.

La literatura consultada, se sintetiza en que la calidad de vida relacionada con la salud debe abordarse desde una perspectiva multidimensional, considerando que la fuente directa de la información sistematizada son los mismos pacientes.

A continuación, se exponen (Tabla 1) instrumentos para evaluar la CVRS en pacientes con cáncer en diversos contextos clínicos.

Tabla 1. Instrumentos para medir la CVRS en oncología

Instrumento	Evidencia de uso
QLQ-C30 de la EORTC	Desarrollado por la Organización Europea para el Estudio y Tratamiento del Cáncer (EORTC), es el más utilizado a nivel mundial para medir la CVRS en pacientes con cáncer. Se ha validado en dimensiones multinacionales y multiculturales.
(FACITG)	Functional Assessment of Cancer Therapy-General, que es comparable al EORTC QLQ-C30, también fue diseñado para ser usado en pacientes con cáncer, y cuenta con módulos específicos para ser usados en diferentes neoplasias de interés. Ha sido usado a nivel mundial, y fue desarrollado en Estados Unidos de Norteamérica, no fue diseñado en un contexto multicultural o multinacional.
PROMIS	Dependiente del National Cancer Institute de Estados Unidos de Norteamérica, que ha desarrollado una serie de instrumentos para estimar la CVRS en una variedad de enfermedades incluyendo cáncer.

Fuente: elaboración propia

Al respecto, Oliveira⁵ expresa que el cuestionario QLQ-C30 de la EORTC, es un instrumento genérico para pacientes que padecen de cáncer, estructurado en una escala de estado global de salud (1-7), donde el puntaje más alto representa un mejor estado de salud.

Además, contiene escalas del 1-4, para medir: área de funcionamiento (físicas, emocionales, cognitiva, social y capacidad de realizar actividades cotidianas; y, área de síntomas (fatiga, dolor, náuseas y vómitos, disnea, insomnio, anorexia, estreñimiento, diarrea e impacto económico). La métrica del QLQ-C30 de la EORTC se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Parámetros de medición de QLQ-C30 de la EORTC.

Ningún 0%-25%	Poco 25%-50%	Mucho 50%-75%	Absoluto 75%-100%
Ninguna dificultad, impedimento y necesidad de ayuda para realizar actividades cotidianas.	Poca dificultad, impedimento y necesidad de ayuda para realizar actividades cotidianas.	Mucha dificultad, impedimento y necesidad de ayuda para realizar actividades cotidianas.	Total dificultad, impedimento y necesidad de ayuda para realizar actividades cotidianas.

Fuente: elaboración propia

El QLQ-C30 de la EORTC es un cuestionario específico de calidad de vida para pacientes con CA, siendo esta una enfermedad con altos índices de mortalidad en mundialmente.

Ahora bien, en atención al cáncer, señala Puente⁶, que este se produce cuando la célula cancerosa no muere, y por el contrario se divide casi sin límite, a tal grado que llega a formar masas, o neoplasias, las cuales pueden destruir y sustituir tejidos normales.

Al respecto, se tiene que, “el cáncer es una de las principales causas de mortalidad en América. En el 2022, causó 1,4 millones de muertes, un 45,1% de ellas en personas de 69 años de edad o más jóvenes. El número de casos de cáncer en la región de las Américas se estimó en 4,2 millones en 2022 y se proyecta que aumentará hasta los 6,7 millones en 2045”⁷; esto permite apreciar un progresivo aumento en el número de casos en la proyección.

En el caso específico de Quito, “como en todo el mundo, se observa un incremento sostenido de las tasas de incidencia y de mortalidad por cáncer. Este aumento de casos es producto, en parte, de la transformación demográfica de la población quiteña que, desde 1985 a 2017, se ha duplicado y ha envejecido”⁸.

En cuanto a los tumores osteogénicos, en la Tabla 1 se muestra su clasificación.

