

# OZONO, CONTAMINACIÓN AMBIENTAL Y LA MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS

## OZONE, ENVIRONMENTAL POLLUTION AND THE EVIDENCE-BASED MEDICINE

A. GONZÁLEZ-ARIAS<sup>a†</sup> Y F.A. HORTA-RANGEL<sup>b</sup>

a) Universidad de La Habana, Cuba; arnaldo@fisica.uh.cu<sup>†</sup>

b) Universidad de Guanajuato, México

† autor para la correspondencia

Received 1/11/2016; Accepted 1/12/2016

Se describen las principales características del ozono. Su rol protector en la estratosfera; como agente contaminante en la troposfera e ingrediente esencial en terapias no demostradas. Se detallan los siguientes temas: el ozono en la estratosfera y la troposfera; como contaminante ambiental; obtención, almacenaje, medición y capacidad desinfectante; la Medicina Basada en la Evidencias (MBE) y las terapias con ozono; el ozono en México y Cuba. El ozono estratosférico protege la vida vegetal y animal de la radiación solar ultravioleta, mientras que el troposférico es un activo contaminante que daña la salud. A pesar de la gran cantidad de publicaciones sobre el tema, y según los criterios actuales sobre los ensayos clínicos y la MBE, no existen pruebas reconocidas por la comunidad científica mundial, ni fundamentos teóricos válidos, que sancionen la eficacia del ozono como medicamento.

The main features of ozone are reviewed. Its protecting role in the stratosphere, as a polluting agent in the troposphere and essential ingredient in unproven therapies. The following elements are discussed in detail: ozone in the stratosphere and troposphere; as a polluting agent; synthesis, storage, measurement and disinfectant capacity; Evidence-Based Medicine (MBE) and ozone therapies; ozone in Mexico and Cuba. Stratospheric ozone protects animal and vegetal life from ultraviolet solar radiation, while the tropospheric is an active pollutant, harmful to health. In spite of the bulky amount of papers published on the subject, and in agreement with present criteria on clinical trials and the MBE, there are no proofs recognized by the scientific community, nor valid theoretical basis, endorsing the efficacy of ozone as a drug.

PACS: Ozone layer global change, 92.70.cp; Air pollution, 82.33.Tb; Environmental pollution, 92.60.Sz; Instruments for environmental pollution, 07.88.+y; Other topics in biological and medical physics, 87.90.+y

### I. EL OZONO EN LA ESTRATOSFERA Y LA TROPOSFERA

El ozono es un compuesto inorgánico, gaseoso a temperatura ambiente, compuesto por tres átomos de oxígeno ( $O_3$ ). Se forma a partir de la recombinación de las moléculas del oxígeno atmosférico ( $O_2$ ) bajo la acción de la luz solar. Su olor recuerda al del cloro y existen personas con la capacidad de detectarlo en concentraciones tan pequeñas como de  $0.01 \mu\text{mol/mol}$  ( $1 \text{ mol} = 6.023 \times 10^{23}$  partículas). Sin embargo, el olor no es un índice confiable de su concentración atmosférica, a causa de la fatiga olfatoria que se desarrolla rápidamente. En lo que sigue se muestran resultados de una revisión bibliográfica que, además del tema que titula esta sección, incluye: Sección II. El ozono como contaminante del medio ambiente; Sección III. Obtención, almacenaje, medición y capacidad desinfectante del ozono; Sección IV. La medicina basada en la evidencia y las terapias con ozono y Sección V. El ozono en México y Cuba.

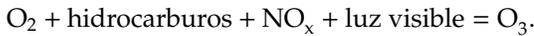
*Ozono estratosférico.* El ozono estratosférico que se encuentra en la capa de ozono, a unos 20-30 km de altura y concentración de 2 a 8 partes por millón, se forma por la absorción de la radiación solar con longitud de onda  $\lambda$  entre 200-240 nm, en un proceso de varias etapas que se puede representar como:



El intervalo de longitudes de onda absorbidas pertenece a la región ultravioleta (UV) de alta energía, dañina a las personas y las plantas. La reacción inversa también tiene lugar, pues la radiación UV menos energética con  $\lambda$  hasta los 280 nanómetros, es capaz de disgregar las moléculas de ozono convirtiéndolo en el oxígeno original. Esa radiación, también perjudicial a los organismos vivos, es igualmente absorbida durante el proceso. Se crea así un equilibrio beneficioso para las personas, donde se crea y destruye ozono continuamente a la vez que se absorbe la radiación UV perjudicial antes que llegue a tierra [1]. En años recientes, el fino equilibrio entre la formación y descomposición del ozono estratosférico fue roto por la presencia de contaminantes, mayormente por los fluoruros de carbono empleados en la refrigeración, con una amenaza directa para la salud humana. Los convenios internacionales para evitar la proliferación de este mal han logrado limitar y hasta cierto punto comenzar a revertir el proceso [2]. La concentración del ozono en la estratosfera se mide con espectrofotómetros que pueden determinar su concentración desde la superficie terrestre. El primero de ellos fue diseñado por G.M.B. Dobson en 1920 [3].

*Ozono troposférico.* La formación de ozono ocurre de otra forma en la troposfera, cercana a la superficie terrestre. Aquí el ozono se genera bajo la acción de la luz solar visible, correspondiente a una región con mayores longitudes de onda y menor energía que las anteriores, pero capaz de activar la reacción del oxígeno del aire con los hidrocarburos

y óxidos de nitrógeno que provienen de la quema de combustibles. El proceso total se puede expresar como:



También son fuentes de ozono ambiental los talleres de soldadura por arco eléctrico, otras áreas donde se use ozono como desinfectante, cualquier fuente de radiación UV, faxes, impresoras láser y fotocopiadoras. Las impresoras y fotocopiadoras modernas vienen equipadas con filtros de ozono, que deben cambiarse regularmente. Como las chispas eléctricas también son capaces de generar ozono a partir de oxígeno, se estima que los rayos producen anualmente en la troposfera una cantidad equivalente al 10% del ozono de la capa estratosférica.

## II. EL OZONO COMO CONTAMINANTE DEL MEDIO AMBIENTE

El  $\text{O}_3$  es un oxidante mucho más potente que el  $\text{O}_2$ , y tiene la propiedad de atacar y disgregar los enlaces de carbono de muchos compuestos orgánicos, incluyendo los tejidos vegetales y animales.

Puede irritar las vías respiratorias causando tos, ardencia, resuello, falta de aire, agravar el asma y otras dolencias pulmonares; es una parte importante en el "smog" urbano. Su efecto es mayor en días calientes y soleados, donde puede alcanzar niveles dañinos. Es transportado a grandes distancias por el viento y, por esta razón, incluso las áreas rurales pueden experimentar grandes niveles de ozono provenientes de las ciudades. En Europa, el valor de referencia para la concentración peligrosa de ozono en exteriores es de 90 nmol/mol ( $180 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) [4].

Tabla 1. Efectos del ozono sobre las personas (tomada de la referencia [4].  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3 \approx 0.5 \text{ nmol}/\text{mol}$ ).

