

## Mecanismos de Acción del ozono. Aspectos generales.

Autora: L.B.Q. Carla Núñez Lima

Asociación Mexicana de Ozonoterapia, AC

Los mecanismos de acción del ozono están estrechamente ligados a la producción de cuatro especies fundamentales, al reaccionar con los fosfolípidos de membrana:

- ❖ Ozónidos
- ❖ Aldehídos
- ❖ Peróxidos
- ❖ Peróxido de Hidrógeno ( $H_2O_2$ )

Su interacción siempre será con dobles enlaces celulares (plasma y membranas). Interacciona con moléculas de ADN y restos cisteínicos de las proteínas.

En cantidades adecuadas controladas, estos derivados de la reacción del  $O_3$  con los dobles enlaces celulares, ejercen diferentes funciones biológicas y terapéuticas, actuando como segundos mensajeros, activando enzimas, como mediadores químicos y de respuesta inmune, entre otros.

### Efectos biológicos y terapéuticos del Ozono



### Efecto del Ozono sobre el metabolismo del Oxígeno

Los efectos del Ozono sobre el metabolismo del oxígeno, pueden explicarse a partir de su acción promotora de:

1. Cambios en las propiedades reológicas de la sangre.
2. Aumento en la velocidad de glicólisis del eritrocito.

## 1.1. Cambios Reológicos

Determinados porque:

- ✓ Revierte la aglomeración eritrocitaria de las enfermedades arteriales oclusivas (mejorando las cargas eléctricas transmembrana y los niveles de ATP tisular).
- ✓ Incrementa la flexibilidad y plasticidad eritrocitaria.
- ✓ Favorece el transporte y entrega de oxígeno tisular.

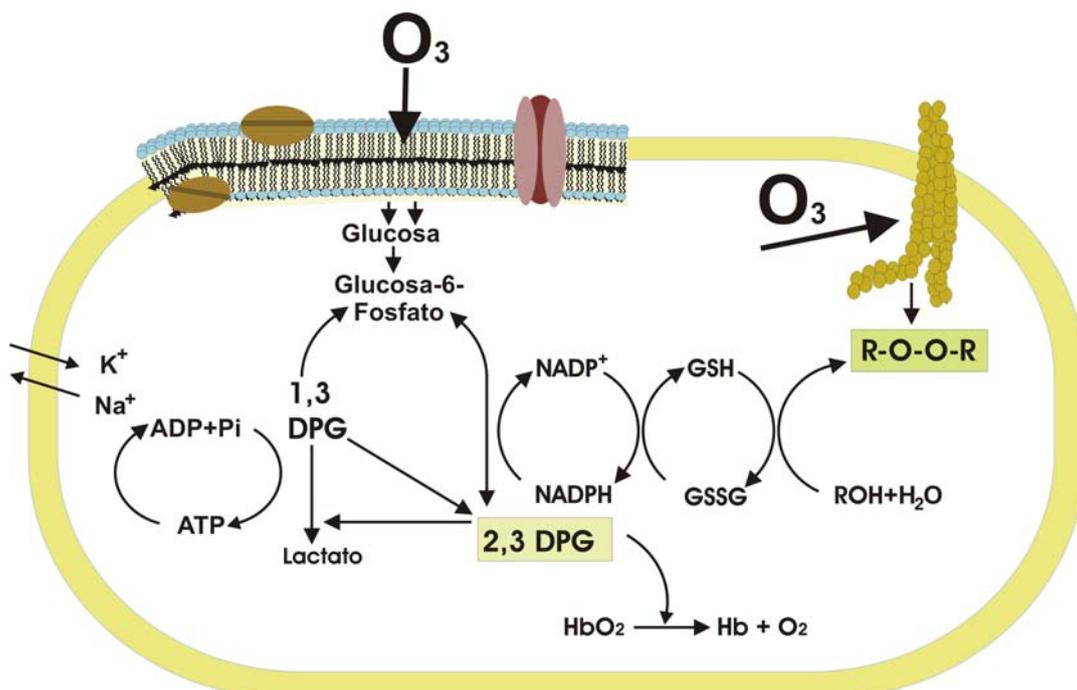
## 1.2. Incremento en la Velocidad de Glicólisis del eritrocito

