

Ozonoterapia en el asma bronquial: bases terapéuticas para su aplicación

Escrito por José Turrent Figueras y Silvia A. Menéndez Cepero. Centro de Investigaciones del Ozono, Apartado Postal 6880, Playa, Ciudad de la Habana, Cuba.

Martes 30 de Marzo de 2010 11:34

El asma bronquial es una afección que acapara la atención de amplios sectores de todo el mundo por la alta incidencia de muertes que ocasiona y por los elevados costos hospitalarios que su atención demanda. El ozono es reconocido como un potente agente oxidante capaz de producir efectos adversos cuando es inhalado, y ha sido asociado con la incidencia de crisis asmáticas. Por otra parte, es conocido que cuando el ozono se aplica en dosis adecuadas y por una vía no dañina para el organismo produce variadas acciones biológicas con efectos terapéuticos sin causar reacciones adversas ni daño genotóxico, lo que hace posible su empleo en una gran variedad de procesos patológicos. Existen referencias acerca del empleo de la ozonoterapia en el asma bronquial aunque no se fundamentan los mecanismos fisiológicos mediante los cuales el método propuesto ejerce su acción terapéutica en dicha enfermedad. El presente trabajo pretende explicar los probables mecanismos de acción a través de los cuales la ozonoterapia puede ser efectiva como método terapéutico en el asma bronquial.

Asma bronquial

Clínicamente el asma bronquial es una afección crónica, obstructiva y reversible de las vías aéreas que está caracterizada por una hiperreactividad del árbol bronquial frente a diversos estímulos.¹⁻⁵ En la actualidad esta enfermedad acapara la atención de amplios sectores de todo el mundo por la alta incidencia de muertes que ocasiona y por los elevados costos hospitalarios que su atención demanda.¹ En los Estados Unidos se considera que más de diez millones de personas padecen la enfermedad, contexto en el que se observa un predominio en sujetos de la raza negra.¹ La mortalidad anual se ha incrementado por encima del 30% desde 1980 con una mayor incidencia en mujeres y ancianos.⁵

Aunque la etiopatogenia del asma bronquial ha sido muy discutida e investigada durante décadas,¹ hoy día, se reconoce como una respuesta inflamatoria en la cual intervienen mecanismos genéticos, inmunológicos, neurogénicos y farmacológicos.² Entre ellos, el importante papel que desempeña el mecanismo de respuesta inmunológico.

Desde este punto de vista, se considera que la inflamación de las vías aéreas es el resultado de complejos eventos activados por estímulos inflamatorios interactuando con una numerosa

cantidad de células efectoras primarias residentes en el tractus respiratorio. Dentro de este grupo celular se destacan macrófagos, mastocitos, neutrófilos, eosinófilos, plaquetas y linfocitos T (CD4+)2-6 las cuales una vez activadas liberan mediadores de la inflamación que incluyen histamina, enzimas proteolíticas, mediadores lipídicos, cito cinas, y especies reactivas del oxígeno, entre otras, los que ejercen variados efectos biológicos sobre el epitelio respiratorio además de contribuir al reclutamiento de nuevos elementos celulares con la consecuente amplificación del proceso inflamatorio.

Ozonoterapia

El ozono que se emplea con fines medicinales es un gas constituido por una mezcla ozono-oxígeno y se obtiene al hacer pasar una corriente de oxígeno puro a través de una descarga eléctrica silente, con lo que se logra una concentración entre 0,05 y 5% (v/v). Químicamente es una molécula triatómica, variedad alotrópica del oxígeno.

Como el ozono es un gas extremadamente reactivo e inestable, ha sido postulado que los mecanismos de acción de este agente están relacionados con la generación de productos secundarios en su interacción con los lípidos que se encuentran en el plasma y en las membranas celulares. La reacción del ozono con los lípidos ocurre casi exclusivamente a nivel de los doble enlaces carbono-carbono presentes en los ácidos grasos poli insaturados, generándose peróxidos orgánicos y ozónidos que en cantidades adecuadas y controladas ejercen diferentes acciones biológicas las cuales le confieren al ozono un conjunto de propiedades terapéuticas.

Estos variados efectos biológicos alcanzan resultados terapéuticos cuando el ozono es aplicado en dosis adecuadas y por una vía no dañina para el organismo. Sólo de este modo no se producen reacciones adversas ni daño genotóxico, y la amplia variedad de efectos que genera, hacen posible su aplicación en una gran diversidad de especialidades médicas y dentro de éstas, en una disímil variedad de procesos patológicos.

DISCUSION

Aunque no se fundamentan los principios terapéuticos para la utilización del ozono en el asma bronquial, existen referencias acerca del empleo de la ozonoterapia en esta enfermedad.

Las posibles acciones terapéuticas del ozono en el asma bronquial pueden fundamentarse en varios aspectos.