Concentración $\mu\text{g}/\text{kg}$	Efectos
30	Perceptible al olfato, con rápida habituación
70	Irritaciones en la conjuntiva ocular
100	Probable dolor de cabeza
160	Reducción de la resistencia a pulmonares bacterianas (determinado en animales)
160-200	Disfunción pulmonar, principalmente cuando se hacen ejercicios
200	Aumenta la cantidad de leucocitos. Se inactiva el sistema de inmunidad
240-300	Mayor frecuencia de ataques de asma
240-700	Reducción de la fuerza física
400	Tos, dolor torácico.
	Tras 4 horas de exposición aparecen cambios hormonales y enzimáticos
800	Reacción inflamatoria de los tejidos
1000	Tras 6-10 horas de exposición aparecen daños en los cromosomas humanos

Son más sensibles al ozono las personas con problemas pulmonares, los adultos mayores, las personas activas fuera de las viviendas, los trabajadores al aire libre y los niños. Estos últimos son particularmente sensibles, porque sus pulmones

aún se están desarrollando y presentan mayor probabilidad que los adultos a realizar actividades al aire libre. También son más propensos que éstos a padecer asma [5,6].

La exposición a concentraciones tan pequeñas como 60 nmol/mol es capaz de dañar los tejidos del sistema respiratorio y los tejidos vegetales. En personas susceptibles cantidades más pequeñas (40 nmol/mol) pueden ocasionar dolor en el pecho, tos, falta de aire e irritaciones de la garganta [7, 8]. También puede empeorar las dolencias crónicas respiratorias como el asma y comprometer la habilidad del organismo para luchar con las infecciones en el aparato respiratorio (ver Tabla 1).

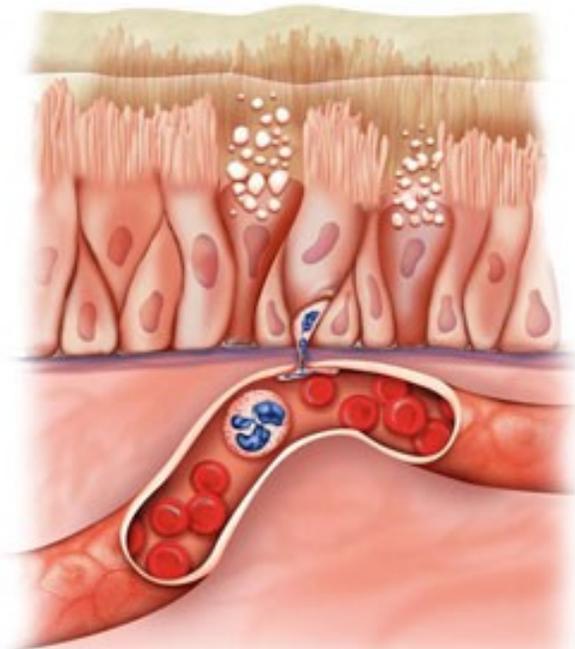


Figura 1. Junto a la congestión de las vías respiratorias a causa del ozono, aparece un flujo de glóbulos blancos, se incrementa la formación de mucosidad y la acumulación y retención de fluidos. Esto causa la muerte y efusión de células en las vías respiratorias. El proceso es comparable a la inflamación de la piel causada por las quemaduras solares. (Tomada de la ref. [5]).

Cuando la inhalación es breve, la desaparición de los efectos nocivos suele ocurrir en corto tiempo. Hay menos certidumbre sobre la persistencia de los efectos de la inhalación prolongada o la exposición a niveles altos. El ozono ambiental puede disminuir la función de los pulmones e inflamar la envoltura pulmonar. La exposición repetida puede dañar de forma permanente el tejido pulmonar (Figura 1) [9-11].

Un estudio realizado en EE.UU. con 450 000 personas con un seguimiento de 18 años, dio por resultado que en las ciudades donde existen grandes concentraciones de ozono el incremento de muerte por alguna enfermedad pulmonar se eleva en un 30% [12,13]. En muchos países la concentración del ozono atmosférico se mide regularmente junto a la de otros gases capaces de originarlo, en los lugares donde su formación es más propensa, y se procuran avisos a la

población (figura 2) [14].

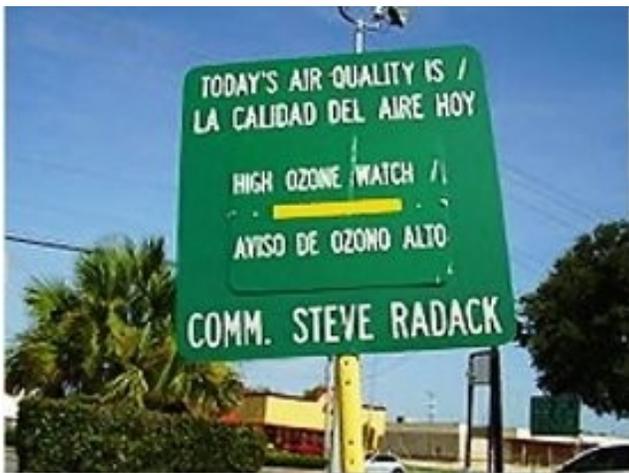


Figura 2. Aviso en sobre la situación local del ozono ambiental (Houston, Texas). Tomada de la ref. [1].



Figura 3. Los puntos indican los lugares donde radican centros de control de la Red Valenciana de Vigilancia y Control de la Contaminación Atmosférica, en España, 51 en total. Tomada de la ref. [15].

Como el ozono se crea y se descompone continuamente en la atmósfera, su concentración puede variar rápidamente, por lo que es usual registrar los datos en breves intervalos de tiempo. Por ejemplo, en Valencia (España), los datos actualizados cada hora son de acceso público a través de internet, en el sitio [www.cma.gva.es/atmosfera](http://www.cma.gva.es/atmosfera). La figura 3 muestra la red de detección de contaminantes atmosféricos que existe en la Comunidad Valenciana [15].

### III. OBTENCIÓN, ALMACENAJE, MEDICIÓN Y CAPACIDAD DESINFECTANTE DEL OZONO

#### III.1. Obtención en el laboratorio

Existen diversos métodos para obtener el ozono en el laboratorio, entre ellos mediante tubos de descarga en corona, por la acción de la luz ultravioleta o a partir del agua en una celda electroquímica. La descarga en corona origina residuos contaminantes con el nitrógeno, mientras que la luz es muy poco eficiente. Por eso la celda es preferible en la mayoría de las aplicaciones, pues proporciona una mezcla de oxígeno y ozono hasta un valor máximo de 20-30 % de  $O_3$ .

