

Potencialidades terapéuticas de la ozonoterapia en el Instituto de Hematología e Inmunología

Therapeutic potentialities of Ozone-therapy in the Hematology and Immunology Institute

Taimy de la Caridad Gavilán Hernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4258-385X>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

La ozonoterapia permite aprovechar las reacciones del ozono con moléculas del organismo para inducir efectos biológicos deseados, lo que facilita su empleo en el tratamiento de diferentes afecciones incluidas las sepsis y el cáncer. El objetivo de este trabajo es describir brevemente las acciones atribuidas al empleo terapéutico del ozono identificando los puntos que nos posibiliten incorporarlo a nuestros esquemas de tratamiento. Mediante la revisión de trabajos recientes que tratan el tema se recopiló la información que condujo a concluir que el uso del ozono médico, como terapia segura al ser administrado en dosis adecuada, será ventajoso en el tratamiento de los pacientes que se atienden en la institución.

Palabras clave: ozonoterapia; estrés oxidativo; acciones terapéuticas del ozono.

ABSTRACT

The Ozone-therapy allows using the potential of ozone reactions with body molecules in order to obtain a desired biological effect treating diseases as cancer and infection. The aim of this work is to shortly describe the attributable actions of therapeutic use of ozone identifying the points that allow to put it into the treatment schemes. By means of reviewing recent issues about the topic there was compiled the information

that permits to conclude that usage of medical ozone as a secure therapy employed in appropriated dose, will be an advantage in treatment of patients in our institute.

Keywords: ozone therapy; oxidative stress; therapeutical actions of ozone.

Recibido: 16/02/2021

Aceptado: 01/09/2021

Introducción

La ozonoterapia, que es el uso terapéutico del ozono (mezcla oxígeno-ozono (95 % - 99,95 % de oxígeno y 0,05 % - 5% de ozono), así como sustancias ozonizadas en dosis reguladas, producidas para uso médico por equipos generadores de este gas. Se encuentra dentro de las terapias naturales aprobadas por nuestro MINSAP a través de la resolución 381/2015 para ser aplicada en los diferentes niveles de atención.^(1,2)

La primera mención acerca del ozono fue hecha por el físico holandés *Martin va Marum* en 1785, pero no fue hasta la Primera Guerra Mundial, que se utilizó por primera vez con fines terapéuticos para la curación de heridas y fístulas por *Albert Wolff*. Existen más de 40 asociaciones nacionales e internacionales que agrupan los profesionales que practican esta terapia, revistas especializadas indexadas, cursos de formación continuada y congresos sobre el tema. Uno de los intentos más exitosos y recientes para unificar los criterios en cuanto a métodos y procedimientos estándar a seguir, fueron recogidos en la “*Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia*”, firmado en Madrid, España (4 de junio de 2010) durante el Encuentro Internacional de Escuelas de Ozonoterapia. En la actualidad la “*Declaracion*” es el único documento realmente global existente sobre la ozonoterapia y sus recomendaciones son ampliamente aplicadas en diferentes lugares del mundo.^(3,4)

Cuando el ozono entra en contacto con los fluidos del organismo, inmediatamente y debido a su gran reactividad, reacciona con compuestos antioxidantes, proteínas, carbohidratos y preferentemente ácidos grasos poliinsaturados, que se encuentran en grado elevado en las estructuras celulares del organismo. Esta interacción conduce a

una fase inicial en la que, a pesar de consumirse una buena parte del gas por los antioxidantes del plasma, se forma una pequeña cantidad de especies reactivas del oxígeno (en lo adelante ERO) capaces de disparar algunas vías bioquímicas. Ocurre también una fase tardía en la que se forman productos de oxidación lipídica (en lo adelante POL). Tanto los POL como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) son los responsables de los efectos tardíos del ozono. Este pequeño, transitorio y calculado estrés oxidativo que se alcanza con dicha terapia a dosis terapéuticas, es necesario para activar un conjunto de funciones biológicas en el organismo que se encuentran deprimidas y sin causar efectos adversos. Este efecto de precondicionamiento del ozono es capaz de reequilibrar el estado redox alterado por algún estímulo dañino.^(3,4,5)

Este trabajo tiene como objetivo describir brevemente las acciones atribuidas al empleo terapéutico del ozono identificando los puntos que posibilitan incorporarlo a los esquemas de tratamiento del Instituto de Hematología e Inmunología.