Acción inmunomoduladora del ozono. Su papel en el asma bronquial.

El ozono ha sido considerado como un agente inductor ideal de citocinas, ya que es atóxico, no

antigénico y produce una respuesta inmune positiva sin efectos adversos cuando se emplea con cautela y bajo condiciones controladas. Además de lo anterior, esta acción también pueden ser catalogada de tipo moduladora si se tiene en cuenta que:

- la acción inmunológica del ozono sobre la sangre está dirigida fundamentalmente sobre los monocitos y los linfocitos T, los cuales una vez inducidos, liberan pequeñas cantidades prácticamente todas las citocinas y particularmente del interferón gamma (Inf.- γ), por lo tanto, la liberación de citocinas se produce de forma endógena.
- de manera tentativa, se considera que durante la administración del ozono con fines terapéuticos pueden incrementar la liberación de antagonistas de las cito cinas, o de estas como la interleuquina-10 (IL-10) y el factor transformador del crecimiento tipo β 1 (TGF β 1), capaces de suprimir la citotoxicidad autor reactiva, por lo tanto, la inducción de cito cinas no sobrepasaría niveles más allá de los necesarios una vez que se activen los elementos contra reguladores también éstos de carácter y naturaleza fisiológicos.

Con estos elementos sustenta entonces el término de “acción inmunomoduladora del ozono”.

Específicamente en el asma bronquial, como respuesta al estímulo alérgico se producen grandes cantidades de inmunoglobulina E (IgE) a partir de lo cual, se genera una cascada de eventos que causan activación de células inflamatorias así como la síntesis y liberación de variados mediadores de la inflamación en las vías aéreas.³

Entre las vías de regulación inmunológica comprometidas en la patogénesis de esta enfermedad, dos cito cinas muestran particular importancia en el control de la producción de la IgE. Sin la interleuquina-4 (IL-4), la producción de esta inmunoglobulina es inhibida. Por otro lado, el interferón gamma (Inf. - γ) puede disminuir la capacidad celular para la producción de IL-4. Así, la interacción de estas dos cito quinas, determinará la producción de IgE en respuesta al estímulo alérgico.

Conociendo el efecto sobre regulador Inf.- γ sobre la IL-4 para la producción de IgE, y teniendo en cuenta que mediante la aplicación de la ozonoterapia se produce una elevación en los niveles de Inf.- γ , es posible plantear la hipótesis de que por esta vía pueden disminuir los niveles séricos del IgE, lográndose así una mejoría en la evolución de la enfermedad.

Papel de las especies reactivas del oxígeno en el asma bronquial.

Acción del ozono sobre los sistemas enzimáticos antioxidantes

Aunque la producción de especies reactivas del oxígeno en el organismo es parte del metabolismo biológico normal y es además, un fenómeno necesario para el adecuado funcionamiento de un conjunto de procesos vitales (ej. fagocitosis), el incremento no controlad de estos productos está muy estrechamente vinculado a la patogenia de una amplia variedad de enfermedades, así como al envejecimiento. Específicamente en el asma bronquial se plantea que las especies reactivas del

oxígeno producen injuria tisular, contracción del músculo liso, incremento de la permeabilidad vascular, respuesta bronquial exagerada y liberación de mediadores.

Para contrarrestar los efectos desfavorables que estas especies originan, en el organismo están presentes mecanismos de defensa antioxidante capaces de mantener un adecuado balance frente a estos potentes agentes oxidantes, y dentro de los sistemas antioxidantes enzimáticos, las enzimas superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa constituyen las mayores fuentes de protección. Por tanto, la excesiva producción de meta bolitos del oxígeno o una inadecuada defensa para contrarrestar su acumulación en el organismo con la injuria tisular consecuente, favorece o acelera el desarrollo de múltiples procesos patológicos.

El ozono posee la propiedad de estimular determinados sistemas enzimáticos antioxidantes protectores contra la acción de los metabolitos del oxígeno. Se conoce que el papel del ozono como estimulante de los sistemas antioxidantes, 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 amortiguadora de los sistemas de defensas antioxidantes contra los radicales libres del oxígeno y los peróxidos. De esta forma el ozono produce un balance dinámico entre pro-oxidantes y sistemas antioxidantes, los cuales mantienen la estructura de la membrana y el metabolismo celular.

Investigaciones desarrolladas en Cuba permitieron demostrar en humanos que la ozonoterapia intravascular ejerce un efecto estimulador o activador del sistema de defensa de la glutatión peroxidasa eritrocitaria, mientras que de forma experimental se encontró un incremento en la superóxido dismutasa y la catalasa en animales expuestos a tetracloruro de carbono, conocido inductor del daño hepático mediado por especies reactivas del oxígeno.