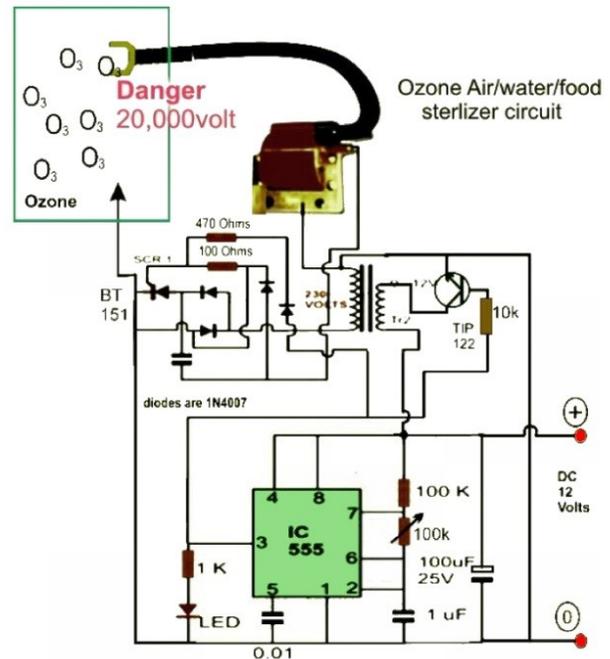


Figura 4. Circuito para celda electroquímica de ozono. Tomada de <https://electronicpowersupply.blogspot.com/2014/04/ozone-air-water-sterilizer-circuit.html>.

La proporción óptima necesita de altos valores de voltaje, y puede variar notablemente en dependencia de la densidad de corriente en la celda, las impurezas presentes en el agua, y de la forma, tamaño y materiales de los electrodos [16]. En la Figura 4 se muestra un circuito típico para generar  $O_3$ . El voltaje aplicado es de unos 20 000 volt.

Almacenamiento. Aunque hay estimados teóricos de que los vestigios de ozono pueden perdurar en la atmósfera hasta 22 días [17], los resultados experimentales muestran su descomposición espontánea a  $O_2$  con un tiempo de vida medio de 1/2 hora, a 25°C. Quiere decir que cada 1/2 hora la concentración de ozono se reduce a la mitad, lo que significa una reducción aproximada de su concentración en  $(1/2)^{48}$  veces al cabo de un día (una fracción con 15 ceros después del punto). Si hay humedad presente, el tiempo de vida medio disminuye notablemente; por ej., disuelto en agua a 25°C su tiempo de vida medio se reduce a 1/4 de hora [18, 19].

De aquí que el ozono no se puede almacenar y transportar como cualquier otro gas industrial; una vez generado,

su concentración se reducirá a valores irrisorios en unas pocas horas. Cualquier producto que se promueva como “ozonizado” en tiendas o farmacias (sea un jabón, un aceite, una pomada o cualquiera otro) es un engaño al consumidor, porque cuando el producto llegue al mercado minorista no quedarán en él ni trazas del ozono original sino, en todo caso, sólo los productos de su reacción con los demás ingredientes.

### III.2. Medición de la concentración de ozono

Los métodos de medición en la tropósfera incluyen la absorción ultravioleta, la espectroscopia óptica diferencial de absorción, la quimioluminiscencia, el LIDAR (del inglés Light Detection and Ranging) y diversos métodos químicos de valoración como el tubo colorimétrico [20,21]. Uno de estos instrumentos comerciales, usado para medir la concentración en lugares de trabajo, se basa en el azul índigo (indigotina), que en presencia de ozono se oxida a isatina ( $C_8H_5NO_2$ ) de color blanco. El aire se aspira mediante un émbolo hasta una cápsula desechable y que posee rangos calibrados de coloración (Figura 5).



Figura 5. Medición local del ozono ambiental. Tubos detectores de ozono Dräger y bomba de aspiración manual Accuro. Tomada de la ref. [4].

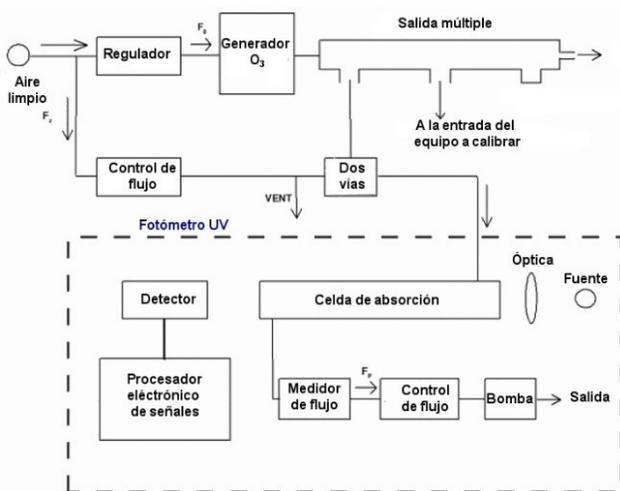


Figura 6. Sistema típico de calibración UV fotométrica de la concentración de ozono. Mide la transmitancia a los 254 nm con una incertidumbre de 3% y controles de presión y temperatura (traducido de [23]).

El patrón estándar de comparación se basa en el Fotómetro

Patrón de Referencia del National Institute of Standards and Technology NIST, avalado por el Buró Internacional de Pesos y Medidas [22]. Se usa para calibrar patrones secundarios, que a su vez se emplean para ajustar los sistemas de medición de numerosas redes de monitoreo del ozono ambiental en todo el mundo. En la Figura 6 se muestra uno de varios posibles esquemas de un sistema típico de calibración fotométrica UV de la concentración de ozono [23]. Otros sistemas para la medición automática mediante quimioluminiscencia aparecen en la misma referencia.

*Capacidad desinfectante.* Producido en el lugar se usa como agente limpiador, desinfectante y desodorizante en un sin-número de aplicaciones, (alimentos, agua, ropa, instrumentos, piscinas y muchas más), [1]. También en hospitales para descontaminar salones de operaciones: después de la desinfección usual, el salón se hermetiza y se llena de ozono para neutralizar las bacterias remanentes [24].

## IV. LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA Y LAS TERAPIAS CON OZONO

A partir de los años 80 del siglo pasado se generalizó mundialmente el concepto de la “Medicina Basada en la Evidencia” MBE (del inglés Evidence-Based Medicine), que consideraba insuficiente el razonamiento fisiopatológico tradicional hasta el momento para tomar decisiones clínicas. Como pioneros en el desarrollo de la MBE se reconocen los trabajos publicados de Archie Cochrane, John Wennenberg, Iván Ilich y Thomas McKeown a partir de los años 70 [25]. Los puntos a considerar por la MBE son:

- La búsqueda y hallazgo de la literatura biomédica original y relevante, su lectura crítica y correcta interpretación para establecer su nivel real de evidencia.
- La experiencia clínica y el conocimiento sistemático del contexto de esa experiencia.
- Las preferencias del paciente.

La colaboración Cochrane es una organización sin ánimo de lucro. La integran alrededor de 11 500 investigadores de unos 90 países que aplican un proceso de revisión sistemático y riguroso de las publicaciones sobre la salud. Los resultados se publican regularmente en la Cochrane Library [26,27].

Algunos consideran que junto al Código de Núremberg [28] y la Declaración de Helsinki [29], el concepto de MBE sentó las bases para una verdadera revolución social en el campo de la medicina del siglo pasado.

