

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 facilitando 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 medicinal para incorporarlo a nuestros esquemas de tratamiento. Mediante la revisión de trabajos recientes que tratan el tema, se recopiló esta información que nos condujo a concluir que el uso del ozono médico, en las dosis adecuadas, es 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 medicinal ozone 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, in appropriated dose, is an advantage in treatment of patients in the institute.

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

Introducción

La ozonoterapia es un tratamiento médico que usa la mezcla de oxígeno (95 % - 99,95 %) y ozono (0,05 % - 5 %) como agente terapéutico para tratar un amplio abanico de enfermedades.⁽¹⁾ Este tratamiento integra las terapias naturales aprobadas por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) de la República de Cuba, a través de la resolución 381/2015 para ser aplicada en los diferentes niveles de atención.⁽²⁾

La primera mención acerca del ozono fue hecha por el físico holandés *Martin va Marum* en 1785, pero fue *Albert Wolff* quien lo utilizó para la curación de heridas y fístulas durante la Primera Guerra Mundial. Existen más de 40 asociaciones nacionales e internacionales que agrupan a los profesionales que practican este tratamiento, revistas especializadas indexadas, cursos de formación continua y congresos sobre el tema. En junio de 2010 en Madrid, España, se firmó la “*Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia*”. Actualmente la “*Declaración*” es el documento rector principal de la ozonoterapia y sus normas son aplicadas en países como Rusia, Italia, Portugal, Turquía, Cuba, entre otros.^(1,3,4)

Cuando el ozono entra en contacto con los fluidos del organismo reacciona inmediatamente con compuestos antioxidantes, proteínas, carbohidratos y, preferentemente, ácidos grasos poliinsaturados que se encuentran en los complejos lipoproteicos del plasma y en las dobles capas de las membranas celulares. En una fase inicial, donde buena parte del gas se consume por los antioxidantes del plasma, se forma una pequeña cantidad de especies reactivas del oxígeno (ERO), como el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), capaces de “disparar” algunas vías bioquímicas. Ocurre después una fase tardía en la que se forman productos de oxidación lipídica (POL). Este pequeño, transitorio y calculado estrés oxidativo alcanzado con la ozonoterapia, a dosis terapéuticas, es necesario para activar funciones biológicas que se encuentran deprimidas en el organismo y sin causar efectos adversos. Este efecto de

preacondicionamiento del ozono es capaz de reequilibrar el estado redox alterado por algún estímulo dañino.^(3,4,5)

Esta comunicación tiene el objetivo de describir las acciones atribuidas al empleo terapéutico del ozono para incorporarlo a nuestros esquemas de tratamiento.

Análisis y síntesis de la información

La generación de ERO y POL ejercen las siguientes acciones biológicas:^(4,6,7,8)

Regulación del estrés oxidativo

El 4-hidroxinonenal (4-HNE), alqueno fundamental que se genera durante la ozonización sanguínea, se une a la cisteína 34 de la albúmina, al glutatión reducido (GSH) o a la cisteína, moléculas que facilitan su transferencia al citoplasma de muchas células donde se acopla a las cisteínas 273 o 288 del factor Keap-1. Esto produce la liberación del factor de transcripción Nrf2 que al unirse a una proteína MAF pequeña activa la transcripción de elementos de respuesta antioxidante (ERA) capaces de activar unos 230 genes.^(4,9)

La activación del Nrf2/ERA:

- 1) incrementa los niveles de antioxidantes directos como GSH, monóxido de carbono (CO) y bilirrubina.
- 2) Estimula la regeneración del GSH.
- 3) Incrementa los niveles de enzimas detoxificadoras como catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, entre otras.
- 4) Eleva los niveles de enzimas de la fase II.
- 5) Inhibe la inflamación mediada por citocinas al inducir la leucotrieno B4 reductasa.
- 6) Reduce la sobrecarga de hierro y el estrés oxidativo inducido por la ferritina elevada.
- 7) Reconoce, repara y remueve proteínas dañadas.
- 8) Protege de la apoptosis inducida por el estrés oxidativo e incrementa la actividad de reparación del ADN.