Actualmente se reconoce que un estrés oxidativo moderado induce frecuentemente defensa antioxidante enzimática por lo que se ha señalado al preconditionamiento oxidativo como un mecanismo capaz de explicar las acciones farmacológicas del ozono en aquellas enfermedades mediadas por especies reactivas del oxígeno.

Si se toma en consideración la implicación de las especies reactivas del oxígeno en la patogenia del asma bronquial, así como la acción estimulante del ozono sobre los sistemas enzimáticos de protección antioxidante, entonces se puede plantear esta hipótesis como una de las bases de la eficacia de la ozonoterapia en dicha enfermedad.

Acción del ozono sobre la síntesis y (o) liberación de ciertos autacoides

En la actualidad, en torno al término “autacoides” (frecuentemente utilizado para agrupar a un cierto número de sustancias endógenas con determinada actividad farmacológica) se mantiene una gran polémica, y en muchos sentidos, se considera que tal nombre resulta arbitrario.

La palabra autacoide deriva del griego “autos” (propio) y del vocablo “akos” (agente medicinal o remedio), y se considera como tal a un grupo de sustancias con diversas acciones fisiológicas y

farmacológicas las cuales participan en muchos eventos normales o patológicos. Normalmente están presentes en el organismo o pueden ser formadas localmente en sitios cercanos al lugar de su síntesis teniendo usualmente una vida media muy breve.

En los pacientes asmáticos los eicosanoides producen variados efectos. Las prostaglandinas pertenecientes a la serie E (PGE) relajan el músculo liso bronquial produciendo dilatación bronquial; lo mismo acontece con la prostaciclina (PGI₂), la cual antagoniza la broncoconstricción inducida por otros agentes. Las prostaglandinas de la serie F (PGFs) y la PGD₂ contraen la musculatura bronquial e inducen contracción de los bronquios al igual que el tromboxano A₂ (TxA₂) y los leucotrienos LTC₄ y LTD₄.

Existen trabajos que refieren la interacción del ozono y los metabolitos del ácido araquidónico cuando el gas es empleado por vía inhalatoria. Se señala a los eicosanoides como uno de los elementos responsables de la toxicidad pulmonar tras la exposición al ozono por esta vía.²⁶ En otros trabajos, sin embargo, no se reportan hallazgos similares.²⁷

Poco ha sido estudiado acerca de los efectos del ozono aplicado por una vía diferente a la respiratoria y el estado de los meta bolitos del ácido araquidónico, fundamentalmente en humanos. Scrollaveza y col. en un grupo de caballos que fue tratado con ozono mediante autohemotransfusión encontraron una menor incidencia de complicaciones pulmonares y refirieron la posibilidad de que este efecto pudiera estar relacionado con un mecanismo dependiente de prostaglandinas,²⁸ aunque era necesario la realización de futuros experimentos. Bocci¹⁴ ha referido de forma hipotética, que tras la ozonización sanguínea se puede producir la liberación de eicosanoides tales como algunas prostaglandinas de la serie E.

De ser cierta esa hipótesis, el mecanismo de acción del ozono a nivel pulmonar se explicaría a través del sistema de la proteína G que activa a la adenilciclase con el consecuente incremento de AMPc,²⁹ el cual actúa como segundo mensajero amplificando el efecto de las prostaglandinas e inhibiendo los canales lentos del calcio con la consiguiente bronco dilatación.

Estudios preliminares realizados en Cuba³⁰ con pacientes sometidos a terapias con ozono, aplicado mediante insuflación rectal, han permitido conocer cómo influye esta terapéutica sobre determinados autacoides. En cinco pacientes con diferentes enfermedades (asma bronquial, atrofia del nervio óptico, demencia senil, glaucoma y osteoartrosis) se tomaron muestras de sangre previas y posteriores al tratamiento con ozono, observándose que el TxB₂ y la relación TxB/6-KetoPGF₁ disminuyeron significativamente después del tratamiento.

Sin embargo, los autores consideran que el papel principal del ozono no estaría en mantener el adecuado balance biológico de estos autacoides, ya que de sus funciones depende una gran variedad de eventos del organismo humano. en este aspecto debe profundizarse en futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