En lo referente al ozono aún no aparecen resultados Cochrane favorables. Por el contrario, resultados negativos sí aparecen en diversos lugares. En 2005 un Comité de Expertos del Ministerio de Salud de Malasia llegó a la conclusión de que no existía evidencia para recomendar las terapias de ozono como tratamiento alternativo en ninguno de los padecimientos analizados (sida, isquemias, oftalmología, otorrinolaringología, ginecología y obstetricia, ortopedia, cáncer y dermatología) [30].

En los EE.UU., el código de regulación federal de fecha Abril 1 de 2016, en su acápite (a) dice lo siguiente: "El ozono es un gas tóxico sin aplicaciones médicas conocidas; específicas, coadyuvantes o preventivas" (sic) [31]. En los siguientes acápites el código proporciona detalles sobre sus efectos dañinos y considera fraudulentos los generadores de ozono si se usan en hospitales u otros lugares ocupados por enfermos. Otra referencia afirma que no existe evidencia creíble, revisada por pares, que apoye al ozono como un tipo de terapia médica [32].

No obstante, abundan quienes aplican las terapias de ozono atribuyendo a este gas toda clase de efectos benéficos, pero sin mencionar los posibles perjuicios que puede ocasionar. Por ejemplo, se aduce que el ozono es capaz de oxigenar los tejidos de forma beneficiosa. Pero un informe crítico publicado en internet en 2001, con 59 referencias de revistas científicas reporta que, cuando el ozono se introduce en la sangre, reacciona con el agua en los glóbulos rojos generando agua oxigenada y también radicales libres bactericidas que causan daño en la membrana celular. Una búsqueda bibliográfica realizada en 1995 en las bases de datos Medline, Health, Aidsline and Cancerlit proporcionó más de 100 artículos, desde 1966 hasta esa fecha, reportando efectos adversos del ozono o de los productos de su reacción, tanto en humanos como en animales experimentales [33].

El informe también concluye que la ingestión, infusión o inyección de peróxido de hidrógeno no puede reoxigenar los tejidos del cuerpo por lo siguiente: el metabolismo de un adulto de 60 kg requiere de 200 a 250 ml de oxígeno por minuto, necesidad que resulta cubierta por la respiración normal [34]. Cada litro de sangre que sale de los pulmones lleva unos 200 ml de oxígeno, de los cuales unos 50 ml son absorbidos cuando pasa a través de los capilares en los tejidos. Se ha estimado que durante una sesión de ozonoterapia convencional la cantidad de oxígeno que proviene de la descomposición del ozono no sobrepasa los 4 ml por hora (unos 0.7 ml por minuto), por lo que la posible contribución a la oxigenación de los tejidos es insignificante al compararse con la del oxígeno que proviene de la respiración [35].

En cuanto a la posibilidad de aplicarlo a las personas como desinfectante, la Agencia de Protección del Medio Ambiente de los EE.UU. (EPA, de sus siglas en inglés), ha expresado que hay "... evidencias de que a concentraciones que no excedan los estándares de salud pública, el ozono no es efectivo en remover... virus, bacterias, hongos u otros contaminantes biológicos". Para que el ozono sea efectivo como germicida, debe estar presente en una concentración mucho mayor que la tolerada con seguridad por personas y animales (ref. [31]).

La EPA también ha emitido advertencias reiteradas acerca de los generadores de ozono comerciales que se venden con el fin de purificar viviendas y oficinas. Un reporte publicado en 2008 advierte sobre la falsedad de un anuncio proclamando que esos dispositivos habían sido aprobados por el gobierno federal de los EE.UU. [36].

Las terapias con ozono no son permitidas en los EE.UU. desde hace mucho. Ya en 1998 un matrimonio que alegaba

beneficios para la salud al comercializar generadores de ozono, sin estudios científicos que los avalaran, resultó condenado a prisión por fraude en un jurado federal de EE.UU. [37]. La Food and Drug Administration FDA mantiene en ese país una vigilancia permanente sobre este tipo de fraudes; una nota de prensa de enero de 2010 reportó la actuación de US. Marshals en la confiscación de 77 generadores de ozono de una empresa de California, tras ser advertida previamente de suspender las ventas de generadores diseñados para aplicaciones médicas [38]. En Canadá también rigen prohibiciones similares para el uso de generadores de ozono, aunque algo menos rigurosas que en los EE.UU. [39,40].

Las principales críticas internacionales sobre las terapias de ozono citan en esencia argumentos similares a los alegados por las agencias norteamericanas: la ausencia de estudios científicos que demuestren las propuestas de sus partidarios [30,31,41].

Otro argumento empleado por los simpatizantes del ozono es que, de alguna manera (no conocida y mucho menos demostrada), el ozono es capaz de estimular el organismo para que proporcione una respuesta curativa al padecimiento que se desea tratar [42]. Este argumento se emplea para tratar de justificar su aplicación a males muy disímiles, y equivale a considerar que el gas es capaz de reconocer lo que no funciona de manera correcta, haciendo que los medios naturales de defensa del organismo sean más eficientes para combatir ese mal específico, sin afectar otros procesos y órganos.

Como nadie ha demostrado la existencia del supuesto mecanismo de acción, es usual que con el fin de validar la propuesta se presente alguna suposición ilusoria como si fuera cierta (algo común en todas las pseudociencias). Las hipótesis abundan, pero teorías válidas no hay, aunque a veces se citan como si fueran ciertas. También abundan los argumentos difusos y las vagas generalizaciones como "mejora la calidad de vida" o "incrementa la respuesta inmune del organismo", sin mayores explicaciones. La revisión detallada de la literatura muestra que es usual que quienes promueven las terapias de ozono consideren válidas referencias que no son científicas; reportan investigaciones que en general no cumplen los requisitos mínimos establecidos para validar los ensayos clínicos al omitir grupos de control que servirían para comparar resultados, como es usual en cualquier ensayo clínico aleatorizado. Tampoco aparecen los datos sobre las concentraciones de ozono aplicadas; a lo más, sólo se habla de volúmenes de mezclas gaseosas de ozono y oxígeno (de proporción desconocida). Sus terapias se aplican indiscriminadamente a cualquier dolencia, desde las caries hasta el cáncer y el sida, dando origen a gran cantidad de artículos supuestamente científicos. Casi nunca se reportan efectos secundarios o contraindicaciones; tampoco hay reportes negativos; siempre son positivos o "promisorios". Google Scholar muestra más de 4000 entradas sobre terapias con ozono desde el 2016 hasta febrero de 2017. En vista de lo anterior, más que citar y rebatir la abundante cantidad de reportes espurios o afirmaciones no demostradas que publican los promotores del ozono, parece oportuno comentar algunos artículos de revisión

sobre el tema, escritos por quienes obviamente favorecen estas terapias.