Tabla 3. Clasificación de tumores osteogénicos

Tumores osteogénicos	
Benignos	Osteoma Osteoma osteoide
Intermedios	Osteoblastoma
Malignos	Osteosarcoma central de bajo grado Osteosarcoma Osteosarcoma convencional Osteosarcoma telangiectásico Osteosarcoma de células pequeñas Osteosarcoma paróístico Osteosarcoma perióístico Osteosarcoma de superficie de alto grado Osteosarcoma secundario

Fuente: Alexiev⁹ citando a la OMS (2020)

Para conocer el estado del arte sobre la aplicación de la O3T en cáncer, se buscó en bases de datos como Redalyc, ProQuest, LILACS, Scopus, PubMed, SJR, Cochrane y Scielo, aplicando estrategias de búsqueda con operadores booleanos.

Al respecto, se tiene que el osteosarcoma, según Guarnizo^{10,11} es un tumor maligno formado por células mesenquimales aparece frecuentemente en niños y adolescentes.

Según Marquina^{12,13} el osteosarcoma se encuentra dentro de los ocho grandes grupos de tumores malignos primarios del hueso tipificados así: osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, angiosarcoma, fibrosarcoma, cordoma, adamantimoma y otros sarcomas.

En relación a los sarcomas óseos, la American Cancer Society¹⁴, refiere que el cáncer de hueso es poco común en los adultos. Se origina en las células que conforman los huesos; en proyección estadística considerando casos de cáncer óseo en infantes, adolescentes y adultos, señala que en el año 2023 se presentaron:

1. Nuevos casos: 3,970
2. Muertes por CA óseo: 2,140
3. Casos de cáncer de óseo primario: menos 1% del total de casos con cáncer

Ahora bien, Ferguson^{15,16,17}, consideran que al aplicar la ozonoterapia paralelamente a la QMT, la primera potencia la acción antitumoral de la segunda.

Según Alonso Diaz et al¹⁸, la aplicación de la O3T en oncología es una terapia adyuvante o complementaria con un alto grado de efectividad, respecto a la reducción de los efectos adversos del cáncer y de los tratamientos convencionales de QTM y radioterapia (RT), lo cual incide en el mejoramiento de su calidad de vida.

Así mismo, Fernández-Cuadros et al^{19,20,21,22}, plantean que, el ozono medicinal es analgésico y antiinflamatorio, e inactiva metabólicos mediadores del dolor; además reduce la capacidad fagocítica y la producción de superóxido.

En relación a ello, considera Bañuelos²³, que la O3T combinada con el tratamiento convencional de la QTM, eleva los niveles de genes proapoptóticos y disminuye los valores de hipoxia tumoral.

Se ha comprobado además en una investigación que, “la terapia con ozono provoca la muerte celular apoptótica en las células tumorales de mama”^{24,25}.

En este orden de ideas, Gavilán expone: “En el Instituto de Hematología de los 14164 pacientes atendidos en el 2019, el 27,28 % acudieron por afecciones malignas y el 29,27 % por enfermedades inmunológicas. Consideramos que el empleo de la ozonoterapia por la vía rectal y por autohemoterapia contribuirá a impactar positivamente en el bienestar biopsicosocial de los pacientes, así como en los indicadores y estándares hospitalarios”²⁶.

Son evidentes las “contribuciones del tratamiento con ozono en el control del dolor, las infecciones, la inflamación y la cicatrización de heridas, así como en el aumento de la calidad de vida”^{27,28}.

Alvarado^{28,29}, considera que las reacciones favorables en el sistema inmunológico de

eritrocitos y leucocitos, y el proceso del estrés oxidativo crónico son efectos de la O3T, la cual crea un ambiente adverso para las células cancerosas.

Entre estos estudios, se suman los realizados por el instituto murciano de ozonoterapia y medicina regenerativa³⁰, el cual comprobó: tolerancia a la quimioterapia y disminución o desaparición de sus efectos secundarios.

