

**“NUEVOS HORIZONTES EN LA
OZONOTERAPIA”**

EL OZONO EN OFTALMOLOGIA EXPERIENCIA CUBANA

Autoras: Dra. Mirta Copello Noblet
Especialista de 2 do grado en Oftalmología
Profesor Instituto de Ciencias Médicas
Jefa del Servicio de Oftalmología del Hospital
Salvador Allende.

Dra. Silvia Menéndez
Investigador Titular Dr.C. Químicas

2009

A fundus photograph of a retina showing signs of Retinitis Pigmentosa. The optic disc is visible on the left side, appearing pale and slightly swollen. The retinal vessels are visible, and there are numerous small, dark, pigmented spots scattered across the retina, particularly in the peripheral areas. The overall appearance is that of a retina affected by this degenerative disease.

Retinitis Pigmentaria

Retinosis Pigmentaria: Características

Prevalencia: 1 / 4000; 1 500 000 afectados mundialmente

Herencia: AD, AR, XL, Mitocondrial, Aislada, Digénica

Síntomas: Ceguera Nocturna, Pérdida del CV, Visión Tubular, Disminución AV

ERG (Crítico): Disminución de la Amplitud, finalmente No Reproducible

Características

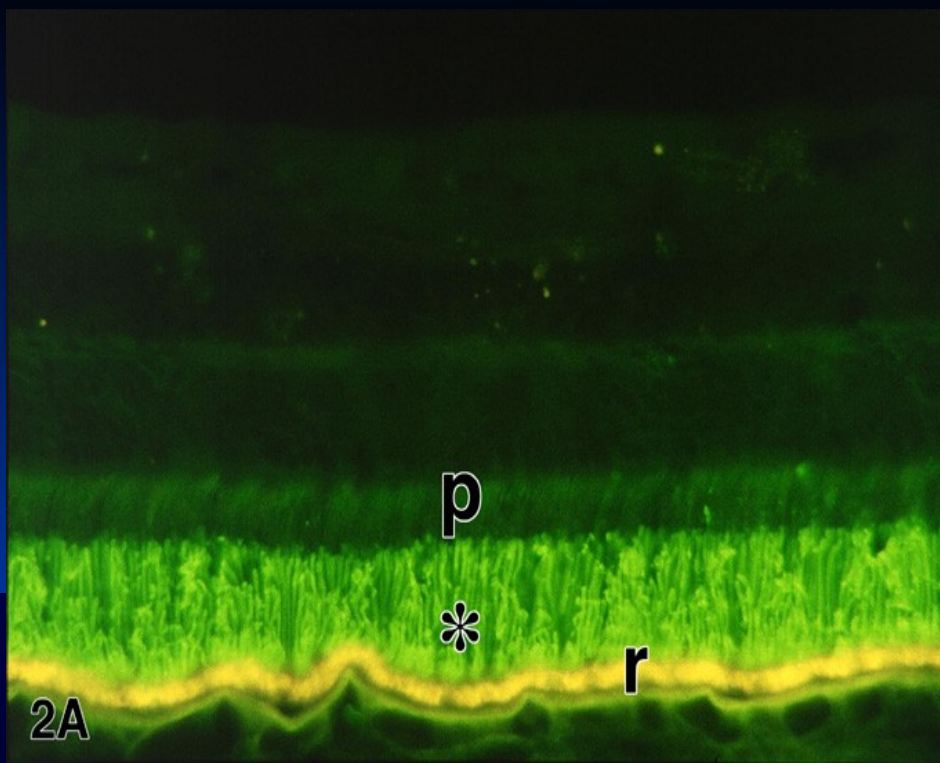
- Se caracteriza por afectar inicialmente a las células visuales y la capa de epitelio pigmentario para abarcar posteriormente a todas las capas retinianas y la coriocapilar.
- Básicamente existen dos formas de presentación, las típicas (CORD), cuando la degeneración comienza por los bastones y las atípicas (COD), cuando comienza por los conos.
- Puede encontrarse asociada a otras enfermedades.

Características

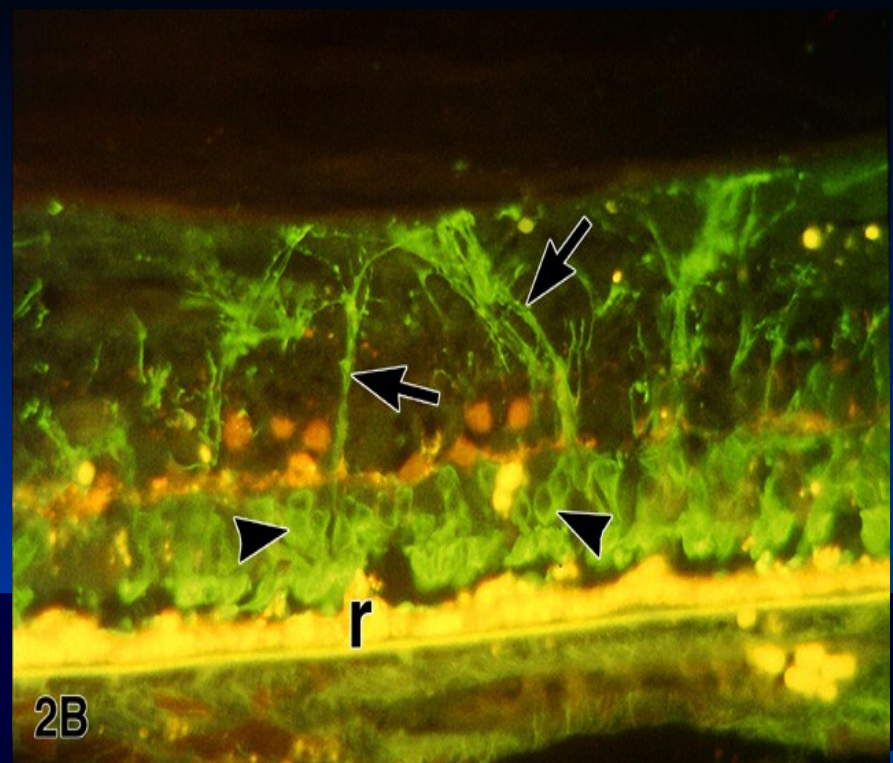
- Las personas que padecen la enfermedad pierden: *campo visual, y/o agudeza visual*.
- El diagnóstico se realiza por exámenes de agudeza visual, campo visual, fondo de ojo y ERG
- No existe todavía un tratamiento específico que elimine la causa que produce la alteración del gen.
- No obstante algunos países han realizado diversos esfuerzos buscando alternativas terapéuticas que mejoren la calidad de vida de estos pacientes.

Estudios hemodinámicos realizados por investigadores, ya demostraron:

- ❁ Disminución significativa del flujo sanguíneo,
 - ❁ Gran disminución del diámetro vascular,
 - ❁ Aumento de la viscosidad de la sangre,
 - ❁ Déficit marcado de oxígeno en la retina,
 - ❁ Déficit de nutrientes necesarios para el metabolismo de las células visuales.
- 🌿 ***Recordar las similitudes anatómicas, histológicas y fisiológicas a las del Sistema Nervioso Central por ser el ojo una extensión del cerebro.***



Retina normal



Retina con RP

- Las paredes vasculares con esclerosis, atrofia, depósitos perivasculares ricos en lípidos hidrofóbicos y elastina, con depósitos prominentes de matrix extracelular (ECM) en el endotelio vascular que contiene lípidos y calcio que disminuyen progresivamente la luz de los vasos sanguíneos y en casos muy avanzados la ocluye totalmente.
- En las regiones donde se pierden los fotorreceptores y se forman osteoblastos, **la coriocapilar invariablemente también se pierde.**

Fundamentos

- Normalmente estas células necesitan grandes cantidades de oxígeno proveniente de la coriocapilar, la cual se relaciona estrechamente con los fotorreceptores, garantizando un funcionamiento normal.
- ***Sin embargo, estudios histopatológicos han demostrado que la coriocapilar se atrofia y desaparece en las áreas retinianas afectadas.***

Fundamentos

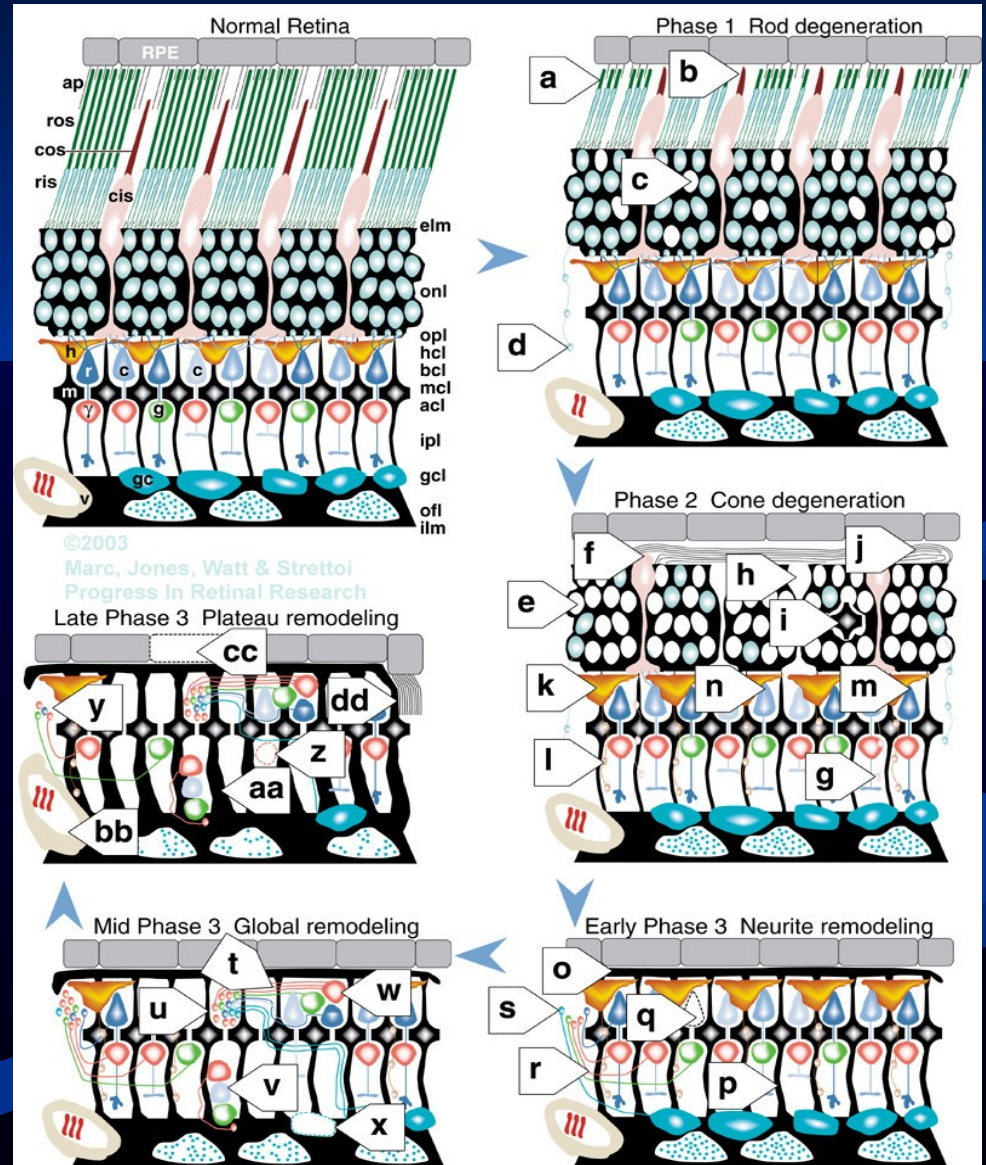
- ⚡ En la Retinosis Pigmentaria se produce un proceso de acortamiento de los segmentos externos de los fotorreceptores, causado inicialmente por la incapacidad de utilizar adecuadamente las opsinas que contribuyen a la formación de los discos de estos segmentos externos, redistribuyendo estas opsinas en los segmentos internos, desencadenando una reacción inmunológica.

La incapacidad de las células del Epitelio Pigmentario Retiniano de transportar los elementos de desecho provenientes del fotorreceptor, produce:

- Formación de radicales libres.
- Cambios en el metabolismo del fotorreceptor.
- Disminución de los niveles de oxigenación y de los niveles de glutatión en el epitelio pigmentario de la retina.
- Liberación de aldehídos citotóxicos y genotóxicos derivados de la peroxidación lipídica.
- Disminución del espacio subretinal.