Inicialmente, derivado del aumento de la Presión parcial de Oxígeno ( $P_{pO_2}$ ) al descomponerse el ozono, en su inmediata reacción con la bicapa lipídica; pero, igualmente, debido a que esta adición electrofílica del ozono a los dobles enlaces de los fosfolípidos insaturados de membrana, genera peróxidos de cadenas cortas, que penetran al eritrocito e influyen directamente en su metabolismo, derivándose una secuencia funcional de pequeño y controlado estrés oxidativo, que determinará finalmente el aumento de las Especies de Defensa Antioxidante (EDA).

De la misma manera, el 2,3 difosfoglicerol (2,3DPG), derivado del aumento del proceso glicolítico, es un inhibidor directo de la afinidad de la Hb por el Oxígeno, facilitando el desprendimiento de éste de la Oxihemoglobina

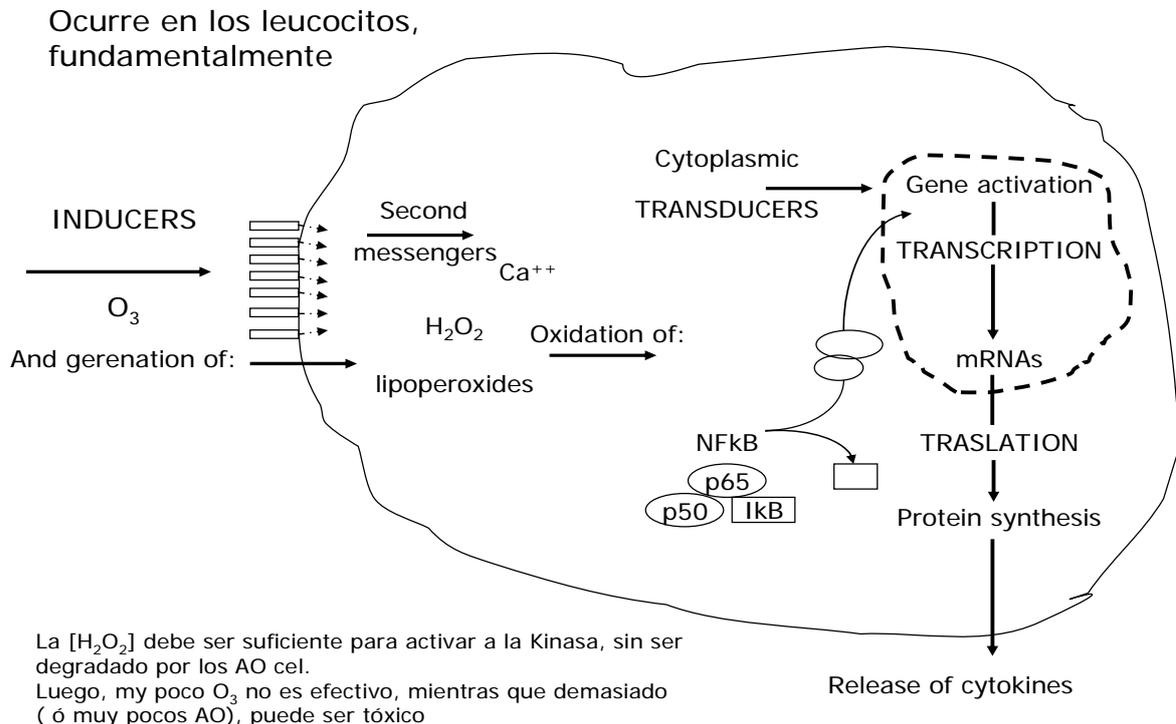


Por otro lado, estimula la producción de Glutati3n, al favorecerse el Ciclo de las Pentosas Fosfato, con el correspondiente aumento del NADPH, cofactor de la Glutati3n Reductasa (GRd), garantizando el buen funcionamiento de la Peroxidasa (GPx), que depende del Glutati3n reducido para catalizar sus reacciones, donde los hidroperóxidos orgánicos los transforma en alcohol y agua.