9) Inhibe la insulina y la producción de hormona de crecimiento, incrementando la resistencia al estrés.^(9,10)

El 4-HNE también puede atenuar la inflamación mediada por los receptores tipo toll (TLR), cuya activación es esencial para iniciar la respuesta inflamatoria contra los patógenos al “disparar” la producción de citocinas inflamatorias, realzando la inmunidad adaptativa.⁽¹¹⁾

Modulación inmunológica

El H₂O₂ generado en el plasma por el ozono penetra en el citoplasma de los linfocitos y activa al factor nuclear kappa B (FN-kB), heterodímero compuesto por dos subunidades (p50 y p65) que está inactivo y unido al inhibidor IKB, al activar la enzima tirosinquinasa que fosforila al IKB y las dos subunidades pasan del citoplasma al núcleo. Esto favorece los procesos de transcripción y transducción a nivel del ADN. Estudios *in vitro* han demostrado que se produce liberación progresiva de citocinas como los interferones (IFN- α , β y γ), factor de necrosis tumoral (FNT), interleucinas (IL) 1 β , 2, 4, 6, 8 y 10, factor estimulador de colonia granulocito- macrófago y factor de crecimiento transformante β . La ozonoterapia puede activar al factor nuclear activado de células T (FNAT) el cual también induce la transcripción de citocinas como IL2, FNT α , IL6, IFN γ y elementos de respuesta inmune en el ADN.^(3,4,6,9,12)

El H₂O₂ y los lipoperóxidos realzan la activación de los neutrófilos y la actividad fagocítica. De este modo aumenta la producción de H₂O₂, muy útil al ser letal para las bacterias y provocar la lisis de su pared celular.⁽¹³⁾

Intervención en la liberación de autacoides

Un estudio preliminar cubano constató, después de aplicar ozono rectal, que las concentraciones de TxB₂, metabolito estable del tromboxano A₂, tendieron a disminuir y la prostaciclina I₂, 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* han mostrado que la ozonoterapia logra inhibir la agregación plaquetaria inducida por adenosindifosfato y colágeno en plasma rico en plaquetas y la inducida por trombina y colágeno en suspensión de plaquetas lavadas en una forma

dosis dependiente. Esta disminución pudiera depender 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 también son capaces de inhibir a la ciclooxigenasa II.⁽⁴⁾

El ozono regula la entrada de calcio al interior de la célula, mantiene su homeostasis y previene el daño potencial a la estructura celular. En animales sometidos a un desafío oxidativo se observó un aumento significativo de los leucotrienos y tendencia al aumento de los tromboxanos en el grupo que no recibió ozono. La acción del ozono sobre la homeostasis del calcio modula las concentraciones de estos eicosanoides, que son dependientes de la concentración citosólica del catión, por lo que ayuda a regular la activación y secreción plaquetaria.⁽⁴⁾

Regulador metabólico

Acelera la glicolisis incrementando el uso de la glucosa a nivel celular. En presencia del H₂O₂ la asimilación de la glucosa disminuye rápidamente en los adipocitos y esta reducción se acompaña de la disminución de la actividad de la fosfadiinósitol 3 quinasa y de la translocación del transportador de glucosa tipo 4. Investigaciones clínicas y preclínicas han mostrado que el ozono es capaz de revertir este efecto.^(3,14)

En pacientes con pie diabético e hiperglicemia inicial la aplicación de ozono rectal y local produjo reducción estadísticamente significativa de las concentraciones de glucosa. Este efecto del ozono parece estar asociado con sus propiedades antioxidantes, lo cual incrementó la sensibilidad a la insulina.^(4,14)