Fundamentos

- A pesar de esto hay grupos celulares que resisten el stress prolongado, exhibiendo una estructura molecular y funcional aparentemente normal que les permite sobrevivir y relacionarse entre si.



Ozonoterapia

- Cuba ha desarrollado una red de centros para la aplicación del ozono, lo que ha permitido adquirir una profunda experiencia sobre las ventajas clínicas de esta terapéutica.



- Distribución de Centros de Retinosis Pigmentaria

MECANISMO DE ACCION:

Están relacionados con la generación de productos secundarios en su interacción con los dobles enlaces carbono - carbono presentes en los compuestos orgánicos que se encuentran en el plasma y las membranas celulares.

Como los ácidos grasos polinsaturados se encuentran en un porcentaje elevado en el organismo va a existir la interacción del ozono con estos generando peróxidos orgánicos y ozonidos que en cantidades adecuadas y controladas ejercen diferentes acciones biológicas, confiriendole al ozono una serie de propiedades terapéuticas.

Objetivo

**Analizar Evolutivamente la Respuesta
Campimétrica al Tratamiento con Ozono
por vía Rectal en pacientes portadores
de Retinosis Pigmentaria Típica**

Sujetos y Métodos: Sujetos

- **Portadores de RP Típica (No Asociada)**
- **Consentimiento Informado**
- **No Contraindicación al Tratamiento**
- **No Otro Tratamiento**
- **Homogeneidad Muestral:**

Pareo por Edad, Sexo y Estadio de la Enfermedad

NS: $\alpha=0,01$

Sujetos y Métodos: Métodos

Ozonoterapia

- 200 cc / 30 mg/L x Sesión
- Vía rectal
- Frecuencia Diaria
- 15 Sesiones

Tratamiento único

Sujetos y Métodos: Métodos

Seguimiento

- Perimetría Goldmann
- Isóptera V4 e Estímulo Blanco
- Cálculo Area (mm²; %)
- CV Basal y Mensual Post tratamiento

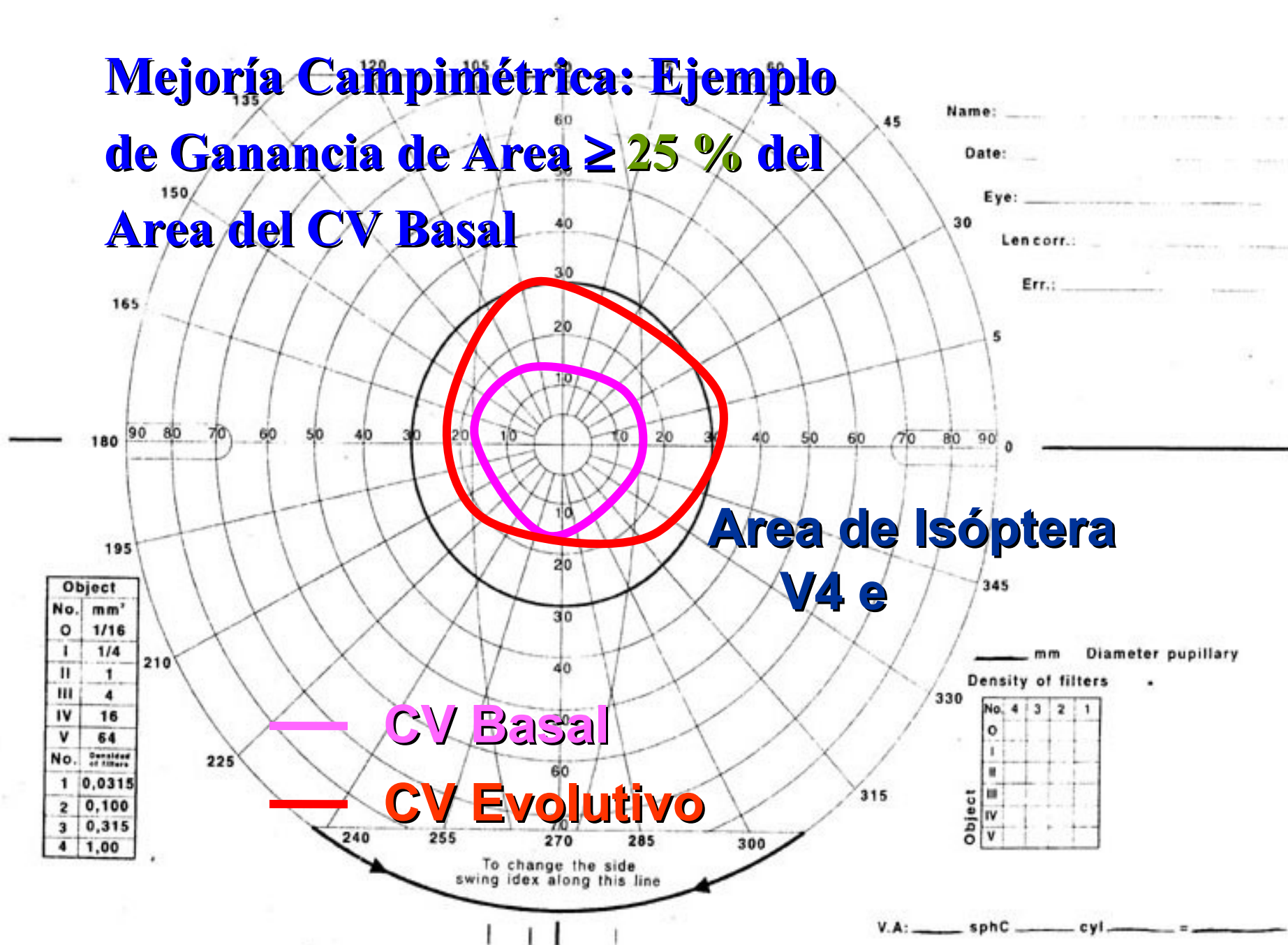
Sujetos y Métodos: Métodos

Criterio de Mejoría

Aumento del Area del CV $\geq 25\%$

sobre el Area del CV BASAL en al menos
2 exámenes consecutivos

Mejoría Campimétrica: Ejemplo de Ganancia de Area $\geq 25\%$ del Area del CV Basal



Area de Isóptera
V4 e

CV Basal

CV Evolutivo

Tabla 1: Características Demográfico Clínicas de la Muestra.

<u>Característica</u>	<u>Valor</u>
n	40
Razón M / F	1.12
Edad Media	35.62
DS	11,31
AV Media	0,41
DS	0,10
Area CV (mm ²) Media	423,06
DS	58,17
Estadios I / II / III / IV	10/10/10/10

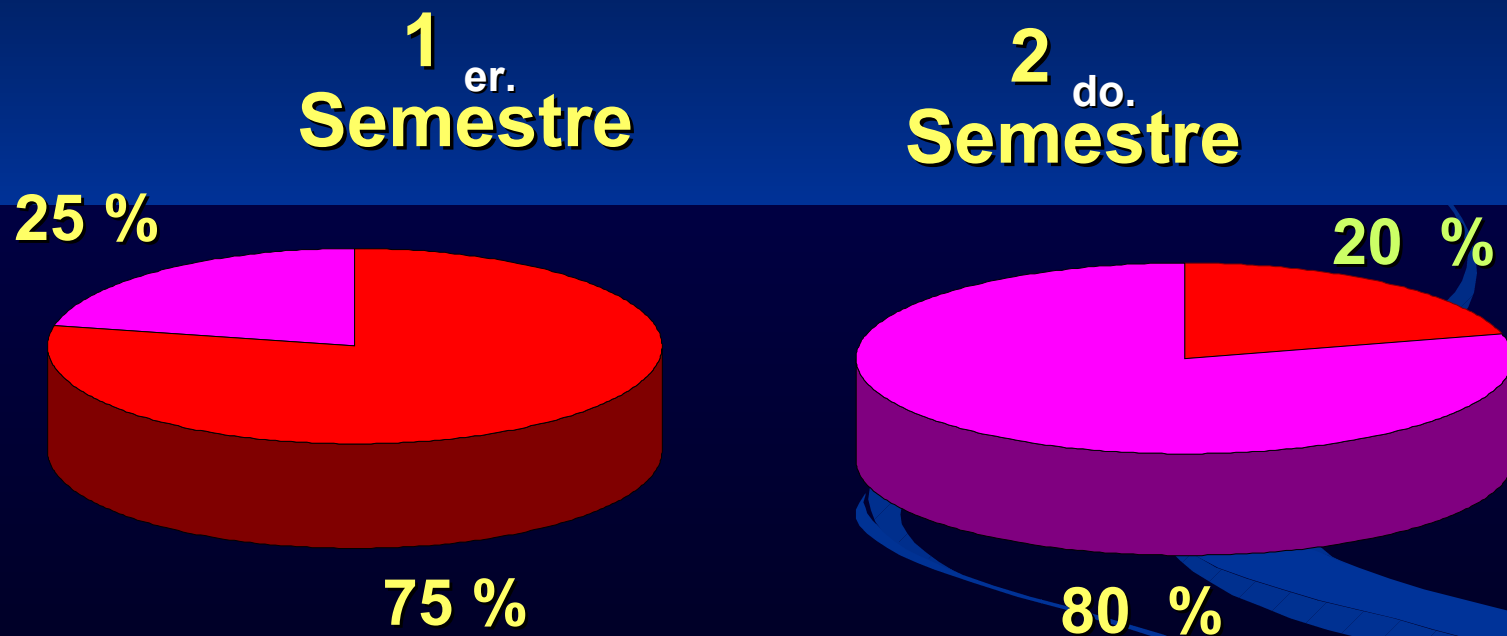
Tabla 2: Mejoría Campimétrica

tras Ozonoterapia. Generalidades

<u>Característica</u>		<u>Valor</u>
Casos Mejorados	n (%)	35 (87,50)
Mejoría	%	32,87
Promedio	mm ²	130,05