Acciones biológicas del ozono

La producción en cantidades adecuadas y controladas de las ERO y los POL ejercen las siguientes acciones biológicas:^(4,6,7,8)

Mantenimiento del balance redox celular

La producción de ERO en nuestro organismo forma parte del metabolismo normal y es además necesario para procesos vitales como la fagocitosis, pero el incremento descontrolado de estos productos está directamente relacionado con la patogenia de una amplia variedad de enfermedades. Para contrarrestar los efectos desfavorables que las ERO originan se encuentran los sistemas antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos, a los cuales el ozono estimula. Se plantea que la estimulación se debe a una importante activación de reacciones oxígeno-dependientes del metabolismo y del ciclo de Krebs, con la formación de grandes cantidades de protones necesarios para restaurar la capacidad buffer de los sistemas de defensa antioxidante contra los radicales libres del oxígeno y los peróxidos. Actualmente, se habla de que otros mecanismos asociados a la transducción de señales para la activación o represión de

la transcripción de genes específicos son la piedra angular en la modulación del estrés oxidativo.⁽⁴⁾

Modulación de la respuesta inmune

El ozono ha sido considerado como un agente ideal de citocinas ya que es de escasa toxicidad, no antigénico y produce respuesta inmune positiva sin efectos adversos cuando se emplea adecuadamente. Esta acción también puede catalogarse como inmunomoduladora debido a que la acción inmunológica del ozono sobre la sangre está dirigida fundamentalmente sobre los monocitos y linfocitos T, los cuales una vez inducidos, liberan pequeñas cantidades de casi todas las citosinas y particularmente, del interferón gamma (IFN- γ), por lo que la liberación de estas sustancias se produce de forma endógena. Se considera que durante la administración terapéutica del ozono puede incrementarse la liberación de antagonistas de las citocinas, o de citocinas como la interleucina -10 (IL-10) y el factor transformador del crecimiento tipo β 1 (TGFB1), capaces de suprimir la citotoxicidad autorreactiva, por ende, la inducción de citocinas no sobrepasaría niveles más allá de los necesarios toda vez que se activen los elementos contrarreguladores.^(4,6,7,8,9)

Intervención en la liberación de autacoides

Entre las acciones fundamentales de los metabolitos del ácido araquidónico se encuentran las vasoactivas. La prostaciclina (PGI₂) es vasodilatadora y antagonista de la agregación plaquetaria, mientras que el tromboxano A₂(TXA₂), es un vasoconstrictor para la mayoría de los lechos vasculares y un potente estimulante de la agregación plaquetaria. Un estudio preliminar cubano en el que se utilizó ozonoterapia rectal constató, después del tratamiento que las concentraciones de TxB₂tendieron a disminuir y la PGI₂, medida a través del 6 ceto PGF_{1 α} , a aumentar: La relación TxB₂/6ceto PGF_{1 α} disminuyó, incrementándose el efecto vasodilatador.^(4,8)

Investigaciones in vitro en plasma rico en plaquetas (PRP) y en suspensión de plaquetas lavadas (SPL) de voluntarios sanos, han mostrado que la terapia con ozono logra inhibir la agregación plaquetaria inducida por adenosindifosfato (ADP) en PRP y la inducida por trombina y colágeno en SPL. Esta disminución pudiera estar en dependencia del carácter inhibitor que tiene la ozonoterapia sobre la producción de tromboxanos o

por la estimulación de prostaciclina, entre otros factores. Además, las ERO y POL producidas al administrar el ozono, que poseen propiedades antiinflamatorias, son capaces también de inhibir a la ciclooxigenasa II.⁽⁴⁾

Hay resultados que demuestran que el ozono regula la entrada de calcio, manteniendo su homeostasis. Un estudio preclínico en el que se sometió a los animales a un desafío oxidativo, observó un aumento significativo de los leucotrienos y tendencia al aumento de los tromboxanos en el grupo que no recibió ozono por vía rectal. Estos eicosanoides están influidos por la concentración de calcio citosólico y al mantener el ozono la estabilidad del catión, es de esperar que ayude a regular la activación y secreción plaquetaria.⁽⁴⁾