#### IV.1. Artículos de revisión

En un resumen de Elvis y Etká de 2011, al mencionar la eficacia del ozono para controlar infecciones en las personas junto a sus propiedades anti-inflamatorias citan un artículo de hace más de 100 años, sin mencionar críticas posteriores [43, 44]. El artículo alude al uso de “dosis terapéuticas precisas” sin especificar cuáles son esas dosis ni cómo se miden, lo que es usual en este tipo de reportes. De hecho, en la revisión bibliográfica realizada para escribir este artículo no fue posible encontrar siquiera un reporte que mencionara el método usado para medir la concentración o las dosis de ozono suministradas a los pacientes. Como ocurre con cualquier otro medicamento, la cantidad y concentración aplicadas son parámetros imprescindibles para evaluar la eficacia del tratamiento y determinar los niveles inocuos y nocivos, las posibles recomendaciones, efectos secundarios y contraindicaciones. Ese dato también es indispensable para que otros investigadores puedan reproducir el tratamiento y dar fe de su eficacia (o negarla).

La Figura 1 que aparece en el resumen de Elvis y Etká [25–27], intenta representar los mecanismos de acción del ozono en el organismo. Sin embargo, la referencia [26] se refiere a un sitio WEB titulado *holistic-bodyworker*, obviamente divorciado de la ciencia; en su versión original, el holismo es una corriente filosófica creada por el sudafricano Jan Smuts en la primera mitad del siglo pasado, que a menudo se deforma a lo esotérico [45]. Los otros dos artículos citados son, uno, sobre “consideraciones teóricas” sin nada de experimento; el otro está tomado de un sitio WEB de un usuario particular, no de alguna revista arbitrada o centro de investigación conocido. De aquí que no es posible atribuir veracidad alguna a esa figura, lo que, además, de inmediato pone en duda la confiabilidad científica de los autores y todo el contenido de su artículo de revisión.

Elvis y Etká mencionan algunos ensayos clínicos, pero ni siquiera uno solo terminado que demuestre los beneficios del ozono (sus referencias 30-35). No obstante, más adelante se comentan las “ventajas de la terapia con ozono” (citando sus referencias [36–38, 40]), cuando en realidad sólo uno de esos artículos menciona supuestos beneficios para las personas. Los restantes se refieren a ensayos en animales, daño a los pulmones, hipótesis no demostradas, el efecto sobre virus aislados de SIDA o efectos antibacterianos, pero no en humanos.

Otra referencia que vale la pena citar corresponde a un meta análisis estadístico de Magalhaes et. al., que reporta una búsqueda exhaustiva sobre los efectos del ozono aplicado en la columna vertebral desde 1966 hasta 2011 [46]. Pero también se reconoce en el propio artículo que no existe siquiera un solo reporte donde, a la par de la aplicación del ozono, se tomase en cuenta el efecto de un placebo en un grupo de control. Por tanto, este meta análisis está realizado a partir de datos sesgados o imperfectos y no es capaz de

discernir si la terapia proporcionó un beneficio superior al del placebo o si su aplicación en realidad retardó el proceso natural de mejoría del dolor o de curación de la enfermedad. Dado el carácter altamente agresivo del ozono sobre los tejidos, esta última posibilidad no puede descartarse. A esto habría que añadirle la consabida ignorancia de las dosis aplicadas, -al no especificar concentración, los autores no pueden saber si realmente se aplicó  $O_3$  en cantidades de significancia terapéutica, o sólo  $O_2$ . En realidad, lo único que queda claro de la propia exposición de los autores es que su artículo representa un ejemplo incuestionable del uso incorrecto de las estadísticas para tratar de justificar lo que no tiene justificación.

Algo similar ocurre en otro meta-análisis, también de 2010, donde los autores dan fe de la efectividad del tratamiento del ozono para la hernia lumbar, pero se habla de la aplicación de 1 a 9 ml de mezclas oxígeno/ozono sin mencionar proporciones, sin verificar si fueron las mismas en todos los casos, e incluso de si hay certeza de la existencia de algún ozono en la mezcla inyectada [47]. El artículo afirma que el ozono tiene efectos analgésicos y anti-inflamatorios, lo que nadie ha demostrado, pero no hace alusión a que es un potente irritante de los tejidos, lo que sí ha sido ampliamente comprobado (sección 4).

## V. EL OZONO EN MÉXICO Y CUBA

A pesar de las múltiples críticas internacionales y la prohibición existente en Canadá y EE.UU. de comercializar generadores de ozono para aplicaciones médicas, en países colindantes como México y Cuba las terapias con ozono se aplican generosa e indiscriminadamente.

### V.1. México

En 2013 México era el segundo país de América Latina con mayor número de muertes por contaminación ambiental (15 000 por año, de acuerdo a las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud) [48]. En la actualidad existen en Ciudad México y en estado de México un total de 29 estaciones automáticas de monitoreo, y la calidad del aire se reporta cada hora por el sitio [www.aire.cdmx.gob.mx](http://www.aire.cdmx.gob.mx); el ozono es uno de los contaminantes monitoreados [49, 50].

Sin embargo, a pesar de la sensibilidad que existe en México con el problema ambiental, y con el ozono en particular, la prensa mexicana reseñaba en 2015 los esfuerzos legales de los promotores de la ozonoterapia por legalizarla. Como nota curiosa, la Sociedad Cubana de Ozono-terapia, una entidad foránea en México, también formó parte de la solicitud a la Comisión de Salud del estado mexicano [51]. Según la propia prensa mexicana, Cuba es el único país, después de Rusia, que ha legalizado y regulado la práctica de la ozonoterapia [52].

La búsqueda bibliográfica sobre el monitoreo del ozono ambiental encontró un solo reporte del Grupo Interdisciplinario del Instituto de Meteorología (INSMET) sobre el ozono troposférico de febrero de 2014. Este reporte sólo muestra detalles generales en un grupo de provincias, sin reportar concentraciones locales [53]. En 2016 el diario oficial Granma expresaba que la descontaminación atmosférica es un “asunto de prioridad para Cuba”, y que existe un proyecto del INSMET para monitorear en todo el país las emisiones de gases. Se mencionan los óxidos de carbono, nitrógeno y azufre, pero no el ozono en específico [54].

Al contrario de lo que pudiera pensarse, el Centro de Investigaciones del Ozono, fundado en mayo de 1994, no se dedica a registrar información y estadísticas sobre el ozono estratosférico o los efectos del ozono ambiental en la población, información no accesible en el país. Se dedica a producir generadores de ozono marcas OZOMED, OZONEY y AQOZO, electrolíticos y mediante descarga en corona, para aplicaciones médicas, industriales y usos sociales en el hogar, cafeterías comedores, etc. (Los mismos que se encuentran prohibidos en EE.UU. y Canadá, sección 4). También se dedica a aplicar la ozono-terapia a la población, de forma gratuita, para el tratamiento de muy diversas dolencias [55].

Cuba ha sido por muchos años el país del continente americano donde existe una mayor difusión de las terapias con ozono con apoyo oficial. Un editorial de 2013 en la Revista Cubana de Farmacia declara que “el primer centro de investigación de ozono del mundo fue fundado en Cuba”, sin mayores detalles [56]. La ozonoterapia cubana cuenta incluso con el aparente aval de la Organización Panamericana de la Salud OPS. En la página de Cuba de la OPS aparece un conjunto de terapias no demostradas bajo el título de ‘Medicina Natural y Tradicional’ entre las cuales se encuentra la ozonoterapia (y también la homeopatía y otras no reconocidas por la medicina convencional) [57].