NS: $\alpha=0,01$

Gráfico 1: Mejoría Campimétrica. Casos mejorados por Semestre



$$x_2 = 64,23; df = 1; p = 0,0001$$



Mejorados



No Mejorados

Gráfico 2: Mejoría Campimétrica tras Ozonoterapia. Variación Temporal

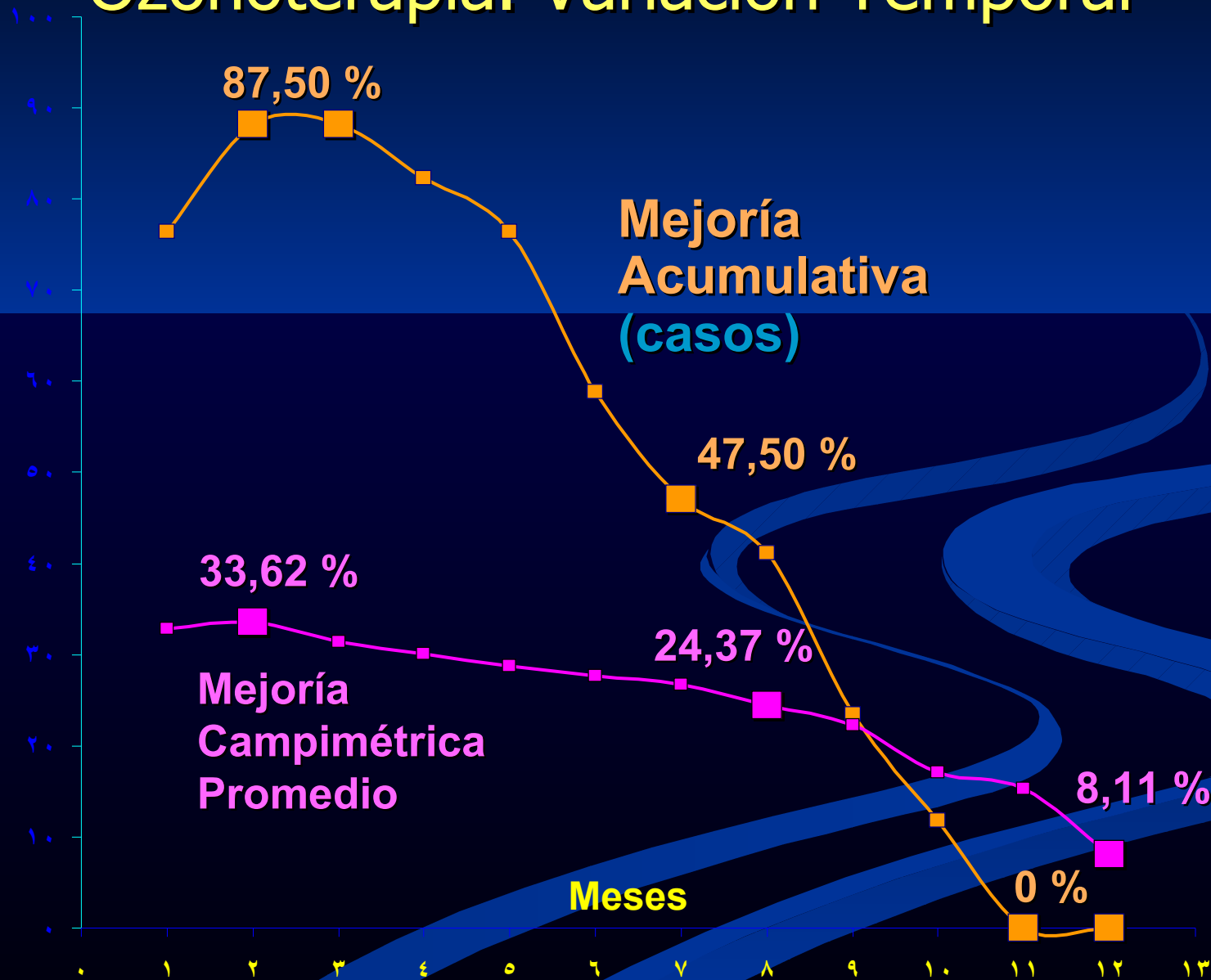


Gráfico 3 : Respuesta Campimétrica Evolutiva según Estadio de la Enfermedad.

%

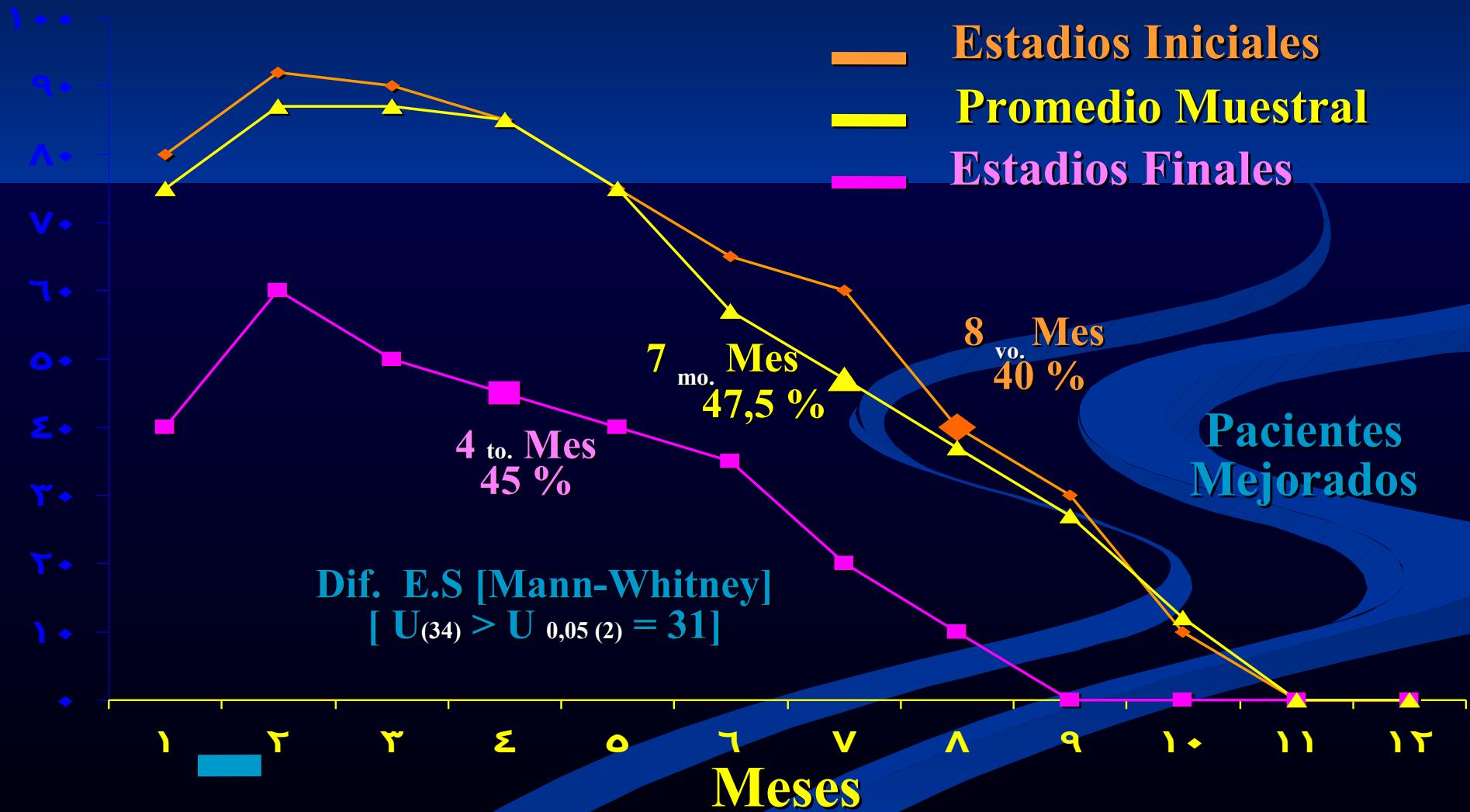
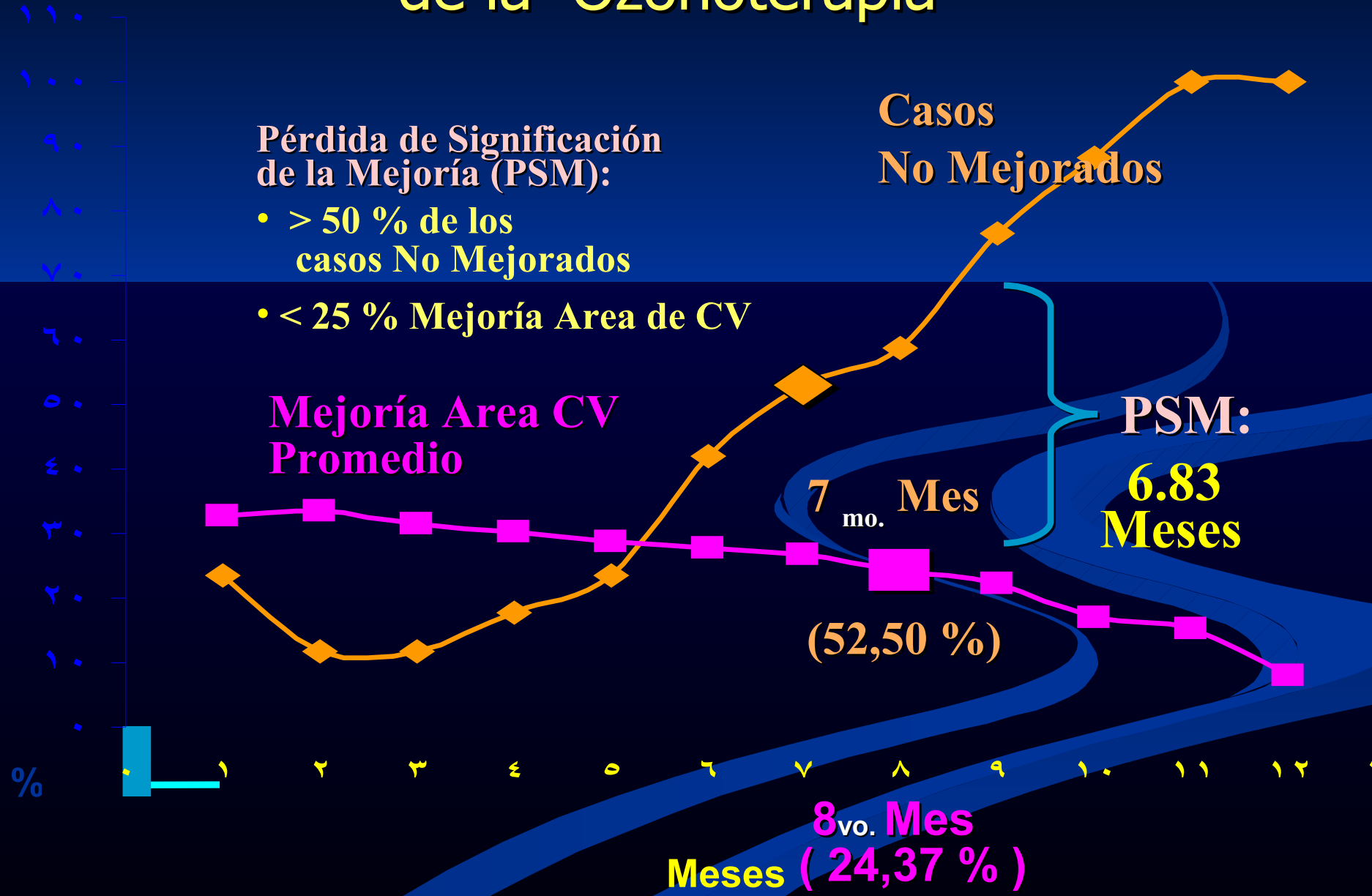



Gráfico 4 : Pérdida del Efecto Terapéutico de la Ozonoterapia



Conclusiones_

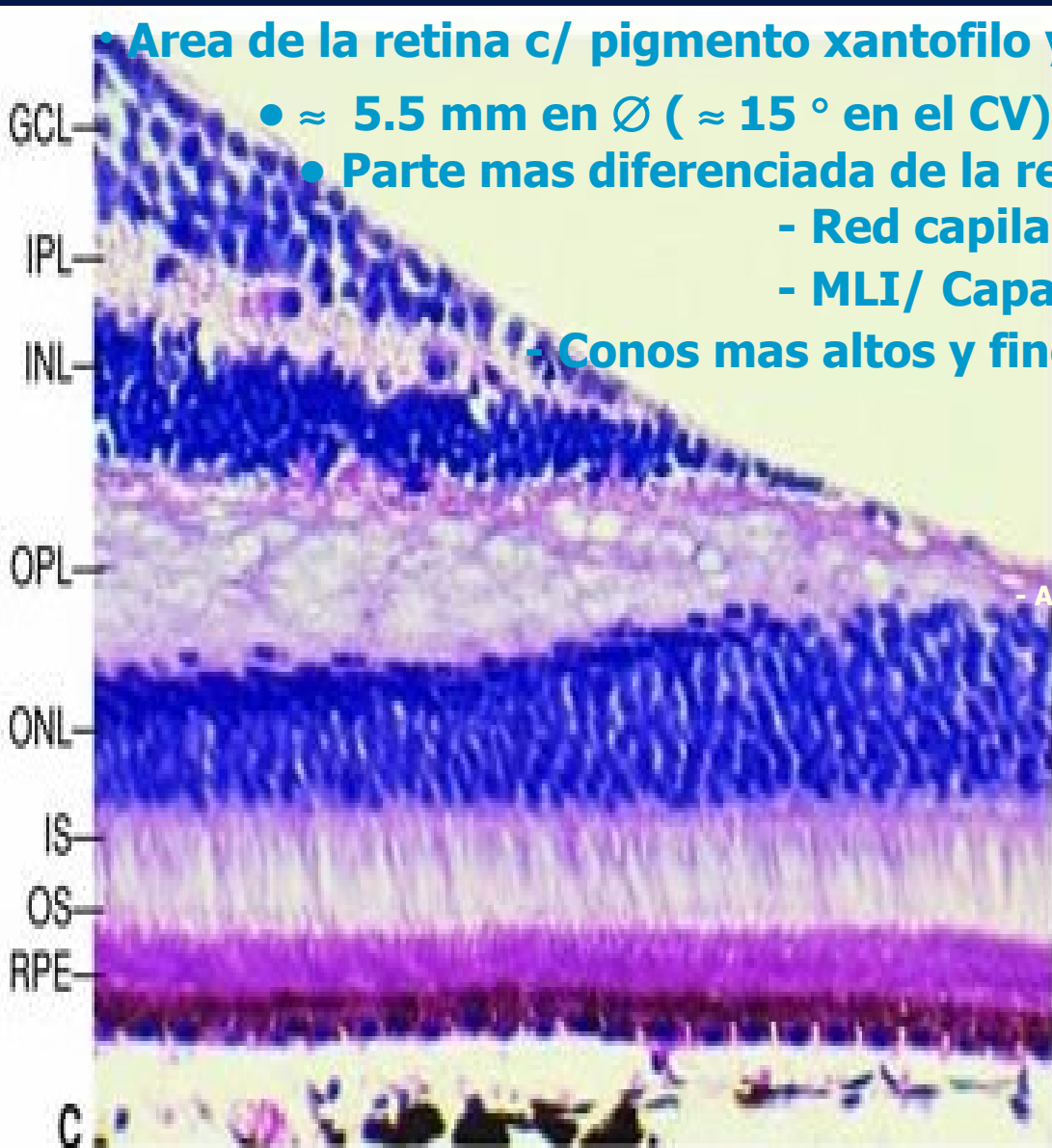
- La Ozonoterapia *MEJORA* la Evolución Campimétrica Natural de la RP, no así en cuanto a Agudeza Visual.
- Esta respuesta campimétrica es *TRANSITORIA*, siendo más significativa en los primeros 6 MESES ,post-tratamiento y *limitada* a cortos períodos de tiempo (< 1 AÑO).
- El *ESTADIO EVOLUTIVO* de la Enfermedad influye *NEGATIVAMENTE* en la respuesta al tratamiento.