El ozono interviene en el metabolismo proteico debido a su notable afinidad hacia los grupos sulfidrilos, como ocurre cuando reacciona con el glutatión. También interactúa con aminoácidos esenciales como la metionina, el triptófano y otros que contienen azufre como la cisteína. Además, tiene efectos directos sobre los ácidos grasos insaturados, a los que oxida, conllevando a la formación de peróxidos, seguido de la división hidrolítica de las cadenas de los lípidos que pierden su carácter hidrofóbico y son transformadas en componentes hidrofílicos.^(3,5)

El preacondicionamiento oxidativo del ozono protege al estimular y/o preservar los sistemas antioxidantes endógenos y al bloquear la vía xantina/xantina oxidasa para la generación de ERO, como se mostró en estudios de daño inducido por tetracloruro de carbono o por isquemia-reperfusión renal y hepática.⁽¹⁴⁾

En pacientes con cardiopatía isquémica se mostró una disminución estadísticamente significativa del colesterol y de las lipoproteínas de baja densidad en el plasma al quinto y decimoquinto días de tratamiento con ozono por autohemoterapia, y en portadores de insuficiencia renal crónica, en estadios IV y V, el ozono rectal retardó la progresión del daño renal al apreciarse reducción de las cifras de creatinina tras dos años de tratamiento.⁽⁴⁾

Germicida de amplio espectro

Cuando las bacterias son expuestas a la ozonoterapia in vitro se oxidan los fosfolípidos y lipoproteínas que están en la envoltura celular bacteriana atenuándose su estabilidad. Esto altera la integridad de la membrana citosólica e infiltra a los microorganismos para oxidar glicoproteínas, glicolípidos y bloquear la función enzimática. Estas reacciones causan inhibición del crecimiento fúngico y mortalidad de las bacterias y hongos. El ozono interfiere en el contacto celular para virus en los virus con envoltura lipídica al oxidar lipoproteínas, proteínas y glicoproteínas, interfiriendo en el ciclo reproductivo viral. Además, la formación de ERO potencia la función defensiva normal del organismo y modula el sistema inmune.^(4,8)

Mejoría del metabolismo del oxígeno

La detoxificación producida a través del sistema del glutatión, al penetrar en el eritrocito los peróxidos de cadenas más cortas, activa la glicólisis con elevación de la concentración del 2,3-difosfoglicerato, un compuesto que actúa sobre la desaturación del oxígeno de la oxihemoglobina provocando una mayor cesión a los tejidos vecinos. También se incrementa el intercambio de iones de sodio y potasio a través de la membrana favoreciéndose la restauración del potencial eléctrico normal. Esto propicia que los eritrocitos recuperen la flexibilidad y plasticidad, mejorando las propiedades reológicas de la sangre, lo que favorece el transporte de oxígeno y la producción final de energía en forma de ATP. Los POL pueden inducir proteínas de

estrés oxidativo como la hemo-oxigenasa que, después de romper el grupo hemo, libera compuestos como el CO y la bilirrubina. La bilirrubina, antioxidante lipofílico, y las trazas de CO cooperan con el óxido nítrico en la regulación de la vasodilatación, activando la producción de GMP cíclico. 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.^(4,15)

Estas propiedades terapéuticas han hecho que la ozonoterapia tenga un amplio campo de aplicación. El resultado de estudios en animales y humanos permite considerarla como una terapia coadyuvante que puede revertir o minimizar las complicaciones en un enfermo crítico. Un estudio 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.^(4,15,16,17,18)

En pacientes con inmunodeficiencia de inmunoglobulina A se mostró el incremento significativo en inmunoglobulinas M y G después de dos ciclos de ozonoterapia, impactando positivamente en el estado clínico de estos individuos al disminuir la recurrencia de infecciones.⁽¹⁹⁾

Al promocionar la hiperoxigenación de los tejidos y modular las sustancias reguladoras de la inflamación, la ozonoterapia es una opción de tratamiento efectivo en desórdenes musculoesqueléticos como la artritis reumatoidea, fibromialgia, osteoartritis, hernias discales, entre otras.⁽²⁰⁾