Parece bastante evidente que lo anterior entra en contradicción al menos con una publicación de la OPS, dirigida a la población en general, que describe con bastantes detalles cómo se deben probar los tratamientos [58] y quizás también con la declaración de Helsinki, promovida inicialmente en 1948 por la World Medical Association. Esta asociación contaba en 2013 con 102 sociedades médicas y unos 10 millones de miembros [59].

En la actualidad la WMA desarrolla la campaña “Estar Alertas” (Be Aware) contra los falsos medicamentos y a favor de la información segura a colegas y pacientes. La WMA considera que los falsos medicamentos pueden causar efectos dañinos al paciente, incluyendo la muerte en el peor de los casos, y perjudican los esfuerzos de la salud pública en países presionados por recursos limitados [60].

La revisión de la literatura reveló múltiples reportes nacionales de investigación sobre las terapias con ozono aunque, al parecer, esas investigaciones nunca mantuvieron una estrecha colaboración con las dependencias del

Ministerio de Salud Pública encargadas de orientar y controlar los ensayos clínicos para garantizar su validez y protección del paciente. Lo anterior se infiere de una búsqueda realizada en enero de 2014 en el Registro Cubano de Ensayos Clínicos, que no arrojó una sola inscripción donde se mencione el ozono [61, 62]. El mencionado editorial de la revista de farmacia expresa que los primeros trabajos experimentales con personas se realizaron en 1998, y se refiere a lo que considera “éxitos en el tratamiento de la retinosis pigmentaria, glaucoma, retinopatías y conjuntivitis (...) publicados en Cuba por un grupo de investigadores”, citando la confusa afirmación de que “un agente oxidante como el ozono pueda inducir un efecto antioxidante”, sin dar siquiera indicios del posible mecanismo o las supuestas reacciones redox que tendrían lugar para justificar esa hipótesis [63, 64].

En el sitio WEB INFOMED del Ministerio de Salud Pública se puede encontrar un libro y no menos de 20 artículos publicados sobre el ozono en investigaciones sobre personas, reportando mejorías en muy diversas dolencias [65–83]. La revisión detallada mostró que lo usual y común a todos ellos es que se repitan las características descritas en la sección IV: no hay grupos de control, ni mediciones, ni reporte de las concentraciones aplicadas. Suponiendo que la supuesta eficacia del tratamiento fuera cierta, la falta de información básica impide la reproducibilidad y verificación de esos resultados por parte de otros investigadores. En algunos casos la aplicación del ozono se realizó conjuntamente con otros tratamientos, lo que aumenta aún más la incertidumbre del procedimiento.

A veces aparecen reportes engañosos, como lo es promover aceites u otros productos “ozonizados”, donde el ozono es en realidad uno de los reaccionantes que intervienen en el proceso, y no un producto de la reacción. Esos productos incluyen ozónidos, hydroxihidroperóxidos, peróxido de hidrógeno y aldehídos, según la ref. [60]. Sin embargo, sólo se conocen 4 ozónidos:  $\text{KO}_3$ ,  $\text{CsO}_3$ ,  $\text{NaO}_3$ ,  $\text{LiO}_3$ , inestables y explosivos en estado puro y sin propiedades terapéuticas conocidas [84]. Dado el corto tiempo de vida media del ozono, no es posible que al cabo de unas pocas horas queden siquiera trazas de ozono residual en el supuesto medicamento ozonizado.

La carga sobre el erario público motivada por la aplicación generalizada y gratuita de esta terapia no se puede despreciar, pues a pesar de no existir una demostración válida de su eficacia, su uso se extendió por infinidad de centros asistenciales en todo el país. Sólo en uno de estos centros, en un reporte cubriendo los años de 1993 a 1997, aparece que se atendieron 1960 pacientes por vía rectal, intravenosa o muscular, con un costo estimado de 660 000 pesos [85]. Entrevistas personales con diversos pacientes realizadas por los autores indican que es común que no se cumplan las normas éticas elementales para los ensayos clínicos, donde el consentimiento informado es primordial [86]; quienes aplican la terapia la consideran válida y no advierten al paciente que no es un procedimiento reconocido mundialmente e incluso ha sido declarado sin valor y prohibido en otros países. Algo similar sucede con los

supuestos productos ozonizados, que al parecer surgen de una iniciativa local (ref. [60]).

Resulta imposible compatibilizar las evidencias que se reportan sobre el efecto del ozono ambiental con las pretensiones de los terapeutas del ozono, que reportan beneficios sobre los tejidos al insuflarlo directamente en la piel, los ojos, los oídos, o dentro del organismo: en la columna vertebral, la vagina, el recto... ¡las vías respiratorias! o haciendo burbujear ozono en la sangre extraída para después reinyectarla. Como nunca se reporta algo tan esencial como las cifras de las concentraciones aplicadas a los pacientes, se hace visible la ausencia recurrente de estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos, tal como se puede inferir de diversos artículos de revisión donde esos datos nunca se mencionan.

## VI. CONCLUSIONES

El ozono estratosférico protege la vida vegetal y animal de la dañina radiación ultra-violeta, mientras que el troposférico es un activo contaminante que daña la salud y su emisión se encuentra sujeta a regulaciones en muchos países. Hasta hoy no hay en Cuba reportes locales sistemáticos a la población de la concentración de ozono troposférico u otros contaminantes.

De acuerdo a los procedimientos recomendados por OMS y otras agencias como la colaboración Cochrane o la FDA de los EE.UU., no existen evidencias que validen la eficacia del ozono como un medicamento. Tampoco existe alguna teoría que justifique sus supuestos efectos curativos; todo queda en hipótesis o suposiciones no avaladas por el experimento, difíciles de aceptar cuando se refieren a dolencias tan disímiles.

Una visión que refleja con claridad meridiana las inquietudes clínicas, científicas, académicas, éticas y de protección al paciente de los terapeutas contemporáneos del ozono se obtiene al comparar la definición de fármaco que aparece en las múltiples ediciones del conocido texto de Goodman y Gilman "Bases Farmacológicas de la Terapéutica" con los de una notoria terapeuta contemporánea. Según el texto, un fármaco es "... cualquier sustancia que produce efectos medibles o sensibles en los organismos vivos y que se absorbe, puede transformarse, almacenarse o eliminarse".

Pero para A. Schwartz, ginecóloga y presidenta de la Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia, también presidenta de la International Medical Ozone Federation y directora de una clínica del ozono en Honduras: "... el ozono no es un fármaco y como tal no provoca efectos colaterales" (sic). [87].

## REFERENCES

[1] Ozone, <https://en.wikipedia.org/wiki/Ozone> (2017)

[2] [http://www.tecnazono.com/capa\\_de\\_ozono.htm](http://www.tecnazono.com/capa_de_ozono.htm) (2017)

[3] <https://es.wikipedia.org/wiki/Espectrofot>

[4] S. Oliver, Las mediciones del ozono. Mapfre seguridad No. 77, [www.cma.gva.es/webdoc/documento.ashx?id=113880](http://www.cma.gva.es/webdoc/documento.ashx?id=113880), Primer Trimestre 18 (2000).