Ozono como terapia
suplementaria en
edema macular de
diferentes etiologías.



Edema Macular

Particularidades Anatómicas de la Macula



• Area de la retina c/ pigmento xantofilo y 2 o + capas de cells ganglionares

• ≈ 5.5 mm en \varnothing ($\approx 15^\circ$ en el CV)

• Parte mas diferenciada de la retina

- Red capilar continua

- MLI/ Capa Plexiforme Externa mas gruesa

- Conos mas altos y finos

- Capa de Henler c/ pobre soporte glial

- Adherencia VR especializada

• # 1 en la Retina en:

- Demanada Metabolica

- Elements Neurosens x mm²

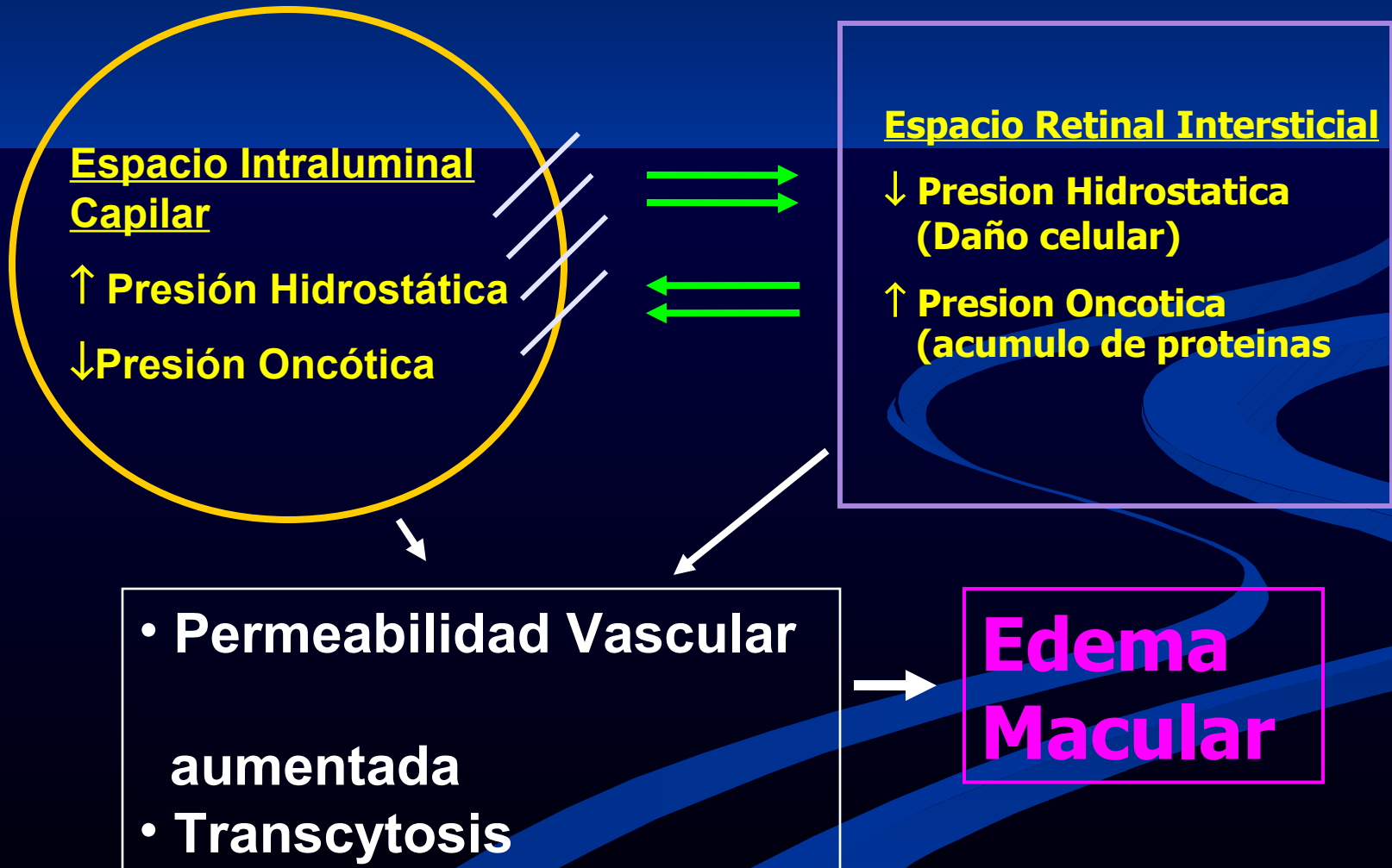
(> 150 000)

- Concentracion de capilares

x area (retina / cc)

Edema Macular. Fisiopatología

Ruptura de la
Barrera H/R Interna



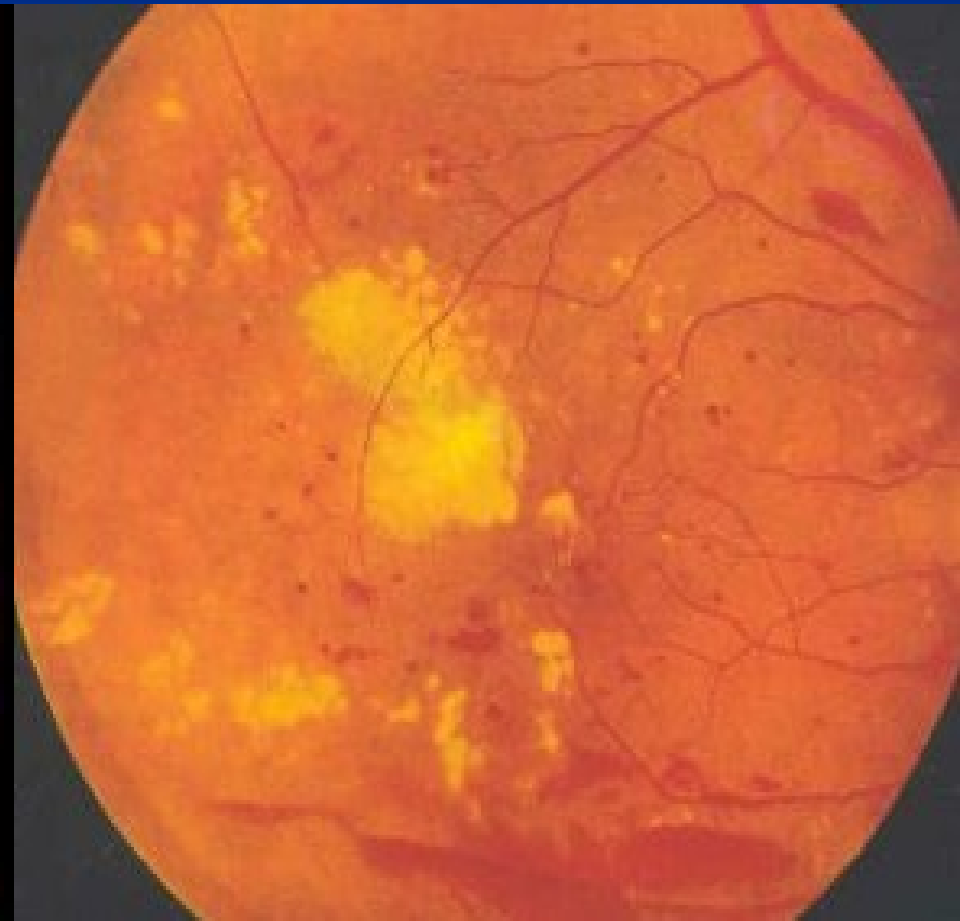
Objetivos

- ❖ Mostrar los resultados de la ozonoterapia como terapia suplementaria en el manejo del edema macular asociado a diversas patologías oculares.

Diseño

- Exposición de Resultados de Series de Casos
- Ozono rectal como modalidad terapéutica suplementaria en casos de Edema Macular (EM) secundario a :
 - Edema Macular Diabético
 - Oclusión de la vena central de la retina
 - Retinosis Pigmentaria
 - Pseudoafaqia

Edema Macular Diabético



Retinopatía Diabética

Blancos Etiopatogénicos:

Cambios Hemorreológicos

- Desplazamiento de la curva de afinidad por el Oxígeno de la Hb
- Aumento de lactatos intracelulares
- Aumento de la agregabilidad globular con disminución de su deformidad
- Disminución de la desagregabilidad plaquetaria
- Aumento de la viscosidad de la sangre
- Aumento del factor VIII y del fibrinógeno



Retinopatía Diabética

Lo anterior conlleva un estado de complicaciones isquémicas y microtrombóticas, con anoxia y muerte de la capa de fibras nerviosas por falta de perfusión sanguínea

Utilidad Potencial del Ozono

- Oxigenante y favorecedor de las propiedades reológicas sanguíneas
- Antioxidante endógeno

Objetivo General

❖ Analizar evolutivamente la respuesta al tratamiento con Ozono por vía rectal y Ozono con Láser en pacientes portadores de Maculopatía Diabética.

Tratamiento Farmacológico

- Edema Macular Diabético.
- Inyección Intravítrea de corticosteroides: Acetonido de Triamcinolona
- En múltiples estudios se ha demostrado la mejoría del edema macular y también la mejoría visual de los pacientes con edema macular refractario al Láser después de inyección IV de triamcinolona.
- Efecto transitorio por tanto, existe necesidad de retratamiento.
- Complicaciones y Riesgos inherentes a la inyección.

Terapéutica Asociada

Tto. Médico

Control por el internista

- Control de la glicemia
- Control de la Tensión Arterial
- Control de Lípidos
- Ozonoterapia

Tto. Oftalmológico:

FOTOCOAGULACION C/ LASER

- Fotocoagulación Panretinal.
- Fotocoagulación del Edema Macular.