El cáncer, con incidencia y mortalidad crecientes, es un problema de salud mundial y segunda causa principal de muerte. La angiogénesis y la inhibición de la apoptosis, procesos que favorecen el desarrollo tumoral, son dependientes de la formación de ERO. Estudios han mostrado que el efecto protector del preconditionamiento

oxidativo del ozono, sus efectos anti-inflamatorios, inmunomoduladores y revitalizantes, así como los demás beneficios explicados, estimulan las defensas inmunológicas y promueven la recuperación de los pacientes al disminuir los efectos secundarios de los tratamientos y de la propia enfermedad. 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.^(21,22,23)

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.

Referencias bibliográficas

1. International Scientific Committee of Ozone Therapy. Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia. 2015. 2ªed. [acceso 15/01/2021]; Disponible en: <https://abo3vet.com.br/wp-content/uploads/2018/12/Declaracion-de-Madrid-2015-2.pdf>
2. 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
3. Schwartz A, Martínez-Sánchez G. La Ozonoterapia y su fundamentación científica. Rev Española de Ozonoterap. 2012; [acceso 12/06/2020];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. 1ª ed. La Habana. CENIC. 2008. p. 40-94,188-94.
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. 2019;Int. J. Mol. Sci. 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. Ricevuti R, Franzini M, Valdenassi L. Oxygen-ozone immunocellular therapy in COVID-19 outbreak: facts and figures. *JO3T.* 2020; [acceso 31/05/2021];5(9014):1-4. <https://doi.org/10.4081/ozone.2020.9014>
11. Cepero Menéndez S, Márques-Magallanes-Regojo JA, Hernández Martínez A, Hidalgo Tallón FJ, Baeza-Noci J. Therapeutic Effects of Ozone Therapy that Justifies Its Use for the Treatment of COVID-19. *J Neurol Neurocrit Care.* 2020 [acceso 31/05/2021];3(1):1-6. Disponible en: https://clinalgia.com/JNNC-3-304_AC.pdf
12. Díaz Luis J, Macías Abraham C, Menéndez Cepero S. Efecto modulador de la ozonoterapia sobre la actividad del sistema inmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* [Internet]. 2013 Jun [acceso 31/05/2021];29(2):143-53. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000200005&lng=es.
13. Díaz Luis J, Cepero Menéndez S, Díaz Luis A, Ascanio García Y. In Vitro Effect of Ozone in Phagocytic Function of Leucocytes in Peripheral Blood. *JO3T.* 2015;1(1):1-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.7203/jo3t.1.1.2015.10627>.
14. Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, Álvarez H, Fernández-Montequín JI, León OS. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol.* 2005 Oct 31;523(1-3):151-61. DOI: <https://10.1016/j.ejphar.2005.08.020>
15. 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. Oct- Dec 2019;9(4):232-7. Med Gas Res. 2019 Oct-Dec;9(4):232-37. DOI:

<https://10.4103/2045-9912.273962>

16. 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>
17. 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>
18. Arenas-Falcón B, Calunga-Fernández J, Menéndez-Cepero S, Vera-Yoshimoto C. La ozonoterapia y su aplicación en relación con la fisiopatología de la enfermedad por COVID 19. Panorama. Cuba y Salud [Internet]. 2020 [acceso 23/02/21];15(3):[aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/1298>
19. 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. <https://doi.org/10.37757/MR2018.V20.N1.7>
20. 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):103-10. DOI: <https://10.4103/2045-9912.2410750>
21. 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)
22. Clavo B, Rodríguez-Esparragón F, Rodríguez-Abreu D, Martínez-Sánchez G, Llontop P, Aguiar-Bujanda D, Fernández-Pérez L, Santana-Rodríguez N. 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>
23. 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

Conflicto de intereses

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