## MECANISMO DE ACCIÓN DEL OZONO COMO REGULADOR DE LA SÍNTESIS DE CITOQUINAS



### Efectos del O<sub>3</sub> sobre la síntesis y/o liberación de Autacoides

Primeramente, tenemos que definir el término Autacoides.

Autacoides: del griego "autos" (propio), "akos" (agente medicinal ó remedio).

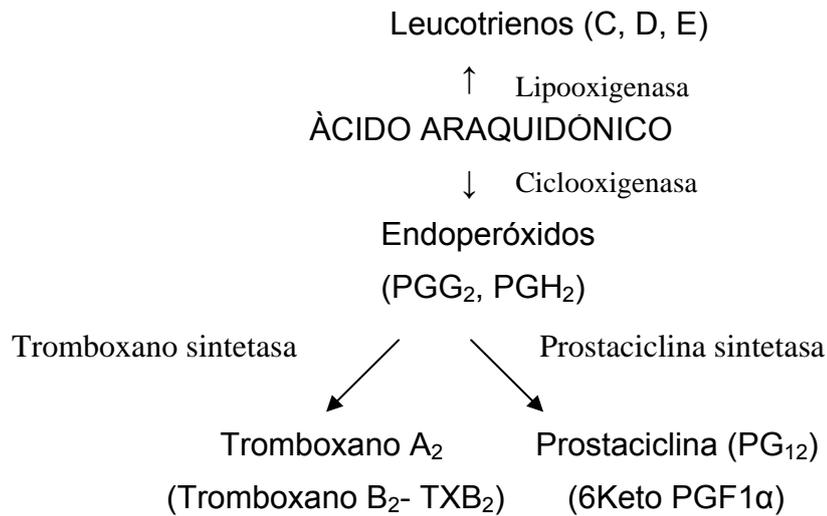
Por lo tanto, es un término utilizado para agrupar a cierto número de sustancias endógenas con determinadas acciones fisiológicas y farmacológicas, de vida media muy breve, las que participan en muchos eventos fisiológicos ó patológicos. Normalmente están presentes en el organismo ó pueden ser formadas localmente en sitios cercanos al lugar de su síntesis, teniendo usualmente una vida media muy breve.

Los Autacoides se derivan del Ácido Araquidónico fundamentalmente, aunque también de otros fosfolípidos de membrana; pero centraremos nuestra atención en los productos derivados del primero que, básicamente, lo constituyen:

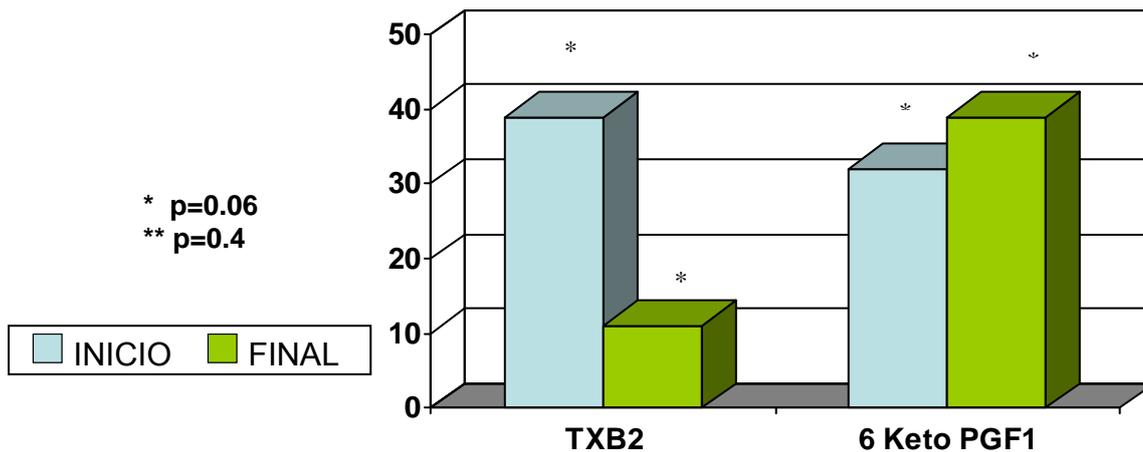
- Las Prostaciclinas
- Las Prostaglandinas
- Los Leucotrienos
- El Tromboxano A<sub>2</sub> ( forma estable TxB<sub>2</sub>)