Para el cáncer se aplica por la vía sistémica, activando el sistema inmunológico, y potenciando la acción de la QTM y RT.

A continuación, en la Tabla 4 se presentan los antecedentes de este estudio.

Tabla 4. Antecedentes de la investigación

Autor(es) /año	Resultados
Alonso Díaz et al, 2018 ^[18]	O3T como una terapia adyuvante en oncología está respaldado
Clavo et al, 2021 ^[16]	Paciente con dolor pélvico crónico por CA, disminuyó significativamente tras tres meses de O3T
Ferguson, 2023 ^[15]	Solución salina ozonizada y auto hemoterapia menor, como terapia complementaria, combinada con radioterapia. Quince meses después el paciente no mostró efectos secundarios
Jaramillo et al, 2024 ^[17]	La IPO3 mejoró cuadro sintomático y morfológico de paciente con cervicitis

Fuente: elaboración propia.

De lo planteado, se generó la siguiente interrogante: ¿el IPO3 brindará al paciente con osteosarcoma convencional de alto grado, fase IV, post- QTM y protésico, mejora en su CVRS?; en atención a ello se formularon el Objetivo General: valorar el efecto del IPO3 en la CVRS de paciente con osteosarcoma convencional de alto grado, fase IV, post- QTM y protésico. Y los Objetivos Específicos: (1) diseñar protocolos anestésicos y de IPO3 para el paciente sujeto de estudio; (2) comparar los resultados longitudinalmente; y (3) valorar el efecto del IPO3 en la CVRS de paciente con osteosarcoma convencional de alto grado, fase IV, post- QTM y protésico.

De acuerdo con el cuadro clínico del paciente y los resultados de investigaciones conexas a este estudio, se diseñó la hipótesis y las variables (Tabla 5).

Tabla 5. Hipótesis y variables

Hipótesis	Variable	Dimensión	Indicador
La CVRS en paciente con osteosarcoma convencional de alto grado, fase IV, post- QTM y protésico mejorará con I PO3.	Independiente (VI): IPO3	Evolución clínica	Función y síntomas.
	Dependiente (VD): CVRS	Área de funcionamiento	Físico, emocional, cognitiva, social y capacidad para realizar actividades cotidianas.
		Área de síntomas	Fatiga, dolor, náuseas y vómitos, disnea, insomnio, anorexia, estreñimiento, diarrea e impacto económico.

METODOLOGÍA

Se utilizaron bases de datos como Redalyc, ProQuest, LILACS, Scopus, PubMed, SJR, Cochrane y Scielo, aplicando estrategias de búsqueda con operadores booleanos. Esta investigación es: (1) un estudio de caso longitudinal de tipo cuali-cuantitativa; (2) métodos de triangulación de datos, análisis de causa-efecto, observación directa; (3) instrumentos: escala del dolor EVA y cuestionario QLQ-C30 de la EORTC (versión 3.0). Para su selección del paciente se consideraron

los siguientes criterios. De inclusión: a) paciente osteosarcoma convencional de alto grado, fase IV; b) consentimiento informado, y c) exámenes imagenológicos de lesión tumoral y protésica. De exclusión: a) alergia al ozono; b) protocolo incompleto de tratamiento; c) no aplicación de los instrumentos; d) ausencia de radiografía de lesión; y e) paciente con favismo, hipertiroidismo no controlado, la trombocitopenia, la inestabilidad cardiovascular severa y los estados convulsivos.

