

Reacciones adversas de la ozonoterapia en pacientes con retinosis pigmentaria

Adverse reactions of ozone therapy in patients with retinitis pigmentosa

Dr. C. Lázaro Joaquín Pérez Aguiar, Dr. Ceferino Román González,
Dra. Maritza Herrera Mora, Dr. Alberto Barrientos Castaño, Dra. Ana María Leyva Cid

Centro Internacional De Retinosis Pigmentaria "Camilo Cienfuegos". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Objetivo: describir las reacciones producidas por la ozonoterapia durante la aplicación de la estrategia cubana para pacientes portadores de retinosis pigmentaria.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo en 6 414 pacientes portadores de retinosis pigmentaria, atendidos en el Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Camilo Cienfuegos", a quienes se les aplicó ozonoterapia como parte de la estrategia cubana multiterapéutica de control para pacientes portadores de esta enfermedad. En un grupo de pacientes se aplicaron 10 sesiones de autohemoterapia mayor y en otro grupo se administraron 10 sesiones por insuflación rectal. Para la aplicación de la ozonoterapia se utilizó un equipo Ozomed. Los datos estadísticos se analizaron y compararon usando la prueba t de Student. Se consideró $p < 0,05$ como significación estadística.

Resultados: se observaron reacciones adversas en 28 pacientes; de ellos, 5 recibieron ozono por insuflación rectal y 23 por autohemoterapia mayor. Se observaron 4 pacientes con náuseas, 6 con sensación de estómago repleto, 5 con euforia, 1 con fatiga inusual y 1 con sabor metálico bucal. Esto representa el 0,004 % de la muestra estudiada.

Conclusión: la ozonoterapia demuestra ser un tratamiento médico muy seguro e inocuo en pacientes con retinosis pigmentaria.

Palabras clave: ozonoterapia, retinosis pigmentaria, reacciones adversas.

ABSTRACT

Objective: to describe adverse reactions of ozone therapy after the Cuban strategy for patients with retinitis pigmentosa.

Methods: a retrospective, longitudinal and descriptive study was conducted in 6 414 patients with retinitis pigmentosa seen at "Camilo Cienfuegos" International Center of Retinitis Pigmentosa. They had been treated with ozone therapy as part of the Cuban multi-therapy strategy for management of these patients. A group of patients received ten applications of major autohemotherapy whereas another group was administered 10 ozone sessions through rectal insufflation. The Ozomed machine was the choice for ozone therapy. Student's test was used to analyze and to compare statistical data. Significant statistical index was $p < 0,05$.

Results: twenty eight patients were found to have adverse reactions, 5 of them under rectal insufflation and 23 in the major autohemotherapy group. There were observed 4 patients with nausea, 6 with stomach bloating, 5 with euphoria, one with unusual fatigue and one with strange metallic taste. This represented 0,004 % in this sample.

Conclusion: the ozone therapy has been found to be an extremely safe medical therapy in patients with retinitis pigmentosa.

Key words: ozone therapy, retinitis pigmentosa, adverse reactions.

INTRODUCCIÓN

La ozonoterapia es uno de los tratamientos llamados alternativos o naturales. Su basamento filosófico procede de la cultura oriental; por esa razón durante muchos años un gran número de sus investigaciones no fueron valoradas justamente por la medicina occidental. Esta terapia fue empleada inicialmente en medicina por su poderoso efecto bactericida sobre gérmenes anaeróbicos; pero sus objetivos se expandieron rápidamente hacia varias especialidades médicas al comprobarse sus efectos germicidas sobre otras bacterias, virus, hongos, su positivo efecto hemorreológico, en el tratamiento del estrés oxidativo y como modulador del sistema inmunológico. Actualmente es uno de los tratamientos alternativos más extendidos en el mundo.¹ *Jacobs*, en 1992, publicó un extenso estudio sobre los efectos negativos de la ozonoterapia. En este aparece que la toxicidad de la ozonoterapia tiene una incidencia de 0,007 %, una de las más bajas en medicina.^{2,3}