Todas estas reacciones tienen lugar en el Retículo Sarcoplasmático y su producción se incrementa en respuesta a diversos estímulos, produciéndose un amplio espectro de efectos en el organismo.

En la figura siguiente se muestran las reacciones del Ácido Araquidónico a través de la vía de la lipooxigenasa y de la ciclooxygenasa. El paso inicial de ambas vías consiste en la separación del Ácido Araquidónico de los fosfolípidos de la membrana citoplasmática de las células. La Fosfolipasa A<sub>2</sub> es la encargada de hacer esta labor; aunque también podemos encontrar Ácido Araquidónico libre a partir de la Fosfolipasa C, que es la encargada de liberarlo a partir de la escisión del diacilglicerol. De esta forma, el Ácido Araquidónico formado, puede ser oxidado por la lipooxigenasa ó la ciclooxygenasa, dando lugar a leucotrienos ó prostanoides, respectivamente.



Muy poco se ha estudiado acerca de los efectos del Ozono aplicado por una vía diferente a la respiratoria y el estado de los metabolitos del Ácido Araquidónico, fundamentalmente en humanos. No obstante, se ha demostrado la posible acción del mismo a estos niveles una vez que se relacionaron ciertos experimentos y sus resultados con los valores obtenidos de TXB<sub>2</sub> y 6 Keto PGF1 α, para el tratamiento de pacientes con diversas patologías, como se muestra a continuación:



**Tabla. 5** Pacientes sometidos a Insuflación Rectal, afectados por diferentes enfermedades (asma bronquial, atrofia del nervio óptico, demencia senil, glaucoma y osteoartrosis) antes y después del tratamiento con Ozono (Cuba, 1995).

Aquí cabe señalar la importancia del ozono como mediador de esta respuesta, a partir de las propiedades vasoactivas de los metabolitos derivados del Ácido

Araquidónico. Así, por ejemplo, la  $PG_{12}$  es vasodilatadora, mientras que el  $TxB_2$  es un vasoconstrictor potente en la mayoría de los lechos vasculares. En este caso, el tratamiento con ozono, fue capaz de disminuir el  $TxB_2$  (forma estable del  $TxA_2$ ) y aumentar la Prostaciclina (representada por la 6 Keto  $PGF1\alpha$ ), de manera que la relación entre ellas  $TxB_2 / 6KetoPGF1\alpha$ , disminuyera significativamente, aumentando el efecto vasodilatador. Normalmente, siempre que se mantenga la presión arterial sistémica, los metabolitos del Ácido Araquidónico, actúan aumentando el flujo.

De la misma manera, el  $TXA_2$  es un potente agregante plaquetario, al estimular la entrada de  $Ca^{++}$  intracelular. En cambio, la  $PG_{12}$  es antagonista de esta acción. Luego, el experimento anterior habla a favor de un cierto carácter inhibitorio de la agregación plaquetaria y de una posible acción fibrinolítica, lo que infiere que la Ozonoterapia ejerció su acción beneficiaria a partir de la inhibición en la producción de tromboxanos, con la consiguiente estimulación prostanoidea; así como también participando en la regulación de los niveles de  $Ca^{++}$  intracelular, para garantizar su homeostasis en el organismo.