Método

Ozonoterapia

- 200 ml/30 mg/L en cada Sesión
- Vía rectal
- Frecuencia Diaria
- 20 Sesiones trimestral

Edema Macular Diabético

Sujetos y Métodos

- Estudio prospectivo, descriptivo
- Ptes. c/ Edema Macular diabético

(Tipo Difuso)

- 40 pacientes:

20 Laser en rejilla

20 c/ O3 y Laser en rejilla

Grupos pareados:

Grado de RD

Tipo de DM

Edad/Sexo

- Seguimiento: 3 meses

OCT 3 (Stratus Zeiss-" Fast Macular

Protocol")

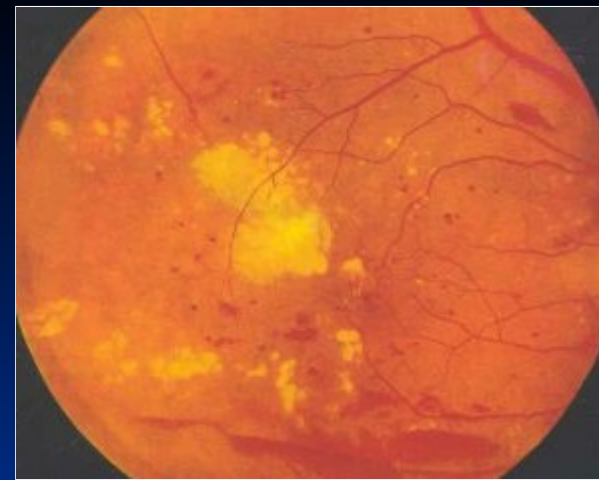


Tabla 1: Caracterización Inicial de la muestra

<u>Variable</u>	<u>Valor</u>
• Total	40
• Edad (promedio)	49.8 años
• DM 2	62.5 %
• Grado de RD	
NP	67.5 %
P	32.5 %
• AVMC (promedio)(Snellen)	0.22
• Grosor Macular (μm) (promedio)	498

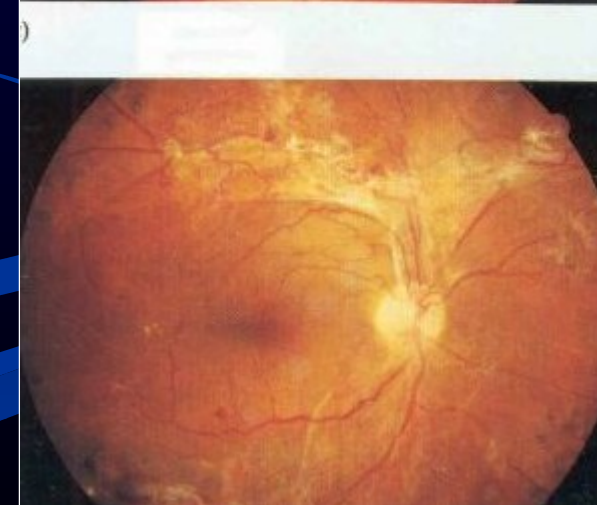
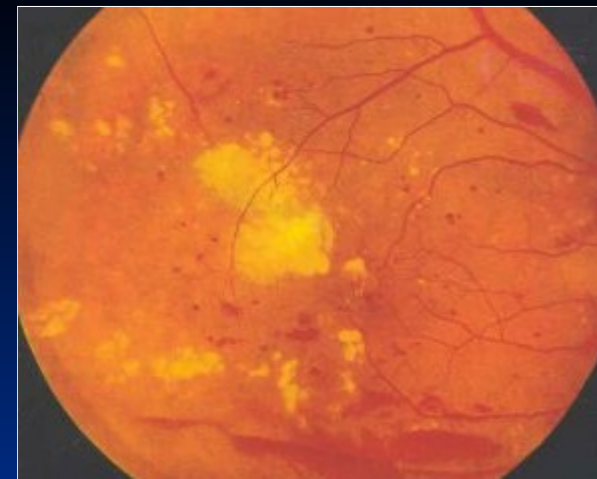
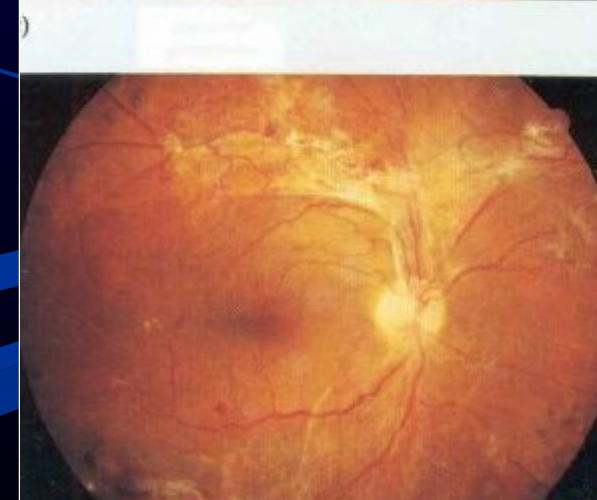
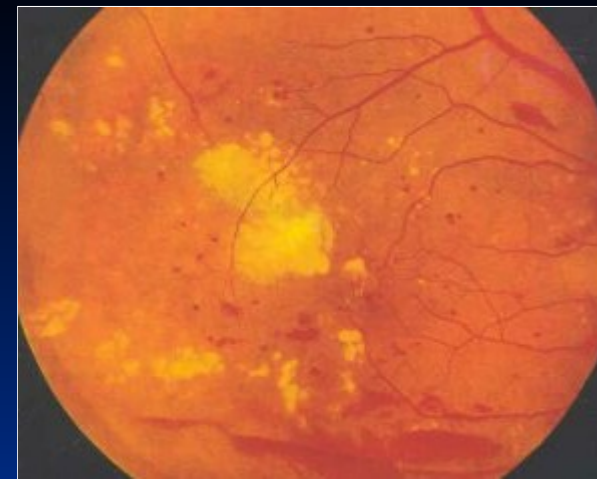


Tabla 2: Resultados

<u>Variable</u>	<u>Laser</u>	<u>Laser+Ozono</u>	<u>p</u>
• AV Final (media)	0.42	0.58	0.041
• Casos c/ Mejoría Visual (%)	25	65	0.015
• # Sesiones (laser)	2.6	1.8	0.03
• Grosor Macular Final (promedio) (μm)	322	217	0.05
• % Mejoría Grosor Macular	46	79	0.04

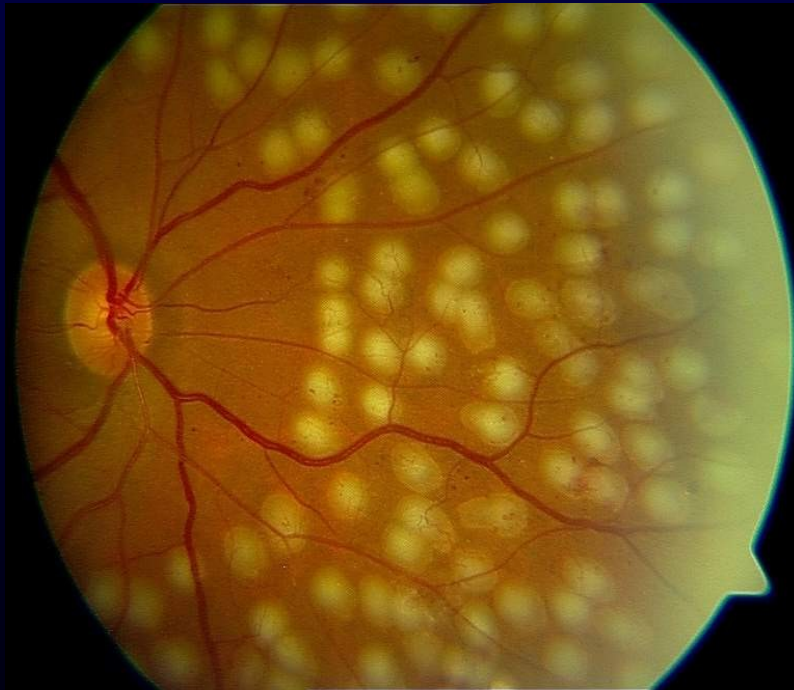


FOTOCOAGULACION RETINIANA

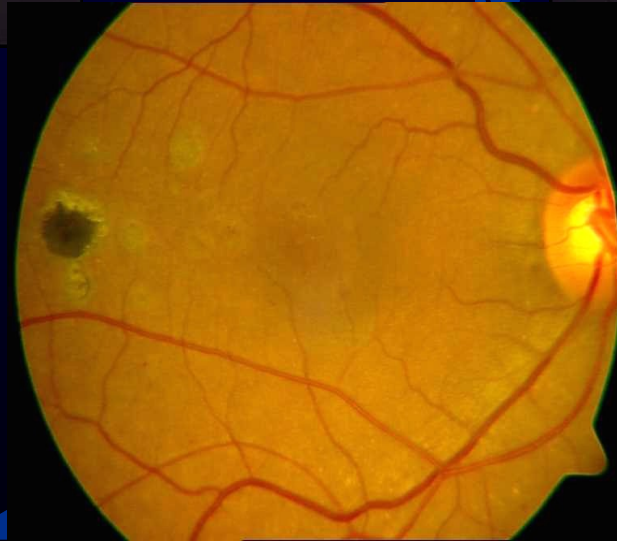
LOCAL



2 DIAMETROS PAPILARES



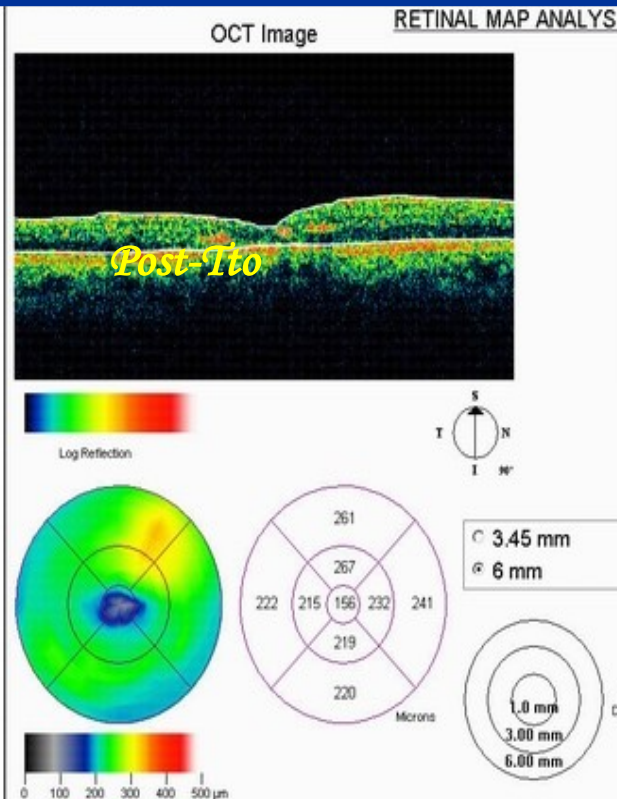
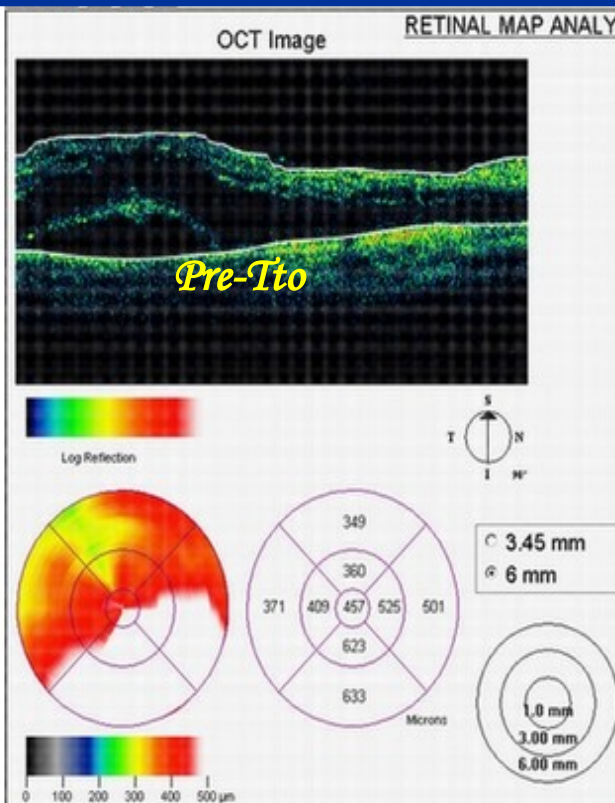
Regresión de RDNP después del tratamiento combinado



RETINOPATIA DIABETICA NO PROLIFERTIVA

Resultados aplicación de Ozonoterapia O₃ como suplemento de la foto coagulación en el Edema Macular Diabético tipo Difuso