El ozono a elevadas concentraciones y en una exposición superior a los 90 minutos puede inducir daño del ADN en los leucocitos de sangre periférica.⁴ *Gabrielson, W. Yu* y otros, plantean que períodos cortos de exposición al ozono por vía inhalatoria, producen respuestas pasajeras que incluyen reducción en la función ventilatoria, incremento en la sintomatología, permeabilidad y reactividad del árbol respiratorio, aumento de las células y mediadores de la inflamación, con disminución a nivel alveolar de los neumocitos tipo I.⁵

Madden, Eling y Friedman, han reportado que el daño causado por el gas cuando es inhalado está relacionado con la liberación de ácido araquidónico de la membrana celular, lo que condiciona una elevación de los leucotrienos que son iniciadores de la quimiotaxis. Por esta vía los neutrófilos son atraídos hacia el tejido pulmonar y causan

el daño tisular.⁶ *Bocci* plantea que los fluidos obtenidos mediante lavado broncoalveolar en humanos expuestos al ozono por vía respiratoria muestran un incremento en el infiltrado de neutrófilos y citocinas, y lo hacen dependiente de niveles elevados de interleucina 8 (IL-8) encontrados en estos fluidos.⁷ Sin embargo, no existen razones para considerar que la ozonoterapia representa un estímulo inflamatorio. Estudios que han evaluado la cinética en fase aguda de diferentes reactantes, como proteína C reactiva, microglobulinas Beta2-M, serum amyloid A (SAA), antitripsina Alfa-1 y haptoglobinas C3 y C4, no han aportado datos al respecto.⁸

En la hipertensión arterial tratada con inhibidores de la acetilcolinesterasa (ACE) se reportó un caso que tuvo una marcada y repentina hipotensión después de la reinfusión de sangre ozonizada.⁹ En pacientes con estados depresivos y astenia se observa, después de la aplicación de esta terapéutica, sensación de bienestar y euforia, lo cual no está todavía bien explicado a pesar de estudios hormonales con el uso de liberación de hormonas corticotrópicas (CRH), hormona adenocorticotrópica (ACTH), cortisol, Dehydroepiandrosterona (DHEA), hormona de crecimiento (GH), endorfina Beta y niveles plasmáticos de somatostatina.¹⁰ Se ha notado un ligero incremento de plasma fibrinógenos y protrombinas después de varias aplicaciones de este tratamiento, lo cual se atribuye a un mejoramiento del metabolismo hepático.¹¹

Retinosis pigmentaria (RP) se le denomina a un grupo heterogéneo de enfermedades heredo-degenerativas de retina, que producen una progresiva disfunción visual por pérdida de fotorreceptores y capas retinianas, incluyendo el epitelio pigmentario retiniano y la coriocapilar. En lucha contra esta incurable enfermedad se desarrollan en la actualidad diferentes esquemas de tratamiento utilizando implantes biónicos, prótesis, células madres, con la intención de rescatar o reconstruir algunos elementos del tejido retiniano, y se ignora en ocasiones, total o parcialmente, el proceso de remodelación, el cual es una regla en todas las enfermedades degenerativas de retina.¹² Otro enfoque sustenta el desarrollo de estrategias multiterapéuticas con la intención de prolongar la supervivencia celular el mayor tiempo posible.¹³

La ozonoterapia es una terapéutica básica dentro del concepto de la estrategia cubana para el tratamiento de pacientes portadores de retinosis pigmentaria,¹⁴ por lo que en este estudio el objetivo es describir las reacciones producidas por la ozonoterapia durante la aplicación de la estrategia cubana para pacientes portadores de retinosis pigmentaria.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo en 6 414 pacientes portadores de retinosis pigmentaria, atendidos en el Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Camilo Cienfuegos", a quienes se les aplica ozonoterapia en cada ingreso, como parte del tratamiento multiterapéutico cubano de control para combatir esta enfermedad. Se administraron 10 aplicaciones por autohemoterapia mayor (dosis de 8 mg), con la extracción de 200 cc de sangre del paciente; se ozonizó en el frasco colector y se readministró en vena, o por insuflación rectal (100 cc), usando sonda 16, administración lenta. Para la aplicación de la ozonoterapia se utilizó un equipo Ozomed construido en el Centro de Investigaciones del Ozono, perteneciente al Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC).