Se ha demostrado que altos niveles de  $Ca^{++}$  intracelular están llamados a garantizar la aparición de un sinnúmero de enfermedades y complicaciones derivados de este efecto. Así, por ejemplo, podemos citar como sus efectos más importantes:

- Disminución potente de la glicólisis aerobia
- Disminución de los niveles de ATP celular (actuando a nivel de la cadena de transporte electrónico y de la fosforilación oxidativa)
- Segundo mensajero para propiciar la activación de proteasas (degradación de histonas a nivel DNA)
- Garantiza formación de Xantina Oxidasa a partir de la Xantina Deshidrogenasa →  
↑ Niveles de anión superóxido ( $O_2^-$ )
- Propicia alteración del potencial de membrana en reposo, estimulando agregación plaquetaria y flujo turbulento, con la consiguiente formación coagulocítica.

Estos, por citar algunos, son varios de los efectos del exceso de  $Ca^{++}$  a nivel citoplasmático. Por tanto, su introducción al Retículo Sarcoplásmico, para su posterior almacenamiento y regulación oportuna, son propiciados igualmente por el Ozono, lo que garantiza la adecuada homeostasis del organismo y sus beneficios colaterales.

También se han llevado a cabo estudios para investigar la posible acción del Ozono en los niveles de óxido nítrico. Se ha visto que las concentraciones de éste se elevan significativamente.

De todo lo anterior, podemos inferir, que el verdadero y principal papel de la Ozonoterapia estaría en mantener el adecuado balance biológico de estos

eicosanoides. En este aspecto deberá profundizarse, no obstante, en futuras investigaciones.

## **Propiedades Germicidas del Ozono. Su empleo en Medicina.**

Dadas las siempre conocidas propiedades oxidantes del Ozono, se infiere su posible efecto germicida. Por tal razón, se ha usado para estos fines desde etapas tempranas, posteriores a su descubrimiento; sobre todo para el tratamiento de agua, en sus inicios.

Ya en el campo médico, desde 1891, los Dres. Labbé y Oidin, demuestran las propiedades antisépticas del ozono. Para 1915, A Wolf, médico berlinés, lo comienza a utilizar para el tratamiento local de fístulas, úlceras, heridas infectadas, entre otros.

De igual forma, en la Primera Guerra Mundial se pudo apreciar su potente valor regenerador y desinfectante de heridas, propiciando la curación de éstas en pocos días, cuando pudieron haber tardado semanas en sanar.

1936-39 →Dr. Payr en Alemania, publica los resultados de trabajos clínicos, llevados a cabo sobre el uso local del O<sub>3</sub>, demostrando sus propiedades bactericidas.

Posteriormente, se hizo posible el tratamiento con ozono de extremidades sépticas, al aparecer los materiales plásticos y las bolsas (de fácil comercialización), que se usan en estos casos (bolsas de Ozono). El pionero de esta terapia fue Hänslér (1958).

La acción germicida de amplio espectro (bactericida, viruscida y fungicida) del ozono, hace posible que la Ozonoterapia sea una poderosa herramienta para la limpieza y desinfección de heridas y otros procesos sépticos locales. De igual manera, el uso del gas para estos fines puede verse potenciado por su posible uso a partir de aceites de ozono( preparados usando como base aceites vegetales, preferiblemente de olivo extra virgen), agua ozonizada y el tratamiento sistémico correspondiente, sin que se evidencien peligros de resistencia por parte los microorganismos, toxicidad ó efectos colaterales adversos; sino que, por el contrario, se logran efectos curativos mucho más eficaces y rápidos, en afecciones donde la evolución puede ser de semanas, e inclusive, de meses.

Y la pregunta que todos nos hacemos...¿De qué manera el ozono ejerce su efecto germicida?.

Este tema es aún motivo de controversias, pero se ha visto que el mismo puede estar dado por diferentes vías: unas directas y otras indirectas.

La vía directa parece estar relacionada con la muerte del parásito, virus, bacteria ó microorganismo en cuestión, a partir de la alteración de sus membranas por la ruptura oxidativa que el ozono propicia, al atacar a los ácidos grasos poli-insaturados de ésta. Así, de este modo, se forman poros alrededor de la membrana y especies de peróxidos que dan al traste con la viabilidad celular, muchas veces porque estos microorganismos no tienen

suficientes ni potentes mecanismos de defensa para contrarrestar el daño ocasionado.