[5] U.S. Environmental Protection Agency (US EPA document), [www.epa.gov/ozone-pollution/health-effects-ozone-pollution\\_US\\_EPA.htm](http://www.epa.gov/ozone-pollution/health-effects-ozone-pollution_US_EPA.htm), (2017).

[6] González Arias, revista 'El escéptico' (Esp.) 29, (2009) y revista Elementos, Univ. Autónoma de Puebla 76, 47 (2009).

[7] ML Bell, RD Peng, F Dominici, Environ. Health Perspect. 114, 4 532 (2006), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1440776>.

[8] Directive 2008/50/EC (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32008L0050:en:NOT>). Eur-lex.europa.eu. (2013).

[9] U.S. Environmental Protection Agency (US EPA document). Air Quality Criteria for Ozone and Related Photochemical Oxidants. Research Triangle Park, NC: National Center for Environmental Assessment-RTP Office; report nos. EPA/600/P-93/004aF-cF, 3v. NTIS, Springfield, VA; PB-185582, PB96-185590 and PB96-185608 (1996).

[10] U.S. Environmental Protection Agency (US EPA document). Review of National Ambient Air Quality Standards for Ozone: Assessment of Scientific and Technical Information. OAQPS Staff Paper. Office of Air Quality Planning and Standards. Research Triangle Park. NC. EPA-452/R-96-007 (1996).

[11] U.S. Environmental Protection Agency (US EPA document), [www.epa.gov/iaq/pubs/ozonegen.html](http://www.epa.gov/iaq/pubs/ozonegen.html) (2010).

[12] M.I. Jerrett, R.T. Burnett, C.A. Pope III, I. Kazuhiko, G. Thurston, D. Krewski, Y. Shi, E. Calle and M. Thun, N. Engl. J. Med. 360 11, 1085 (2009).

[13] E. K. Wilson, Chemical & Eng. News 87 11, 9 (2009).

[14] European Environment Agency documents, [www.eea.europa.eu/publications/TOP08-98/page006.html](http://www.eea.europa.eu/publications/TOP08-98/page006.html) (2017).

[15] ¿Cómo se mide la concentración ambiente de ozono? <http://www.cma.gva.es/webdoc/documento.ashx?id=113900> (2017)

[16] L. M. da Silva, M. H. P. Santana, J. F. C. Boodts. Quím. Nova vol.26 no.6 São Paulo Nov./Dec. (2003). <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422003000600017>

[17] Stevenson et al. "Multimodel ensemble simulations of present-day and near-future tropospheric ozone", American Geophysical Union (2006). <http://www.agu.org/pubs/crossref/2006/2005JD006338.shtml>.

[18] Absolute Systems Inc. Absolute Ozone; how to compensate for half-life of ozone in water applications. How to correctly calculate Residual Ozone Concentration for an Ozone Water Treatment Application, © (2011).

[19] J.D. McClurkina, D.E. Maierb, K.E. Ileleji. J. of Stored Products Research 55, 41 (2013), <http://>

- www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022474X13000659
- [20] D.D. Parrish and F.C. Fehsenfeld, *Atmosph. Environ.* 34, 1921 (2000).
- [21] M. Bizjak, J. Tursic, M. Lesnjak and T. Cegnar, *Nat. Atmosph. Environ.* 33, 2783 (1999).
- [22] J. Viallon, P. Moussay, J.E. Norris, F.R. Guenther y R.I. Wielgosz, *Metrologia* 43, 441 (2006).
- [23] Federal Register, Part II Environmental Protection Agency 40 CFR Part 50, 51, 52, et al. National Ambient Air Quality Standards for Ozone; Final Rule. Volume 80, number 206 (2015).
- [24] H.E.L. de Boer, C.M. van Elzelingen-Dekker, C.M.F. van Rheenen-Verberg and L. Spanjaard, *Infection Con. and Hosp. Epidem.* 27 10, 1120 (2006).
- [25] Gérvas J, Pérez Fernández M. *AMF* 1 1, 46 (2005). <http://www.equipoceca.org/wp-content/uploads/2009/02/uso-apropiado-de-la-medicina-basada-en-pruebas-revision-de-diez-articulos-recientes.pdf>
- [26] <http://www.cochrane.org/>
- [27] <http://es.cochrane.org/es/revisiones-cochrane>
- [28] <http://www.pcb.ub.es/bioeticaidret/archivos/norm/CodigoNuremberg.pdf>
- [29] <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
- [30] Ozone Therapy. Head, Health Technology Assessment Unit. Medical Development Division. (Edited by Ministry of Health Malaysia. Level 4, Block E1, Parcel E, Government's Office Complex, 62590 Putrajaya, Malaysia 2005. <http://www.moh.gov.my>.
- [31] CFR Code of Federal Regulations Title 21, Volume 8 last revised April 1 (2016).
- [32] [www.cancer.org/TreatmentsandSideEffects/ComplementaryandAlternativeMedicine/PharmacologicalandBiologicalTreatment/oxygen-therapy](http://www.cancer.org/TreatmentsandSideEffects/ComplementaryandAlternativeMedicine/PharmacologicalandBiologicalTreatment/oxygen-therapy), March 21 (2012).
- [33] S. Green, [www.quackwatch.org/01QuackeryRelatedTopics/Cancer/oxygen.html](http://www.quackwatch.org/01QuackeryRelatedTopics/Cancer/oxygen.html) (2001).
- [34] J.H. Comroe Jr and R.D. Drips, *A Monograph: The Physiological Basis for Oxygen Therapy.* (Charles C Thomas, Springfield Ill 1950).
- [35] R.F. Moran, *Oxygen saturation, content and the dyshemoglobins. Part I.* Ciba-Corning News II (1990).
- [36] U.S. Environment Protection Agency (US EPA document), [www.epa.gov/iaq/pubs/index.html](http://www.epa.gov/iaq/pubs/index.html) (2015).
- [37] P. Kurtzweil, *FDA Consumer Magazine*, [www.quackwatch.com/02ConsumerProtection/ozone.html](http://www.quackwatch.com/02ConsumerProtection/ozone.html) (1999).
- [38] FDA News Release, [www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm), Jan. 29 (2010).
- [39] Kathy Tomlinson, *CBC news*, Posted: Oct 27, (2009). <http://www.cbc.ca/news/canada/british-columbia/b-c-man-under-scrutiny-for-cancer-cure-claims-1.803876>
- [40] Health Canada. *Ozone.* <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/air/in/poll/ozone/index-eng.php> (2012)
- [41] I. Perancho, *Diario El Mundo* 597 (Esp.), [www.elmundo.es/salud/2004/597/1102114807.html](http://www.elmundo.es/salud/2004/597/1102114807.html), Dic. 4 (2004).
- [42] S. Masaru and V. Bocci, *Med. Gas. Res.* 1, 29 (2011).
- [43] A.M. Elvis and J.S. Etká, *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2 (1), 66 (2011).
- [44] G. Stoker, *Lancet* 160, 1187 (1902).
- [45] A. González Arias, *Semanario Orbe* 10 8, [www.geocities.ws/rationalis/aqui-alla/educacion/holismo/holismo.htm](http://www.geocities.ws/rationalis/aqui-alla/educacion/holismo/holismo.htm) (2008).
- [46] F.N. Magalhaes, L. Dotta, A. Sasse, M.J. Teixeira and E.T. Fonoff, *Pain Physician* 15(2), E115 (2012).
- [47] J. Steppan, T. Meaders, M. Muto and K.J. Murphy, *J. Vasc. Interv. Radiol.* 21 4, 534 (2010).
- [48] <http://www.animalpolitico.com/2013/04/mexico-2o-pais-de-al-con-mas-muertes-por-contaminacion-oms/> (2013).
- [49] <http://www.aire.cdmx.gob.mx/default.php?opc='aaBhnmU='>
- [50] <http://www.aire.cdmx.gob.mx/default.php?opc='ZaBhnmI=&dc='Zw=='>
- [51] <http://ozonoterapiacubana.com/>
- [52] <http://www.oem.com.mx/eloccidental/notas/n3713513.htm>
- [53] <http://www.met.inf.cu/asp/genesis.asp?TB0=PLANTILLAS&TB1=OZONO>
- [54] <http://www.granma.cu/cuba/2016-04-25/descontaminacion-atmosferica-asunto-de-prioridad-para-cuba-25-04-2016-23-04-46>, visto el 3/04 (2017).
- [55] [https://www.ecured.cu/Centro\\_de\\_Investigaciones\\_del\\_Ozono](https://www.ecured.cu/Centro_de_Investigaciones_del_Ozono) (2017).
- [56] G. Martínez Sánchez, *Rev. Cubana Farm.* 47, 1 (2013).
- [57] [http://www.paho.org/cub/index.php?option=com\\_content&view=article&id=289:medicina-natural-tradicional&Itemid=282](http://www.paho.org/cub/index.php?option=com_content&view=article&id=289:medicina-natural-tradicional&Itemid=282) (visto el 03/04/2017)
- [58] I. Evans, H. Thornton and I. Chalmers. *Cómo se prueban los tratamientos. Una mejor investigación para una mejor atención de salud* (Organización Panamericana de la Salud, 2010)
- [59] The World Medical Association, <http://www.wma.net/s/index.htm>
- [60] ANTI-COUNTERFEIT. Fake medical products which could do harm. <https://www.wma.net/what-we-do/education/anti-counterfeit/> (2017)
- [61] Registro Cubano de Ensayos Clínicos, [http://rpcec.sld.cu/tipo\\_intervencion](http://rpcec.sld.cu/tipo_intervencion)
- [62] D. Ramos Martín, 1, 2, 3... probando, [www.juventud-tecnica.cu/Juventud](http://www.juventud-tecnica.cu/Juventud)
- [63] S.A. Menéndez Cepero, R. González Álvarez, O.E. Ledea Lozano, F.A. Hernández Rosales, O.S. León Fernández, M.F. Díaz Gómez, *Ozono; Aspectos Básicos y Aplicaciones Clínicas*, (Centro de Investigaciones del Ozono, La Habana, Ed. CENIC ISBN 959-7145-06-5 2008).
- [64] O.S. León, S. Menéndez, N. Merino, R. Castillo, S. Sam, L. Pérez, E. Cruz and V. Bocci, *Mediators Inflamm.* 7, 289 (1998).
- [65] Infomed. Página principal, [www.infomed.sld.cu](http://www.infomed.sld.cu).
- [66] O. Cruz Guerra, S. Menéndez Cepero, M. E. Martínez Jordán y T. Clavera Vázquez, *Rev. Cubana Estomatol.* 34 1, (1997).