Grupo Láser + Ozono



AV Inicial: 0.1

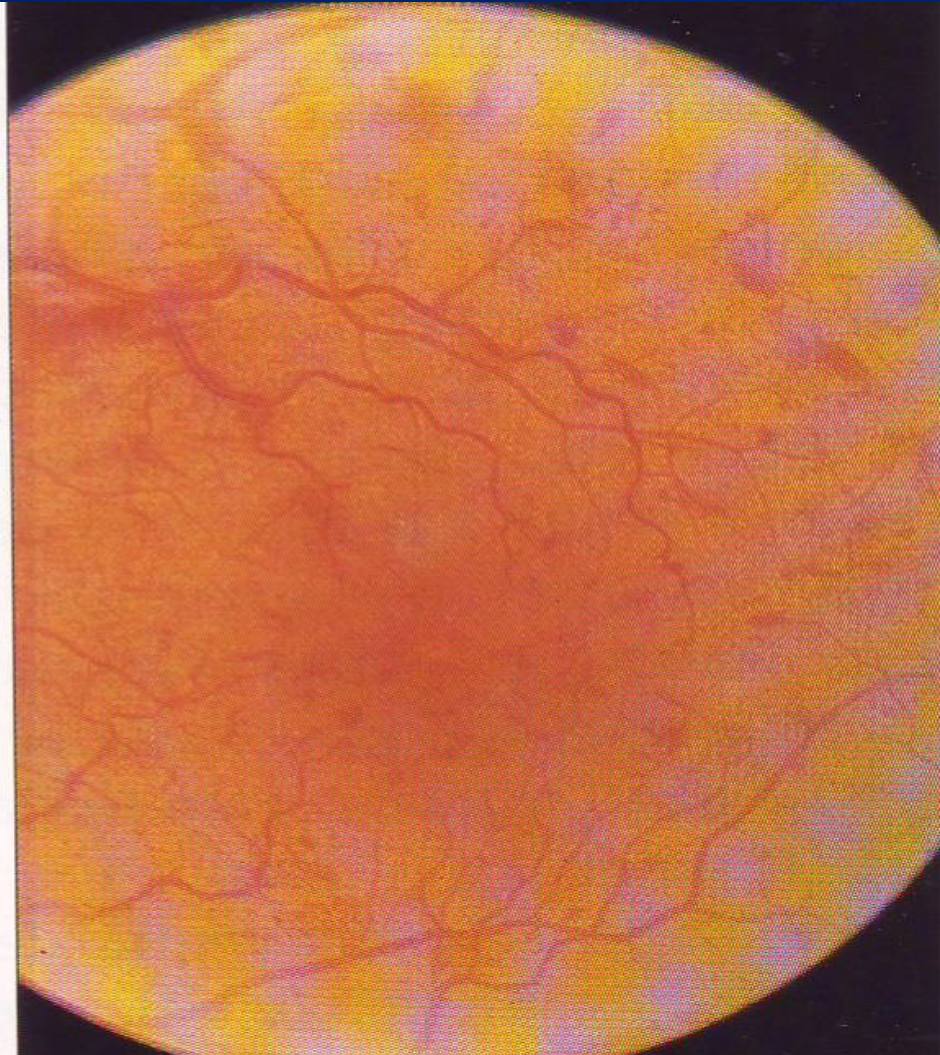
Final: 0.6

*Grosor Retinal Inicial:
457 μm*

*Final: 196
μm*

(57 % Mejoria)

Oclusión de la vena central de la Retina



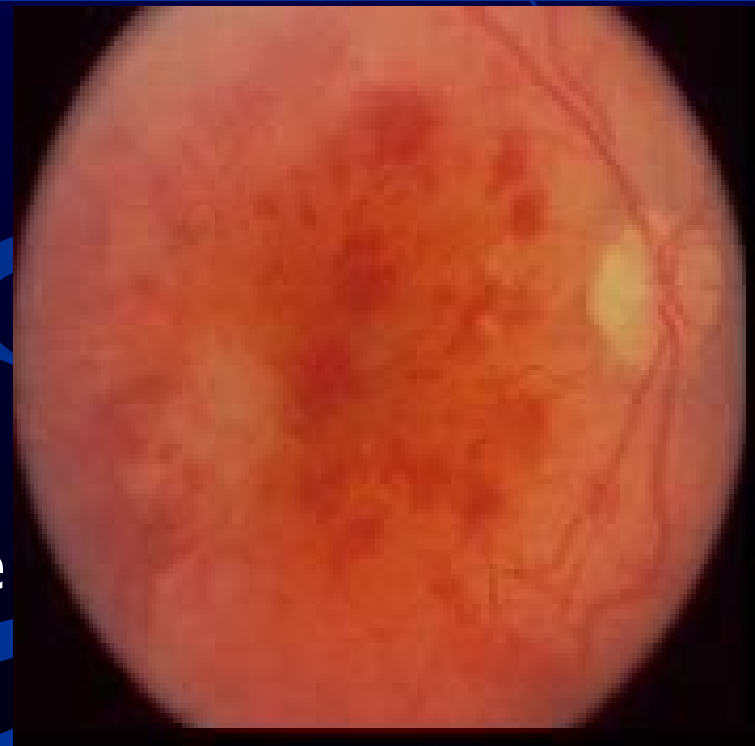
OCCLUSION DE LA VENA CENTRAL DE LA RETINA

Blancos Etiopatogénicos:

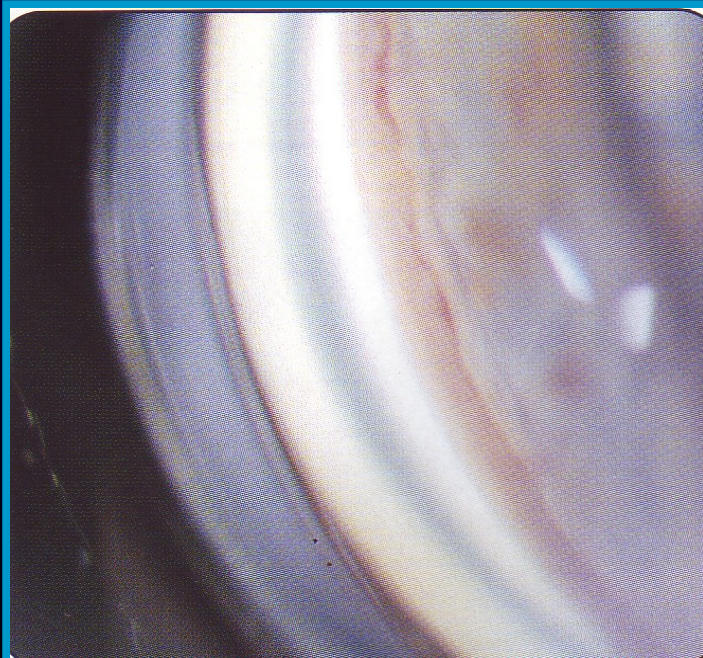
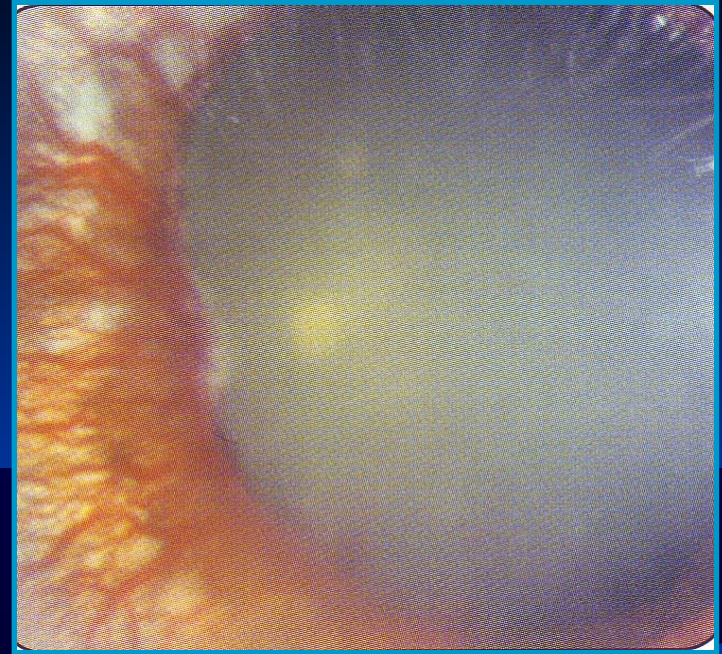
Alteración hemodinámica motivada

por:

- Estasis vascular: micro aneurismas, hiperviscosidad, HTO
- Flujo sanguíneo turbulento: placas de ateromas, aneurismas
- Hipercoagulabilidad poliglobulia, DM e hiperlipemia
- Lesiones endoteliales: placas de

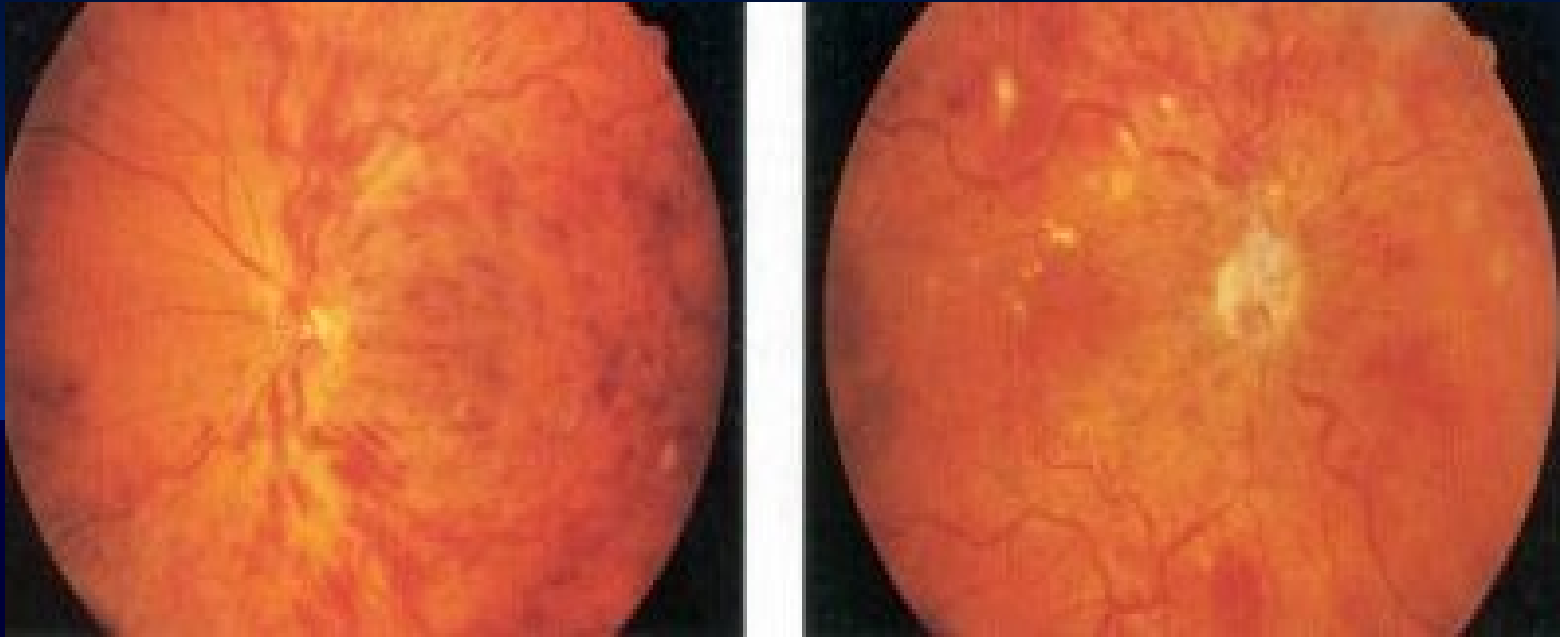


Rubeosis del Iris



Neovascularización del Área

OCCLUSION DE LA VENA CENTRAL DE LA RETINA



Utilidad Potencial del O₃

- ❖ Oxigenante y enriquecedor de las propiedades reológicas sanguíneas.
- ❖ Activador de sistemas enzimáticos protectores contra procesos degenerativos.
- ❖ Regula los niveles de calcio en la membrana celular.