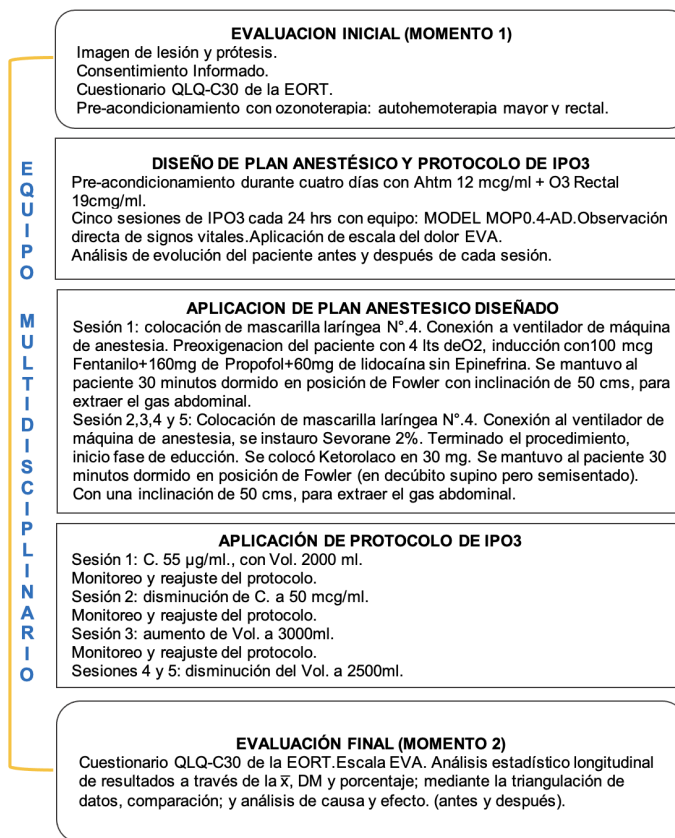


Figura 1. Algoritmo del tratamiento de IPO3

En cuanto al protocolo del IPO3, se realizó un pre- acondicionamiento durante cuatro sesiones: una diaria, con AHTM + sesiones de O3 rectal. El equipo de Ozono Médico utilizado fue: (MODEL MOP0.4-AD).

RESULTADOS

Descripción del caso

Paciente masculino de 15 años, con evolución de osteosarcoma convencional de alto grado en tibia derecha (20-05-2021). Lesión expansiva multiloculada metafisiaria tibial proximal derecha con extensión posterior y disrupción del periostio para extensión extraósea y compromiso principalmente de músculo poplíteo y del margen más craneal del músculo flexor largo de los dedos en la inserción tibial.

Inserción distal del ligamento colateral medial, que mide 89.1 X 71.2 X 62.8 MM, invade parcialmente la cápsula posterior de la esquina posteromedial de la rodilla. Recibió QTM desde el 25-05-2021 al 05-04-2022, con protocolo de HDMTX: Cisplatino, Ifosfamida, y Metrotexate (en altas dosis), en 38 sesiones. Cirugía de control local: exeresis tumoral de tibia derecha y artroplastia de rodilla derecha. 14-09-2021). Arresto epifisiario de fémur y tibia izquierda medial y lateral (2-02-2023). Osteosarcoma convencional de alto grado femoral izquierdo. Diagnóstico Clínico: osteosarcoma fase IV post quimioterapia y protésico. Desahuciado con la alternativa de QT vía oral. A continuación, se presenta lesión tumoral y artroplastia del paciente (Figura 2).



Figura 2. Osteosarcoma Convencional de Alto Grado en tibia derecha.
Artroplastia de rodilla derecha.

El monitoreo y ajustes del protocolo de aplicación del IPO3 y plan anestésico, permitió minimizar el dolor por distensibilidad abdominal de 5 escala EVA en la 1era. sesión, a 1 escala EVA en la 5ta. Sesión.

Se obtuvo mejora en la salud del paciente durante el tratamiento del IPO3.

La comparación longitudinal comprobó la hipótesis planteada:

Momento 1 (una semana después de la QMT y antes del IPO3)

Área de funcionamiento (Figura 3): una \bar{x} =4, y DM= de 3.

Área de síntomas (Figura 4): una \bar{x} =4, y DM= 3,85.

Estado de salud global: 12.5%

Momento 2 (una semana después del IPO3)

Área de funcionamiento (Figura 3): una \bar{x} =0,95 y DM= 0,7.