Regulador del metabolismo

Esta acción ha sido sustentada sobre la base de observaciones preclínicas y clínicas realizadas, en las que se ha apreciado una modulación de los indicadores inicialmente patológicos hacia valores normales. Dentro de los parámetros que se han estudiado se encuentran: glucosa, creatinina, hemoglobina, hematocrito, proteínas totales, lactato deshidrogenasa, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas, enzimas hepáticas, bilirrubina, ácido úrico, ácido láctico y calcio, entre otras.⁽⁴⁾

Germicida de amplio espectro

La acción germicida (bactericida, fungicida y virucida) de amplio espectro permite que sea un valioso tratamiento para la desinfección y limpieza de heridas y otros procesos sépticos locales. Cuando las bacterias son expuestas a la ozonoterapia *in vitro*, los fosfolípidos y lipoproteínas que están dentro de la envoltura celular bacteriana son oxidados atenuándose su estabilidad. Esto altera la integridad de la membrana e infiltra los microorganismos para oxidar glicoproteínas, glicolípidos y bloquear la función enzimática. La reacción de estas funciones causa inhibición del crecimiento fúngico y mortalidad de las bacterias y hongos. También se ha mostrado que interfiere con el contacto celular para virus en los virus con envoltura lipídica por medio de la oxidación de lipoproteínas, proteínas y glicoproteínas, interfiriendo con el ciclo reproductivo viral. Además, la formación de ERO, potencia la función

defensiva normal del organismo, así como su efecto de modulación del sistema inmune a través de las citocinas.^(4,8)

Mejoría del metabolismo del oxígeno

La formación de ERO y POL facilita la activación directa del metabolismo eritrocitario. De esta manera, los peróxidos de cadenas más cortas formados pueden penetrar al eritrocito e influir en su metabolismo de forma positiva. La destoxificación que se produce a través del sistema del glutatión activa la glicólisis con resultados directos sobre la elevación de la concentración del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), compuesto que entre sus funciones actúa sobre la desaturación del oxígeno de la oxihemoglobina provocando una mayor entrega de éste a los tejidos vecinos; se incrementa el intercambio de iones de sodio y potasio a través de la membrana, lo que favorece la restauración del potencial normal.

La regeneración de las condiciones eléctricas normales de la membrana propicia recuperar la flexibilidad y plasticidad de los eritrocitos mejorando así las propiedades reológicas de la sangre y favoreciéndose el transporte de oxígeno; la producción final de energía en forma de ATP. El aumento de la oxigenación y los efectos beneficiosos de la ozonoterapia en las enfermedades isquémicas pudiera estar asociado con la microliberación de ATP de los eritrocitos y a la vasodilatación encontrada. específicamente, en pacientes con enfermedades infecciosas se refiere, que induce vasodilatación general con el consiguiente aumento de la perfusión tisular. Los POL pueden inducir proteínas de estrés oxidativo como la hemo-oxigenasa 1 (HO-1), la cual después de romper el grupo hemo, libera compuestos muy útiles como el monóxido de carbono (CO) y la bilirrubina. La bilirrubina, antioxidante lipofílico, y las trazas de CO cooperan con el óxido nítrico (NO) en la regulación de la vasodilatación, activando la producción de GMP cíclico.^(4,10)

Aplicaciones médicas de la ozonoterapia

Todas estas propiedades terapéuticas han hecho que la ozonoterapia tenga un amplio campo de aplicación en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Se conoce que el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro ha incrementado la resistencia de los microorganismos a ellos, y a su vez aumentado la frecuencia de

aparición de las infecciones nosocomiales, así como un impacto directo en la incidencia de las sepsis generalizadas.