Objetivo General

- ❑ Analizar evolutivamente la respuesta al tratamiento con Ozono por vía rectal en pacientes con Oclusion de la Vena Central de la Retina

Sujetos y Métodos

- Estudio prospectivo, descriptivo.
- Ptes. c/ OVCR (< 3 meses evolución)
- 16 pacientes:
 - 8 Ozonoterapia rectal
 - 8 Observación
- Seguimiento:
 - 6 meses
 - (Refracción/ Retinofoto/ AFG Mensual)

Método

Ozonoterapia

- 200 ml / 30 mg/L en cada Sesión
- Vía rectal
- Frecuencia Diaria
- 20 Sesiones trimestral

Tabla 1: Caracterización Inicial de la muestra

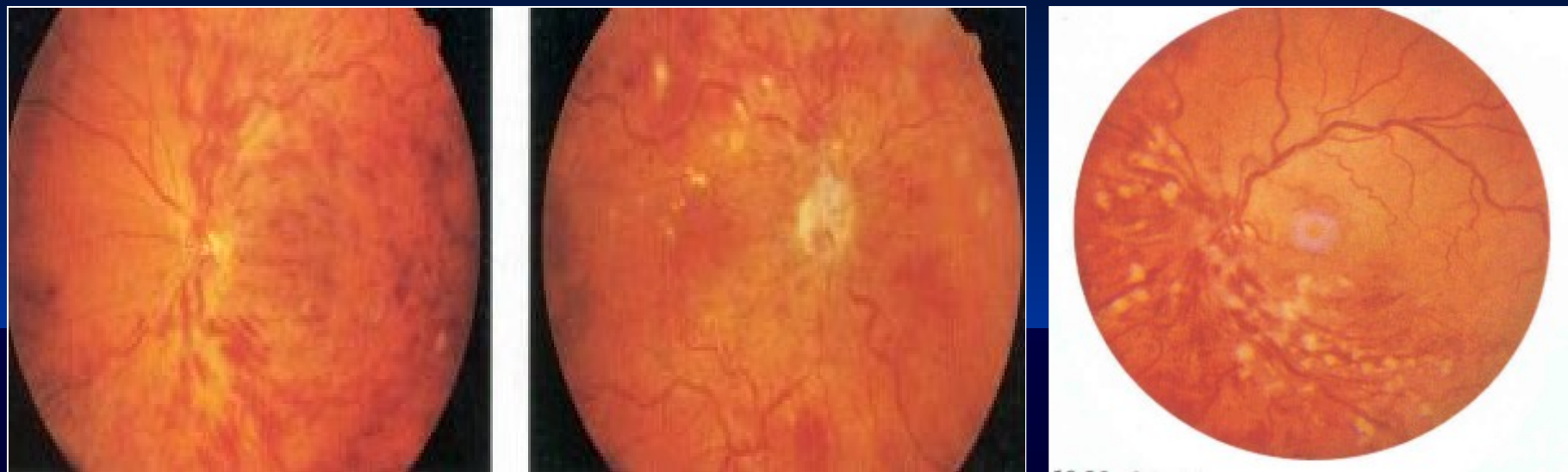


Variable

Valor

• Total		16	
• Edad (promedio)		65.7 años	<i>No ≠ Es entre Grupos Tto. y Obs</i>
• AVMC (promedio) Tto.		0.13	
(Snellen)	Obs.	0.24	<i>No ≠ Es entre Grupos Tto. y Obs</i>
• Tiempo Evolución Tto.		49 días	
(promedio)	Obs.	54 días	<i>No ≠ Es entre Grupos Tto. y Obs</i>

Tabla 2: Resultados



<u>Variable</u>	<u>Obs.</u>	<u>Ozono</u>	<u>p</u>
AVMC Final (media) (Snellen)	0.38	0.69	0.039
• % Casos c/Mejoría Visual	37.5	75	0.02
• Conversión a OVCR Isquémica	1	0	N.A
• Edema Macular	4	1	0.04

Retinosis Pigmentaria



Sujetos y Métodos

Diseño: Estudio Prospectivo/ Piloto/ Controlado

Muestra: Grupo Estudio (6); Grupo Control (6)

Criterios de Inclusión:

RP + EQM sin ningún tratamiento en los últimos 8 meses

Intervención:

Grupo Estudio:

Ozonoterapia endovenosa: 200 cc/ [40 mg/L] diario x
15 días

Grupo Control:

Observación

Seguimiento: 6 meses

Variables: AV, Grosor Retinal (OCT)

Análisis: %, Medias, NS $\alpha = 0.01$

Hallazgos Clínicos- Demográficos

Condición / Variable	Ozono	Control	p
n	6	6	-
Sexo Fem. (%)	50	50	-
Edad (años) [Media]	38,21	37,56	0,19
AV. Inicial (Snellen) [Media]	0,43	0,49	0,28
Herencia (AD/AR/No Definida)	1/3/2	1/3/2	-
Grosor Retinal (μ) [Media]	468	497	0.38

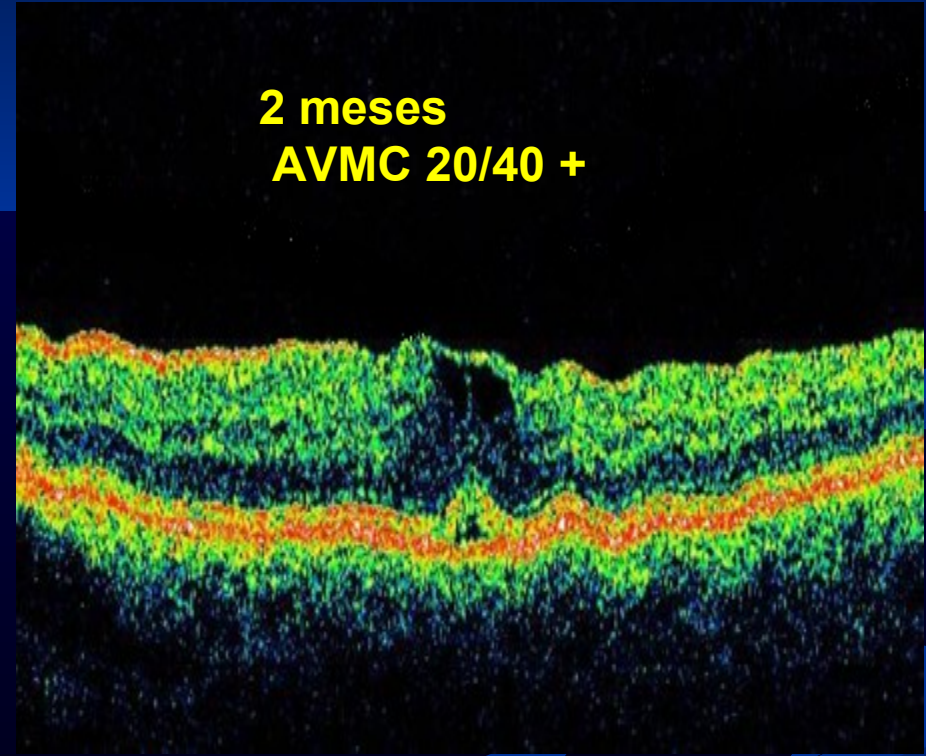
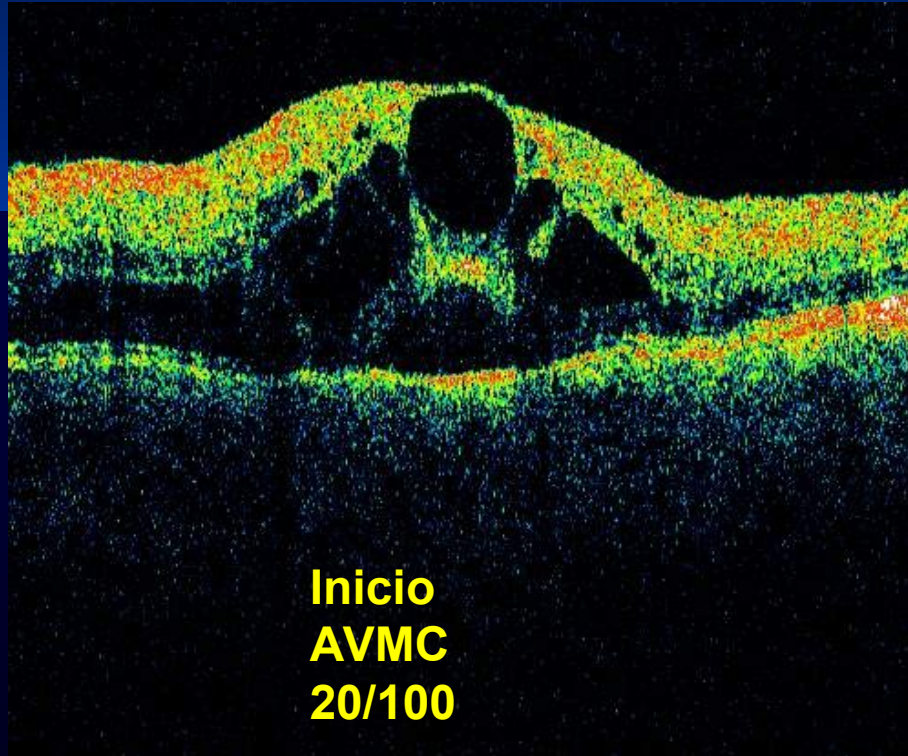
Variacion AV/ Grosor Retinal

<u>Grupo</u>	<u>AVI</u>	<u>AV</u> (●)	<u>p</u>	<u>GRI</u>	<u>GRF</u> (●)	<u>p</u>
Ozono 0.01	0.43	0.52	NS	468	298	
Control	0.49	0.46	NS	497	464	NS

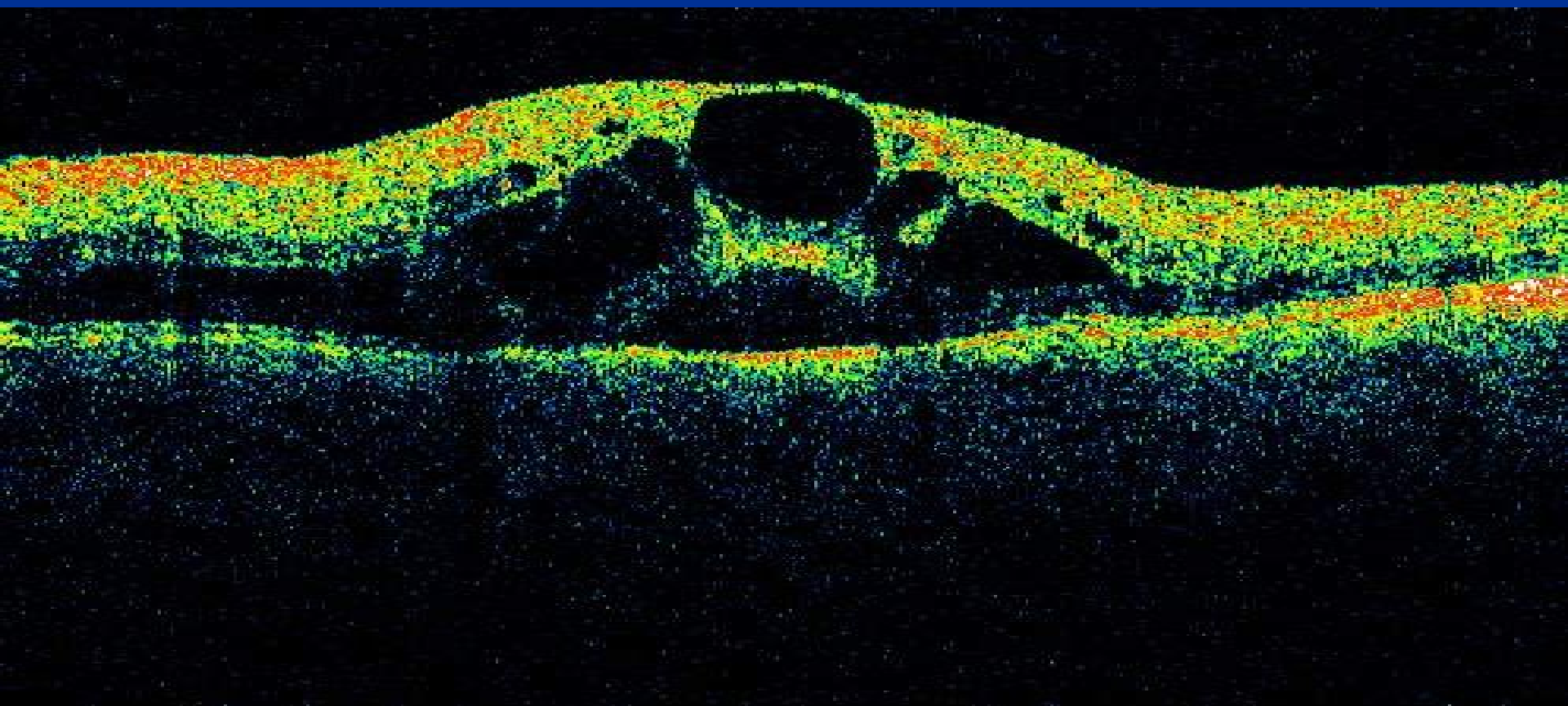
(●) Mejor valor promedio de la variable durante el seguimiento