Se realizaron investigaciones de laboratorio de rutina y controles diarios de la sintomatología clínica, además de examen oftalmológico antes del tratamiento y después de este, con agudeza visual Snellen y campo visual cinético tipo Goldmann

con 31,5 asb. Al finalizar la aplicación diaria de ozonoterapia, se continuó con electroestimulación transpalpebral y en punto reflexológico de dorsos de las manos, 10 minutos, utilizando un electroestimulador tipo Scyfix-600. Los datos estadísticos se analizaron y compararon mediante la prueba t de Student. Se consideró $p < 0,05$ como significación estadística.

RESULTADOS

Las reacciones adversas después de la aplicación de la ozonoterapia se observaron en 28 pacientes, lo cual representa el 0,004 % de la muestra estudiada. Los síntomas y signos estudiados fueron temporales. De ellos, 5 pacientes recibieron insuflación rectal y 23 por autohemoterapia mayor; 7 eran del sexo masculino y 21 del femenino. Entre 0 y 14 años se trataron, con alguna sintomatología no deseada, 2 pacientes; de 15 a 30 años, 6 pacientes; de 31 a 45, 9 pacientes; de 46 a 60, 7 pacientes, y mayores de 61 años, 4 pacientes. Se observaron con ligera sensación de náuseas 4 pacientes (3 femeninas y 1 masculino), lo cual desapareció después de la cuarta aplicación de ozonoterapia por auto hemoterapia mayor.

La sensación de estómago repleto fue referida por 6 pacientes (3 hombres y 3 mujeres) a quienes no fue necesario suministrarles medicamentos. Este síntoma se presentó en pacientes a quienes se les había aplicado la insuflación rectal. La euforia la refirieron 5 pacientes, 3 mujeres y 2 hombres. De las 3 mujeres, 2 recibieron insuflación rectal y el resto de los pacientes autohemoterapia mayor. Este síntoma se mantuvo durante todo el tratamiento. Una paciente refirió fatiga inusual y otra refirió sabor metálico bucal, ambas durante el tratamiento por insuflación rectal, lo cual comenzó a desaparecer progresivamente al 5to. día de aplicación del tratamiento.

Fue detectado en 8 pacientes un aumento de la temperatura corporal, 2 de ellos superior a 38 grados centígrados, asociado a rash cutáneo, que cedieron rápidamente al imponer tratamiento sintomático correspondiente. En un mismo período de tiempo, después de 5 sesiones de ozonoterapia, 3 mujeres manifestaron un súbito rash eritematoso, acompañado de prurito, náuseas, habones y ligera hipotensión, al final de la reinfusión de sangre, lo cual desapareció al suspender el tratamiento. No observamos ninguna otra manifestación o síntoma no deseado en el resto de los pacientes estudiados.

DISCUSIÓN

Los reportes internacionales de reacciones adversas a la aplicación de la ozonoterapia la ubica entre las incidencias más bajas con 0,0007 %, lo que coincide con el observado en nuestro estudio con un 0,0004 %. *Bocci* realizó 5 000 autohemoterapias mayores con las bolsas de autotransfusión usando el polyvinyl cloroidal (PVC) con 63 mL de citrato-fosfato de dextrosa (CPD), entre el año 1995 y junio del 2000, y observó que algunos pacientes referían al final de la reinfusión tener temblores en la boca y en la lengua, que atribuyó a una hipocalcemia transitoria por el exceso de citrato, lo cual no ocurría cuando la reinfusión se realizaba lentamente utilizando bolsas con solución de dextrosa citrato-ácido cítrico (ACD), bien calibradas para el volumen de sangre a extraer. En nuestro estudio no observamos este síntoma. Durante la reinfusión, entre el 10 y el 15 % de las mujeres de su muestra reportaron náuseas, molestias estomacales y sabor metálico, relacionado con el estearato de zinc presente como aditivo en el PVC.

En nuestro estudio solo el 0,12 % refirió dichos síntomas. Entre el 20 y el 30 % de las mujeres y hombres refirieron cansancio por al menos un día después del cuarto y quinto tratamiento con AHT. El 20 % no reportó síntomas y el 50 % manifestó bienestar. Algunos pacientes reportaron durante la reinfusión náuseas, sensación de estómago hinchado y un extraño sabor metálico en la boca; otros manifestaron un súbito rash eritematoso, acompañado de prurito, náuseas, habones y ligera hipotensión al final de la reinfusión de sangre. Se consideró que esto podría atribuirse a una sensibilidad progresiva de elementos que se combinan con lipoproteínas o a estearatos de Zinc o similares presentes como aditivos del PVC, lo cual no debe ocurrir si esta reinfusión se realiza lentamente. No se detectaron signos oftalmológicos indeseados.