Los posibles mecanismos de acción terapéutica del ozono en el asma bronquial pueden relacionarse con su efecto inmunomodulador, su acción estimulante sobre los sistemas enzimáticos antioxidantes y su relación con la liberación de determinados autacoides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstein R.A. Asthma. *Ann. Intern. Med.*, 121, 698, 1994.
2. Mapp C.E. et al. Mechanisms and pathology of occupational asthma. *Eur Resp J.*, 7, 544, 1994.
3. Karol M.H. Animal models of occupational asthma. *Eur. Resp. J.*, 7, 555, 1994.
4. Balmes J.R. The role of ozone in the epidemiology of asthma. *Env. Health Persp.*, 4, 219, 1993.
5. Teran L.M. Montefort S., Douglass J., Holgate T. Neutrophil and eosinophil chemotaxins in asthma. *Quart J. Med.*, 86, 761, 1993.
6. Herd C.M., Page C.P. The platelet in asthma. *Platelets*, 4, 293, 1993.
7. Viebahn R. The use of ozone in Medicine. 2nd. Rev., Haugh Pub Ed., Germany, 7-100, 1994.
8. Gabrielson E.W. Yu X.Y., Spannhake W.E. Comparison of the toxic effects of hydrogen peroxide and ozone on cultured human bronchial epithelial cells. *Env. health Persp.*, 102, 972, 1994.
9. Pryor W.A., Uppu R.M. A kinetic model for the competitive reactions of ozone with amino acid residues in proteins in reverse micelles. *The J. of boil. Chem.*, 268, 3120, 1993.
10. Jacobs M.T. Zwischenfalle und typische komplikationen in der Ozon-sauerstoff-therapie. *Atti Congresso sull'ozono. Baden-Baden*, 11, 5, 1981.
11. Díaz S., Menéndez S., Eng. L., Fernández I. No increase in sister chromatid exchanges and micronuclei frequencies in human lymphocytes exposed to ozone in vitro. *Proceedings of the 12th Ozone World Congress (France)*, 3, 43, 1995.
12. Greenberg J. An auto-vaccine for human use produced with the aid of gas, an 8 year retrospective study, clinical statistics, case presentation and methodology. *Proceedings of the Eleventh Ozone World Congress (San Francisco)*, 3, 19, 1993.
13. Bocci V. Ozone therapy today. *Proceeding of the 12th World Congress of the International Ozone Association (France)*, 3, 13, 1995.
14. Bocci V. Ozonization of blood for the therapy of viral diseases and immunodeficiencies. A

hypothesis. *medical Hypotheses*, 39, 30, 1992.

15. Bocci V. Autohemotherapy alter treatment of blood with ozone. A reappraisal. *The J. of Intern. Med. Res.*, 22, 131, 1994.
16. 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. *Mediators of inflammation*, 3, 315, 1994.
17. Jarjour N., Callhouh W.J. Enhanced production of oxygen radicals in asthma. **J. Lab. Clin. Med.**, 131, 136, 1994.
18. Harman D. Aging: prospects for further increases in the functional life span. **Age** 17, 119, 1994.
19. Darr D., Fridovich I. Adaptation to oxidative stress in young, but not in mature or old *Caenorhabditis elegans*. **Free Rad. Biol. and Med.**, 18, 195, 1995.
20. Winklhofer-Roob B.M. Oxygen free radicals and antioxidant in cystic fibrosis: the concept of an oxidant-antioxidant imbalance. **Acta Paediatr.**, 395, 49, 1994.
21. Hernández F., Menéndez S., Wong R. Decrease of blood cholesterol and stimulation of antioxidative response in cardiopathy patients treated with endovenous ozone therapy. *Free Rad. Biol. & Med.* 19, 115, 1995.
22. Kontorschikova C.N. Biochemical safety control in ozonotherapy. Proceedings of the 12th Ozone World Congress (France), 3, 231, 1995.
23. León O., Merino N., Menéndez S., Castillo R. et al. Ozone Oxidative preconditioning: A protection against cellular damage by free radicals. Proceedings of the 13th Ozone World Congress (Japan), 2, 707, 1997.
24. Halliwell B., Cross C.E. Oxygen derived species: Their relation to human disease and environmental stress. **Env. Health Persp.**, 102, 5, 1994.
25. Goodman and Gilman's. *The Pharmacological basis of therapeutics*. Eighth ed., Pergamon Press, USA 574-606, 1990.
26. Weideman P.A., Schlesinger R.B. Effect of *in vitro* exposure to ozone on eicosanoid metabolism and phagocytic activity of human and rabbit neutrophils. **Inhalation Toxicology**, 6, 43, 1994.
27. Fouke J.M., Wolin A.D., McFadden E.R. Effects of ozone on lung mechanics and cyclooxygenase metabolites in dogs. **Prostaglandins**, 42, 343, 1991.
28. Scrollavezza P., Dall'aglio R., Poldi R., Pezzoli G. The ozonized autohemotransfusion in

halothane-anesthetized horses. Proc. Of the Eleventh Ozone World Congress (San Francisco), 3, 53, 1993.

29. 29. Offenbacher S., Heasman P.A. Collins J.G. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant periodontal disease expression. **J. Peridontol.**, 432, 1993.
30. 30. León O.S. Menéndez S., Cruz E., Turrent J., Roselló J., Closa D. Activación de mediadores oxidativos endógenos en el tratamiento con ozono. XII Seminario Científico Centro Nacional de Investigaciones Científicas. **Revista CENIC, 26** (Número Especial), 103, 1995