En el Grupo Ozono 4 pacientes (67 %) redujeron el grosor de la retina en más del 50 % del valor basal

Grosor Retinal



Edema Macular Pseudofaco



Sujetos y Métodos

Estudio piloto, descriptivo

Ptes. c/ Edema Macular Pseudofaquico

5 pacientes:

Fallo de Tratamiento Previo

AINE Tópicos

Esteroides Tópicos

Esteroides Deposito Subtenianos

Seguimiento:

3 meses

OCT 3 (Stratus Zeiss-" Fast Macular Protocol")

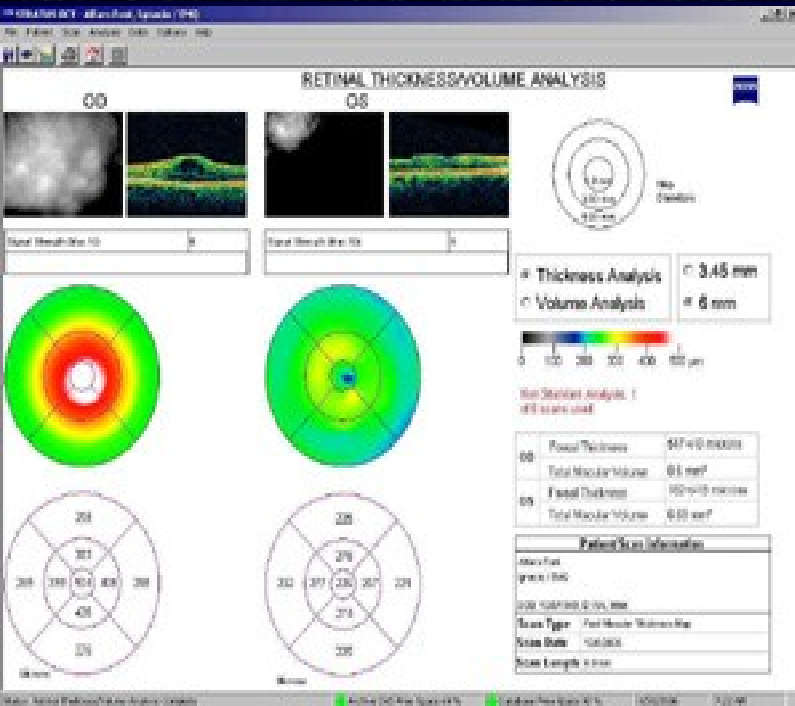
Resultados

<u>Variable</u>	<u>Obs.</u>
• AVMC Final (media) (Snellen)	0.53
• % Casos c/Mejoría Visual	80
• Grosor Macular Final (promedio) (μm)	217
• % Mejoría Grosor	68

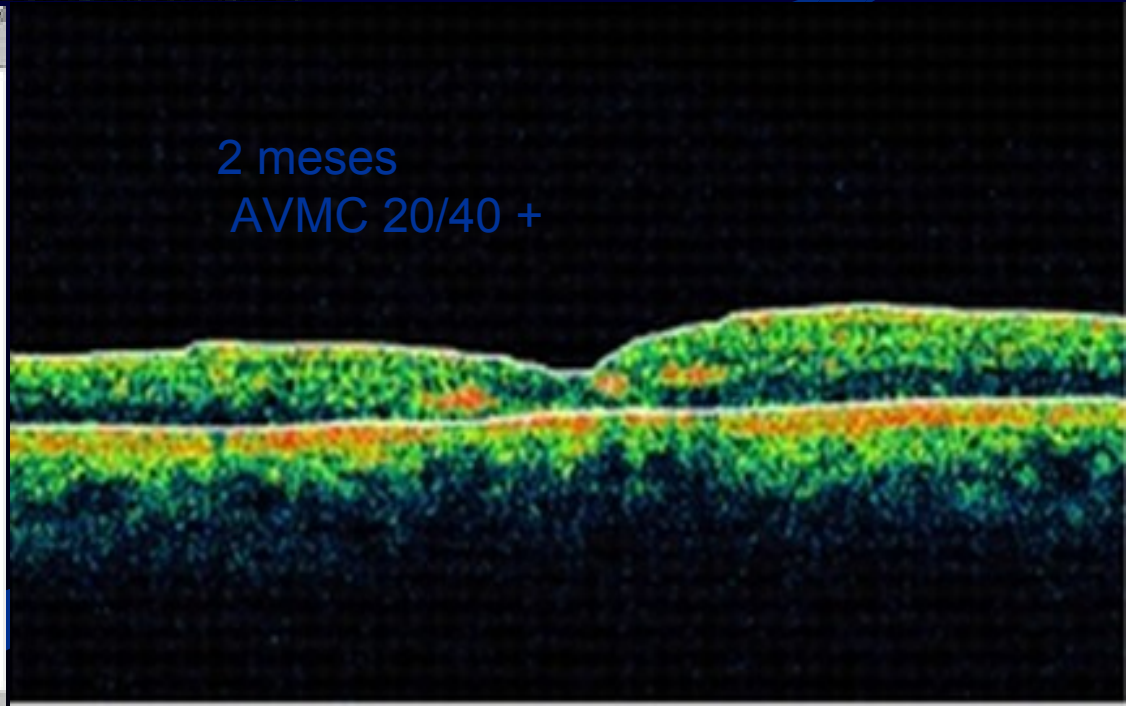
AVMC 20/100

Edema Macular Pseudofáquico

Caso # 2



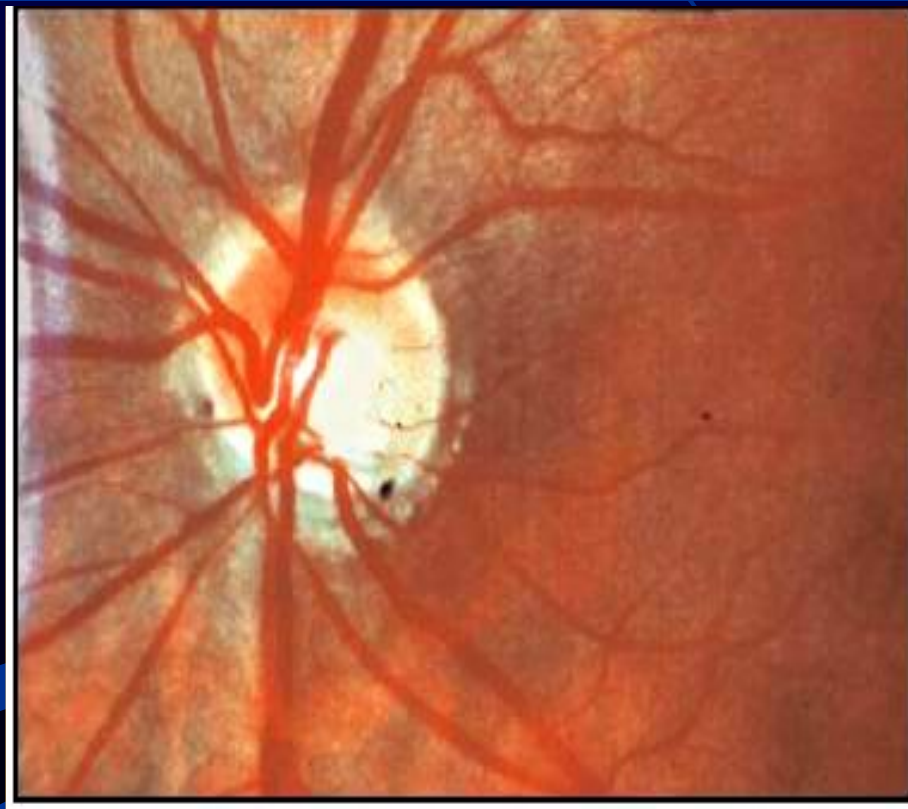
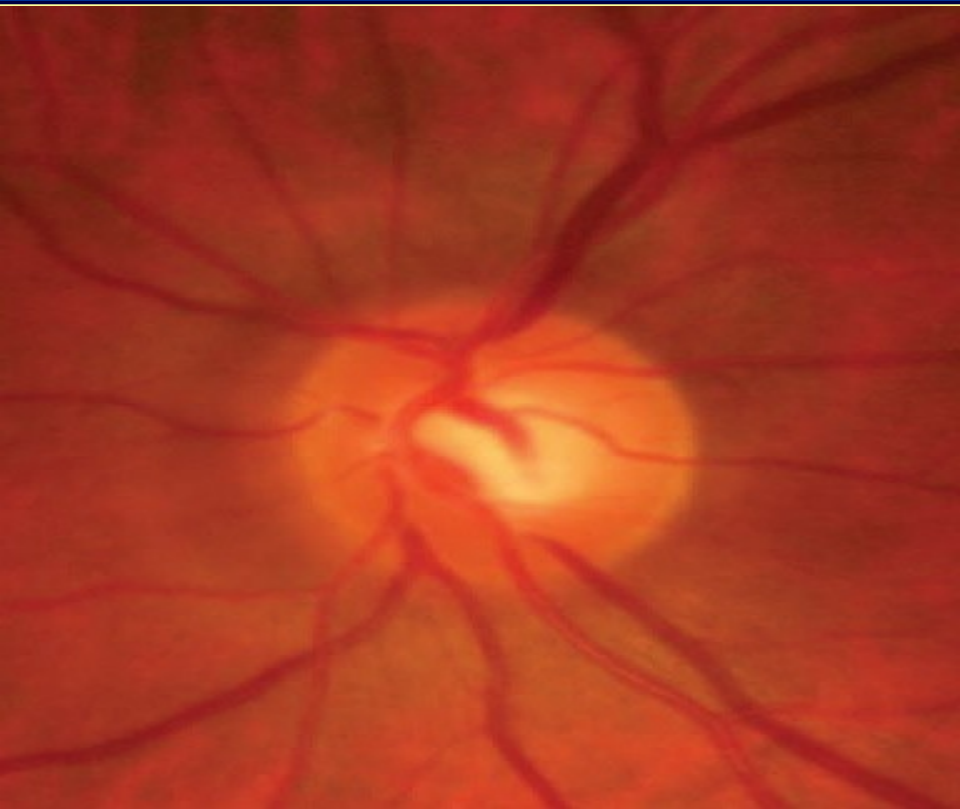
2 meses
AVMC 20/40 +



Conclusiones

- La Ozonoterapia parece ser útil como terapia suplementaria del tratamiento del Edema Macular Difuso en diversas patologías de la retina.
- Estudios a mayor escala son necesarios

GLAUCOMA PRIMARIO DE ANGULO ABIERTO




CONCEPTO

- Neuropatía óptica progresiva, multifactorial
- Presencia de cambios morfológicos específicos (excavación del disco)
- Resultando en una pérdida adquirida de las células ganglionares retinales (CGR) y de sus axones.
- Las CGR mueren por apoptosis.
- Caracterizado este proceso por pérdida del campo visual y otros cambios funcionales (compromiso de la percepción del color y sensibilidad al contraste).

Mecanismo de Producción

- Pérdida de las células ganglionares retinales (CGR) y sus axones y cuyo principal factor de riesgo es el incremento de la PIO (Teoría Mecánica), mala perfusión de la cabeza del nervio óptico (Teoría Isquémica) o cualquier alteración hemodinámica ocular por encima de los niveles defensivos del nervio óptico.
- Daño estructural de la malla trabecular y del trabéculo yuxtacanalicular posiblemente asociado a isquemia del nervio óptico.
- Disminución de la perfusión con acumulo de exitocinas y glutamato activando la muerte celular programada o apoptosis.

Experiencias del uso del Ozono en:

- Ulcera corneal
 - Atrofia del nervio óptico
 - Queratitis
 - Enfermedad de Stadgart
 - Degeneración de bastones
 - Degeneración de conos
- 
- A decorative graphic consisting of several overlapping, wavy, blue lines that flow from the right side of the slide towards the left, creating a sense of movement and depth.

MUCHAS GRACIAS



Les esperamos en Cuba 2010
En el congreso Internacional de ozono