Área de síntomas (Figura 4): una \bar{x} =1,07, y DM= 0,2.

Estado de salud global: 87.5%

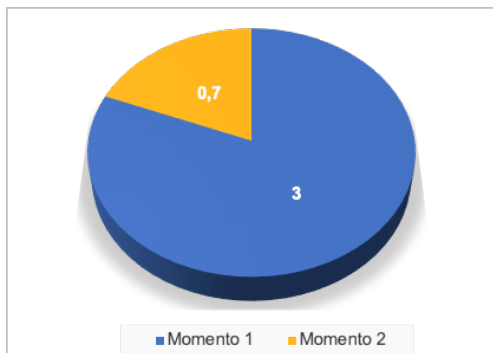


Figura 3. Desviación media del área de funcionamiento de los momentos 1 y 2

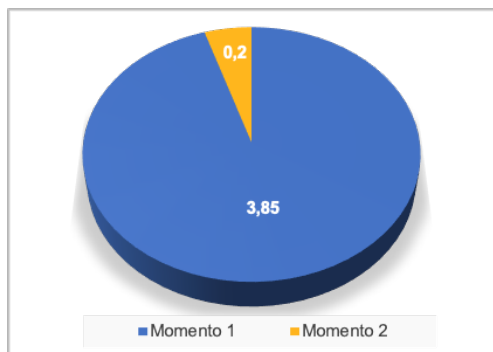


Figura 4. Desviación media del área de síntomas de los momentos 1 y 2.

DISCUSIÓN

En base a los resultados obtenidos en este estudio, se comprobó la validez de la hipótesis

planteada, (Tabla 6), permitiendo formular los siguientes enunciados:

1. La Figura 3, sobre la DM del funcionamiento en el momento 1, considerando que su \bar{x} es de 4, expresó que todos los indicadores de esta área, tienen un alto porcentaje en los valores métricos del cuestionario utilizado, por cuanto el grado de dificultad e impedimento es muy alto; ahora bien, comparado con la DM del momento 2, cuya \bar{x} es 0.95, se determinó que el porcentaje es muy bajo para todos los indicadores, representando esto la ausencia de dificultad e impedimento.
2. Según la Figura 4, se observó que la DM de los síntomas en el momento 1, en base a una \bar{x} de 4, es alta, denotando una elevada afectación sintomatológica, por el contrario, en el momento 2, con una \bar{x} de 1,07, se refleja un grado de afectación muy bajo.
3. Se demostró que la OT3 es eficaz para el tratamiento de osteosarcoma post QT, aportando bienestar sintomático, físico-emocional, e independencia motriz del paciente.
4. La mejora en la salud global del paciente en el momento 1, fue proporcionalmente seis veces mayor en el momento 2.

Tabla 6. Comparación de áreas de funcionalidad y síntomas en momentos 1 y 2.

Dimensión	Área de funcionamiento y síntomas	
	Momento 1	Momento 2
Funcionamiento	Total dificultad e impedimento para el desarrollo de funciones físicas, emocionales, cognitiva, social y capacidad para realizar actividades cotidianas, amerito de bastante ayuda de otras personas.	Ninguna dificultad e impedimento para el desarrollo de funciones físicas, emocionales, cognitiva, social y capacidad para realizar actividades cotidianas, por lo cual no amerita ayuda de otras personas.
Síntomas	Total fatiga, dolor, náuseas y vómitos, disnea, insomnio, anorexia, estreñimiento, diarrea e impacto económico.	Ninguna fatiga, dolor, náuseas y vómitos, disnea, insomnio, anorexia, estreñimiento y diarrea.
Estado global de salud		
	12,5% de funcionamiento.	87,5% de funcionamiento.

Fuente: elaboración propia.

La evaluación comparativa reveló un incremento significativo en la salud global del paciente, con un aumento proporcional de seis veces entre el momento inicial y el momento final del estudio.