La indirecta se ha relacionado con la potenciación de los mecanismos de defensa naturales del organismo; así como la modulación del sistema inmune, a través de la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias ó antagonistas de éstas, con la consiguiente activación de factores transcripcionales, que trabajan a nivel del promotor en el núcleo, a nivel DNA.

Diferentes experimentos avalan este planteamiento. Así, por ejemplo, se pudo evidenciar en trabajos presentados en el año 2000 en Cuba, en un modelo de peritonitis letal en animales, cómo el tratamiento con 5 aplicaciones de ozono intraperitoneal, de forma profiláctica, antes de producir la sepsis, era capaz de aumentar la supervivencia de los animales, estando directamente relacionada con la dosis de ozono aplicada.

También se realizó un estudio con ratón quemado crítico, con el objetivo de evaluar la efectividad del ozono en la evolución del daño multiorgánico. En esta investigación se demostró, que el tratamiento con ozono por insuflación rectal produjo, en cuanto al por ciento de morbi-mortalidad, actividad del tejido linfoide en el bazo y menor daño hepático y renal. En el grupo tratado con ozono se evidenció un aumento significativo de la SOD (Superóxido Dismutasa); no siendo así en el resto de los grupos. Luego, el empleo del ozono, desde etapas tempranas de la quemadura, favoreció la respuesta orgánica, disminuyendo la morbi-mortalidad.

## **El ozono como Regulador Metabólico**

Esta acción del ozono sobre el metabolismo del organismo, se ha evidenciado, sobre todo, de forma clínica a partir de la medición de parámetros bioquímicos y metabólicos como: Colesterol Total (COL), lipoproteínas de alta densidad(HDL) y de baja densidad(LDL), Apo B y triglicéridos(TG), glucosa, creatinina, hemoglobina, proteínas totales, hematocrito, enzimas hepáticas( TGP, TGO y GT), ácido úrico; así como ciertas hormonas (Ej: T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>) y oligoelementos, entre otros, antes, durante y después de recibir tratamiento con ozono en pacientes con diversos procesos patológicos. En ellos se ha evidenciado una normalización de estos, inicialmente patológicos.

Así, por ejemplo, en un estudio presentado en Cuba en 1990, por Hernández y colaboradores, en un grupo de pacientes con insuficiencia arterial y otros con retinosis pigmentaria, se midieron los niveles plasmáticos de Colesterol total (COL), lipoproteínas de alta (HDL) y baja densidad (LDL), Apo B y triglicéridos (TG), al inicio, durante y después del tratamiento con ozono (15 sesiones, con Autohemoterapia Mayor), evidenciándose lo siguiente:

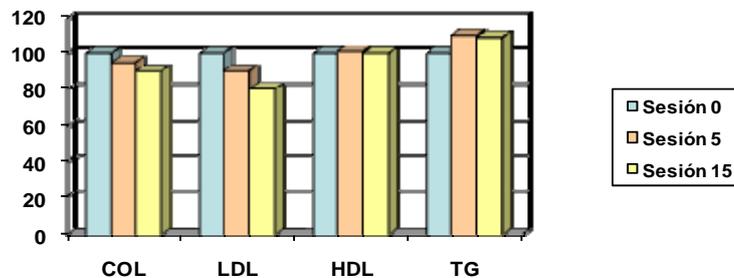
1. Disminución promedio del colesterol total de 11,8%
  2. Apo B disminuyó 7,9% como valor medio
  3. HDL no sufrieron cambios
  4. TG disminuyeron significativamente (46,1% del valor inicial)
- } En pacientes arteríticos

En los pacientes con Retinosis Pigmentaria:

1. COL disminuyó un 14,8%
2. TG disminuyeron un 49,5%

En otros estudios se han evidenciado resultados similares. Así, por ejemplo, en un estudio realizado igualmente por Hernández y colaboradores en 1995, en pacientes con cardiopatía isquémica, se observaron también diferencias significativas del COL y de las LDL en plasma al término del tratamiento.