Las bolsas de autotransfusión que usan PVC son las que más efectos secundarios causaron, pues contienen 63 mL de CPD para colectar por encima de 450 mL de sangre. Usualmente solo se extraen 200 cc de sangre para realizar autohemoterapia mayor y no se descarta el exceso de CPD para evitar la contaminación. Es por eso que desde el año 2000 se utiliza internacionalmente un nuevo sistema atóxico en frascos de vidrio al vacío con volúmenes precisos de citrato de sodio al 3,8 % (1: 9 o 25-225 mL), para concentraciones de ozono entre 20 a 50 mg/mL, lo cual no produce efectos secundarios, y la extracción de sangre se facilita incluso con agujas más pequeñas (G-19). Se concluye que la aplicación de ozonoterapia en pacientes con retinosis pigmentaria demuestra ser un tratamiento médico muy seguro e inocuo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Viebahn-Haensler R. The use of ozone in medicine. Heidelberg: Haug Publishers; 2002. p. 1-164.
2. Jacobs MT. Zwischenfalle und typische komplikationen in der Ozon-sauerstoff-therapie. Baden-Baden: Atti Congresso sull'ozono; 1981:20.
3. Díaz S, González Y, Prieto EA, Azoy A. Genotoxic effect of ozone in human peripheral blood leukocyte. *Mutat Res/Gen Toxicol Environm Mutag.* 2002;517:13-20.
4. Bocci V, Valacchi G, Corradeschi F, Aldinucci C, Silvestri S, Paccagnini E, Gerli R. Studies on the biological effects of ozone: Generation of reactive oxygen species after exposure of human blood to ozone. *J Biol Regul. Homeost Agents.* 1998;12:67-75.
5. Bocci V. Ozone as a bioregulator. *Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today. J Biol Reg Homeos.* 1997;10(2-3):31-53.
6. Madden MC, Friedmen M, Hanley N, Siegler E, Quay J, Becker S, Devlin R. Chemical Nature and immunotoxicological properties of arachidonic and degradation products formed by exposure to ozone, *Environ Health Perspect.* 1993;101:154-64.
7. Bocci V. Ozone as a bioregulator. *Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today. J Biol Reg Homeos.* 1997;10(2-3):31-53.
8. Bocci V. A reasonable approach for the treatment of HIV infection in the early phase with ozonotherapy (autohemotherapy). How "inflammatory" cytokines may have a therapeutic role. *Mediat Inflamm.* 1994;3:315-21.

9. Viebahn R. The biochemical process underlying ozone therapy. *OzoNachrichten*. 1985; 4:18-30.
10. Bocci V. *Ozone. A new medical drug*. AA Dordrecht. The Netherlands: Springer Publishers; 2005. p. 1-28.
11. Bocci V. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Research*. 2006; 37:425-35.
12. Marc RE, Jones BW. Retinal remodeling in inherited photoreceptor degenerations. *Mol Neurobiol*. 2005; 28:139-47.
13. Jones BW, Watt CB, Frederick JM, Baehr W, Chen CK, Levine EM, Milam AH, Lavail MM, Marc RE. Retinal remodelling triggered by photoreceptor degenerations. *J Comp Neurol*. 2003; 464:1-16.
14. Copello M, Eguía F, Menéndez S, Menéndez N. Ozone therapy in patients with retinitis pigmentosa. *Ozone-Sci Eng*. 2003; 25(3):223-32.

Recibido: 11 de septiembre de 2015.
Aprobado: 29 de septiembre de 2015.

Dr. C. *Lázaro Joaquín Pérez Aguiar*. Centro Internacional De Retinosis Pigmentaria "Camilo Cienfuegos". Calle L No. 151, esquina 13, Vedado, La Habana, Cuba. Correo electrónico: lazaro.perez@retina.sld.cu