CONCLUSIONES

Se evidenció una relación causa-efecto

entre la variable independiente (IPO3), y la variable dependiente (CVRS), demostrándose que, el IPO3 es eficaz como tratamiento complementario en osteosarcoma convencional de alto grado, fase IV, post QMT y protésico. Los hallazgos demuestran la eficacia del IPO3 como tratamiento complementario, con mejoras

estadísticamente relevantes en tres dimensiones cruciales: funcionamiento físico, sintomatología y estado global de salud. Estas mejoras se tradujeron en una optimización integral de la CVRS del paciente. No obstante, se requieren investigaciones adicionales que amplíen y corroboren estos resultados preliminares, con el objetivo de desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas para pacientes oncológicos.

REFERENCIAS

- Ramírez C, Malo L, Martínez S, Montánchez T., Torracchi C, y González L. (2020). Origen, evolución e investigaciones sobre la Calidad de Vida: Revisión Sistemática. *Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y Terapéutica*. 2020;39(8): 954-962. doi: 10.5281/zenodo.4543649
- Suárez C, Hurtad H, Chicang R, Rosero A. Calidad de vida: el camino de la objetividad a la subjetividad en población general y grupos como: niños y jóvenes, personas con discapacidad y adultos mayores. *Rev. Med Vozandes*. 2022; 33(1):61-70
- Páez G, López GM., Moren D'AM. Alcance de la calidad de vida en atención médica. *Persona y Bioética*. 2020;24(1):14-27, 2020
- Lopera V. Calidad de vida relacionada con la salud: exclusión de la subjetividad. *Rev. Salud Colectiva*. 2020;25(2). doi: 10.1590/141381232020252.16382017.
- Oliveira R, Alcántara N, Naome O, Cristine P, Lima B, Bittencourt G, Puchalsk K. Calidad de Vida Relacionada con la Salud y Satisfacción con el Tratamiento Hospitalario en Adultos con Cáncer: Estudio Observacional. *Rev. Brasileira de Cancerología*. 2023;69(1):e-203554. doi: 10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3554.
- Puente J, De Velasco G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? Sociedad Española de Oncología Médica. 16 dic. 2019. <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>.
- Organización para la Salud [OPS] y Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2024). Crece la carga mundial de cáncer en medio de una creciente necesidad de servicios. 1 de feb. de 2024, Lyon (Francia); Ginebra (Suiza). <https://www.paho.org/es/eventos/dia-mundial-salud-2024-se-celebra-7-abril>.
- Sociedad de Lucha contra el Cáncer [SOLCA]. Núcleo Quito (2024). Boletín. feb-5-2024. Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y Terapéutica, Venezuela.
- Alexiev B. (2024). Tumores Óseos. Clasificación de la OMS. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/boneWHOclass.html>.
- Guarnizo B, Tobón A, Gaviria G, Lloreda A, Mora C, y Jiménez C. Osteosarcoma, desde una mirada actualizada por ortopedia y radiología. *Rev. Cient. Educational Medical Journal*. 2021; 3(1):95-103
- Hernández C, y Gómez L. (2021). Osteosarcoma: generalidades, diagnóstico y tratamiento. *Revista Ciencia y Salud*. 2021;5(2):24-31. doi: 10.34192/cienciaysalud.v5i2.220
- Marquina G. Sarcomas Óseos. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2023. España. Disponible en: <https://seom.org/170-Informaci%C3%B3n%20a%20P%C3%BAbl%20Patolog%C3%ADas/sarcomas-oseos>.
- Madrigal C, y Rivera S. Osteosarcoma: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev. Médica Sinergia*. 2023; 2023;8(6):e1062. doi: 10.31434/rms.v8i6.1062
- American Cancer Society. Cáncer de hueso. 2023. Disponible en <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-hueso/acerca/estadisticas-clave.html>
- Fergusson J. Un estudio de caso neozelandés: el uso de la ozonoterapia como tratamiento complementario de apoyo a la radioterapia en el cáncer de próstata. Informe de un caso. *AEPROMO*. 2023;13. <https://>