Cuando existe una infección o inflamación estamos en presencia de un estrés oxidativo crónico, con un desbalance progresivo entre los antioxidantes y los prooxidantes, capaz de inducir una apoptosis celular generalizada con la consecuente muerte del paciente. El resultado de estudios en animales y humanos permite considerar a la ozonoterapia como una terapia coadyuvante que puede revertir o hacer mínimas las complicaciones en un enfermo crítico.⁽⁴⁾

Un estudio reciente publicó resultados satisfactorios *in vitro* y en humanos, al aplicar aceite y agua ozonizados en infecciones cutáneas producidas por *Estafilococo Aureus* Meticillin Resistente. También se ha reportado sobre el uso del ozono en pacientes con Ébola y más recientemente en afectados de neumonía por COVID-19.^(10,11,12,13)

La aplicación del ozono a pacientes con inmunodeficiencia de IgA, mostró el incremento significativo en IgM e IgG después de dos ciclos de la terapia, impactando positivamente en el estado clínico de estos individuos, al disminuir la recurrencia de infecciones.⁽¹⁴⁾

Debido a que promueve la hiperoxigenación de los tejidos y modula las sustancias reguladoras de la inflamación, la ozonoterapia es una opción de tratamiento efectivo en las afectaciones musculoesqueléticas como la artritis reumatoidea, fibromialgia, osteoartritis, hernias discales, entre otras muchas.⁽¹⁵⁾

El cáncer, con incidencia y mortalidad crecientes, es uno de los principales problemas de salud que enfrenta el mundo desarrollado y es la segunda causa principal de muerte, por detrás de las enfermedades cardíacas. Dos procesos vitales que se favorecen en el desarrollo tumoral son la inducción de la angiogénesis y la inhibición de la apoptosis, ambos presentan la característica común de ser dependientes de la formación de ERO. Entre los tratamientos actuales para el cáncer, la quimioterapia y la radioterapia ocupan las primeras líneas y ambas generan altos grados de estrés oxidativo en el organismo, además de los eventos adversos que acarrear.

Estudios han mostrado el efecto protector del preacondicionamiento oxidativo del ozono, así como sus efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y revitalizantes que, junto a los demás beneficios mencionados, estimulan las defensas inmunológicas y promueven la recuperación de los enfermos, al disminuir los efectos secundarios de estos tratamientos, así como de la propia enfermedad y mejora la calidad de vida.^(16,17,18) Un artículo reciente publicado en la “*European Journal of case reports in Internal Medicine*”, abordó los resultados obtenidos en un paciente leucémico con úlcera en el paladar después de aplicar ozonoterapia.⁽¹⁹⁾

Por tanto, basado en las actividades biológicas del ozono y en los resultados de evidencias preclínicas y clínicas de su aplicación, se considera que la aplicación de la ozonoterapia será una herramienta que podrá impactar positivamente en los indicadores y estándares del IHI, donde se atienden mayoritariamente enfermedades malignas y complejas, en las que las náuseas y vómitos, así como las sepsis, son de los síntomas que más agobian a pacientes y profesionales.

Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud Pública. Resolución 381. Gaceta Oficial No 17. Extraordinaria 2015. p. 292-4. [acceso 15/01/2021]; Disponible en: https://www.gacetaoficial.gob.cu/sites/default/files/go_x_17_2015.pdf
2. International Scientific Committee of Ozone Therapy. Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia. 2015. 2ª ed. [acceso 15/01/2021]; Disponible en: <https://abo3vet.com.br/wp-content/uploads/2018/12/Declaracion-de-Madrid-2015-2.pdf>
3. Schwartz A, Martínez-Sánchez G. La Ozonoterapia y su fundamentación científica. *Rev Española Ozonoterap.* 2012; 2(1):163-98.
4. Menéndez Cepero SA, León Fernández OS, Hernández Rosales F. Mecanismos de acción biológica y efectos terapéuticos del ozono. En: Menéndez Cepero SA, González Álvarez R, Ledea Lozano OE, Hernández Rosales FA, León Fernández OS, Díaz Gómez Maritza F. *Ozono, aspectos básicos y aplicaciones clínicas.* La Habana:CENIC; 2008. p. 40-94.
5. Di Mauro R, Cantarella G, Bernardini R, Di Rosa M, Barbagallo I, Distefano A, et al. The biochemical and pharmacological properties of ozone: the smell of protection in

acute and chronic diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3): 634. DOI:

<https://10.3390/ijms20030634>

6. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress. *Med Gas Res.* 2011;1:29. DOI:

<https://10.1186/2045-9912-1-29>

7. Re L. Mechanisms of action, recent literature and newly discovered biochemical pathways [abstract]. Proceedings of the 5Th WFOT Meeting; 2016 Nov 18-20; Mumbai, India. *J Ozone Ther.* 2018;2(2). DOI: <https://10.7203/jo3t.2.2.2018.11124>

8. 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;7(3):212-9. DOI: <https://10.4103/2045-9912.215752>

9. Borrelli E, Bocci V. The Use of Ozone in Medicine. *Ann Med Health Sci Res.* 2018 [acceso 15/01/2021];8:117-9. Disponible en: <https://www.amhsr.org/articles/the-use-of-ozone-in-medicine-4493.html>

10. Rowen RJ. Ozone and oxidation therapies as a solution to the emerging crisis in infectious disease management: a review of current knowledge and experience. *Med Gas Res.* 2019 Oct- Dec;9(4):232-7 DOI: <https://10.4103/2045-9912.273962>

11. Song M, Zeng Q, Xiang Y, Gao L, Huang J, Huang J, Wu K, Lu J. The antibacterial effect of topical ozone on the treatment of MRSA skin infection. *Mol Med Rep.* 2018 Feb;17(2):2449-2455. DOI: <https://10.3892/mmr.2017.8148>

12. Izadi M, Cegolon L, Javanbakht M, Sarafzadeh A, Abolghasemi H, Alishiri G, et al. Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review. *Int Immunopharmacol.* 2021 Mar;92:107307. DOI: <https://10.1016/j.intimp.2020.107307>

13. Arenas Falcón B, Calunga Fernández JL, Menéndez Cepero S, Vera Yoshimoto C. La ozonoterapia y su aplicación en relación con la fisiopatología de la enfermedad COVID 19. *Rev Panorama. Cuba y Salud.* 2020 [acceso 15/01/2021];15(3):104-7.

Disponible en:

http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/1298/pdf_422

14. Díaz-Luis J, Menéndez-Cepero S, Macías-Abraham C, Fariñas-Rodríguez L. Systemic Ozone Therapy by Rectal Insufflation for Immunoglobulin A Deficiency. *MEDICC Review.* 2018 Jan;20 (1):29-35. DOI: <https://doi.org/10.37757/MR2018.V20.N1.7>

15. Seyam O, Smith NL, Reid I, Gandhi J, Jiang W, Khan SA. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Med Gas Res.* 2018 Sep 25;8(3):103-110. DOI: <https://10.4103/2045-9912.241075>
16. Cerpa Pérez R. El uso de la ozonoterapia como tratamiento complementario en el cáncer: una revisión bibliográfica [Trabajo de Fin de Grado en Enfermería]. Universidad de las Palmas de Gran Canaria. 2018. [acceso 15/01/2021]. Disponible en: [https://accedacris.ulpgc.es/bitstream/10553/41568/1/Ozonoterapia.Raquel Cerpa.pdf](https://accedacris.ulpgc.es/bitstream/10553/41568/1/Ozonoterapia.Raquel%20Cerpa.pdf)
17. Ganu Clavo B et al. Modulation of Oxidative Stress by Ozone Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Toxicity: Review and Prospects. *Antioxidants (Basel).* 2019 Nov 26;8(12):588. DOI: <https://10.3390/antiox8120588>
18. Menéndez Cepero SA. Aplicaciones clínicas de la ozonoterapia. En: Menéndez Cepero SA, González Álvarez R, Ledea Lozano OE, Hernández Rosales FA, León Fernández OS, Díaz Gómez Maritza F. Ozono, aspectos básicos y aplicaciones clínicas. La Habana: CENIC; 2008. p.188-94.
19. Oldoini G, Frabattista GR, Saragoni M, Cosola S, Giammarinaro E, Genovesi AM, et al. Ozone therapy for oral palatal ulcer in a leukaemic patient. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020; 7(2):001406. DOI: https://10.12890/2020_001406

Conflictos de intereses

La autora declara que no existen conflictos de intereses de ningún tipo.