- [67] Díaz Batista, M. García Mesa, C. Piña Manresa y S. Menéndez Cepero, *Rev. Cubana Invest. Bioméd.* 20 1, (2001).
- [68] L. A. Ferrer Mahojo, F. Varela Cadalso, e I. Fernández Mulens, *Rev. Cubana Oftalmol.* 17 2, (2004).
- [69] M.S. García Espinosa, R. Freyre Luque, S.R. Fernández Pérez, D. Salomón Melek e I. García Mayet, *MEDISAN* 14 4, (2010).
- [70] N.I. Méndez Pérez, S. Menéndez Cepero y J. Rivero Wong, *Rev. Cubana Invest Bioméd* 24 1, (2005).
- [71] J.L. Calunga Fernández, M. Bello Ferro, M. Chaple La Hoz, E. Barber Gutiérrez, S. Menéndez Cepero y N. Merino, *Rev. Cubana Invest. Bioméd.* 23 3, (2004).
- [72] E. García López, A. Roche Martínez, A.O. Blanco Ruiz y L.O. Rodríguez García, *Rev. Cubana Estomatol* 40 2, (2003).
- [73] Chávez Pardo, N.T. González Rodríguez, E. Avilés Carmenate y E. Cardoso Guillén, *Revista Archivo Médico de Camagüey, AMC* 12 3, (2008).
- [74] J.C Escarpanter Buliés, *Rev. Cubana Invest. Bioméd.* 15 2, (1996).
- [75] V. Machín González, J. Turrent Figueras, S. Menéndez Cepero y A. Hernández Díaz, *Rev. Cubana Cirugía* 43 3, (2004).
- [76] E. Recio del Pino, M. Arias Serrano, M. Rodríguez del Río y M.A. Garrido, *Rev. Cubana Enfermer* 15 2, (1999).
- [77] J.C. Escarpanter Buliés, *Rev. Cubana Ortop. Traumatol.* 19 1, (2005).
- [78] O. Díaz Hernández y R. Castellanos González, *Rev. Cubana Cir.* 40 2, (2001).
- [79] I.N. Méndez Pérez, J.L. Calunga Fernández y S. Menéndez Cepero, *Rev. Cubana Invest. Bioméd.* 22 3, (2003).
- [80] L.J. Pérez Aguiar, O. García Báez, C. Román González, y S. Menéndez Cepero, *Rev. Cubana Oftalmol.* 23 1, (2010).
- [81] J.L. Calunga Fernández, T.L. Ramos Parra, P. Castillo, S. Menéndez, A. Carballo y J. Céspedes, *Rev. Cubana Invest. Bioméd.* 26 1, (2007).
- [82] J. Díaz Luis, C. Macías Abraham y S. Menéndez Cepero, *Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 29 2, (2013).
- [83] G. Martínez-Sánchez, *Rev. Cubana Farm* 47 1, (2013).
- [84] <https://es.wikipedia.org/wiki/Ozonido?olddid=95707178>.
- [85] X. Guerra Veranes, Y. Limonta Nápoles, I. Contreras Hechavarría, R. Freyre Luque y A.M. Ramírez Pellicer, *Rev. Cubana Enfermer.* 15 2 (1999).
- [86] A. González Arias. La ética en las investigaciones con personas. *El Escéptico* 34, 34, (2014).
- [87] Schwartz y G. Martínez-Sánchez, *Revista Española de Ozonoterapia* 2 1, 163 (2012).