- ozonetherapyglobaljournal.es/un-estudio-de-caso-neozelandes-el-uso-de-la-ozonoterapia-como-tratamiento-complementario-de-apoyo-a-la-radioterapia-en-el-cancer-de-prostata-informe-de-un-caso/
16. Clavo R, Gutiérrez D, Gerardo S, López L, Rovira G, Martínez S, González E, Ignacio J, Perera C, Blanco J, y Rodríguez E. La ozonoterapia como adyuvante para el tratamiento del cáncer: ¿se justifica más investigación? *Rev. CINALGIA*. 2021. doi: 10.1155/2018/7931849
 17. Jaramillo P, Morales D y González G. Efectos de la Ozonoterapia Intraperitoneal en Cervicitis asociada al Virus del Papiloma Humano. *Revista Universidad de Guayaquil*. 2024;138(1):1-12. doi: 10.53591/rug.v138i1.2353
 18. Alonso Díaz T., Reyes Reyes E., Cuétara Lugo E. Ozonoterapia y cáncer: mito o realidad. *Rev. Cuban de Med*. 2023;62(1)
 19. Fernández-Cuadros M, Pérez-Moro O, Albaladejo-Florín, M. y Álava-Rabasa, S. (2020). El ozono intraarticular 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;27(2):78-88. doi: 10.20986/resed.2020.3775/2019.
 20. Peñaranda I, y Miró B. ¿Es la ozonoterapia una terapia adyuvante eficaz en el paciente oncológico? Universitat de les Illes Balears. Tesis de grado. 2019. <https://dspace.uib.es/xmlui/handle/11201/150463?show=full>.
 21. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Medical Gas Research*. 2011;1(1):1-18
 22. Viebahn-Hänsler R y León-Fernández. Medical ozone Publisher. 2021. p.180. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8346137/>.
 23. Bañuelos A. Cáncer y Ozono. Revisión bibliográfica. *Ozone Therapy Global Journal*. 2023;13(1):153-173
 24. Yildirim M, Erkisi S, Yilmaz H, Ünsal N, İnaç E, Yildiray R, Koçak P. Efecto apoptótico de la ozonoterapia sobre la actividad mitocondrial de la línea celular de cáncer de mama altamente metastásico MDA-MB-231 utilizando métodos in vitro. *J Interv Med*. 2022;5(2):64-71. doi: 10.1016/j.jimed.2022.03.004
 25. American Cancer Society. Cáncer de hueso. 2023. <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-hueso/acerca/estadisticas-clave.html>
 26. Gavilán T. Potencialidades terapéuticas de la ozonoterapia en el Instituto de Hematología e Inmunología. *Rev. Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2022;38(1).
 27. Gadelha M, Serra, Baeza J, Mendes C, Moura M, Bertol C, y Anzolin A. El papel del tratamiento con ozono como medicina integrativa: un mapa de evidencias y carencias. *Frente de Salud Pública*. 2022; 10:1112296. doi: 10.3389/fpubh.2022.1112296.
 28. Alvarado F, Borroto V, y Lima M. (s.f.) Ozonoterapia en el tratamiento complementario del cáncer. Revisión temática para Revista Electrónica AEPROMO. Disponible en: <https://aepromo.org/diplomatura/wp-content/uploads/2017/08/Froylan-Alvarado.-LA-OZONOTERAPIA-EN-EL-TRATAMIENTO-COMPLEMENTARIO-DEL-CANCER..pdf>
 29. Arévalo L. Actualización en ozonoterapia y su aplicación sanitaria Universidad de Valladolid. Trabajo de fin de grado. 2020. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/41904/TFG-H1870.pdf>.
 30. Instituto murciano de ozonoterapia y medicina regenerativa. (s.f.). Ozonoterapia en el tratamiento del cáncer. Disponible en: <http://murciaozono.com/pf/oncologia/>