**VALORES DE COLESTEROL (COL),  
LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (LDL)  
Y DE ALTA DENSIDAD (HDL) Y TRIGLICÉRIDOS (TG) DE PACIENTES CON  
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA A LAS 5, 10 Y 15 SESIONES DE OZONO  
(MAHT)**



### **El Ozono como Regulador del Estrés Oxidativo Biológico.**

Esta es la acción más importante y de la que más se ha estudiado en cuanto a las propiedades del ozono a nivel sistémico.

Para analizarla, hay que tener en cuenta varios factores previos.

Primeramente,... ¿Qué entendemos por Estrés Oxidativo?

Es el estado caracterizado por el DESBALANCE que se establece entre las especies antioxidantes celulares y las pro-oxidantes; donde el equilibrio se desplaza hacia la formación de Especies Oxidantes.

¿A qué llamamos Radical Libre?

¿Qué son las Especies Reactivas del Oxígeno (ERO)?

Son Especies que se derivan del metabolismo del oxígeno y que tienen carácter reactivo, como su nombre lo indica, causando diferentes efectos biológicos celulares beneficiosos, a niveles fisiológicos, pero que en exceso, dan al traste con el buen desarrollo fisiopatológico celular.

Dentro de ellas, podemos señalar, entre otros a:

1. Radical hidroxilo (OH.)
2. Anión Superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ )

3. Oxígeno en singlete ( $^1\text{O}_2$ )
4. Óxido nítrico (NO.)
5. Peroxinitrito ( $\text{OONO}^-$ )
6. Peróxido de Hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )
7. Ácido hipocloroso ( $\text{HClO}$ )

No obstante, cabe señalar que fueron (todos ellos) durante los últimos años, mal llamados radicales libres. ¿Por qué?

Los Radicales libres serán aquellas especies que tengan electrones desapareados en su último nivel de energía; por tanto, no todas las especies reactivas del oxígeno serán radicáticas.

Las ERO tienen diversas fuentes de obtención biológica en el organismo, posibilitando el buen funcionamiento de una serie de procesos vitales (Ej: la fagocitosis). No obstante, su incremento no controlado, está determinado por la patología de un sinnúmero de enfermedades.

Los que se encargan entonces de mantener en niveles adecuados a las ERO, serán los sistemas de defensa antioxidantes (SDAO), de los que resaltan dos grandes grupos:

<b>Enzimáticos</b>	<b>No enzimáticos</b>
SOD (Superóxido Dismutasa)	Se (selenio)
CAT (Catalasa)	Cu (cobre)
GPx (Glutación Peroxidasa)	Fe (hierro)
GST (Glutación S Transferasa)	Zn (zinc)
GRd (Glutación Reductasa)	GSH (Glutación Reducido)
Citocromo oxidasa	Vit C, A y E
	Ácido úrico
	Otros

De estos dos grupos, las enzimas son las de mayor y más efectivo poder regulador y, dentro de ellas, la SOD, la CAT, la Glutación Peroxidasa y la GST (Glutación S Transferasa).

La Ozonoterapia sistémica posee la propiedad de estimular los sistemas de defensa antioxidante protectores contra la acción de las ERO, a partir de la activación de reacciones oxígeno dependientes y del Ciclo de Krebs, con la formación de grandes cantidades de protones, necesarios para restablecer la capacidad buffer de los sistemas de defensa antioxidantes, para su posterior ataque contra las ERO. Existen, no obstante, otros mecanismos relacionados, como la activación ó represión de la transcripción génica, que están también involucrados.

Diversos estudios de laboratorio y clínicos han demostrado lo anterior.

Uno muy representativo se realizó por especialistas del Centro Internacional del Ozono, en La Habana, Cuba, en donde tomaron ratas que pretrataron con Ozono (rectal), evidenciándose su efecto pre-acondicionante y que luego

sometieron a daño con CCl<sub>4</sub> intraperitoneal, conocido mediador del daño hepático mediado por Radicales Libres.

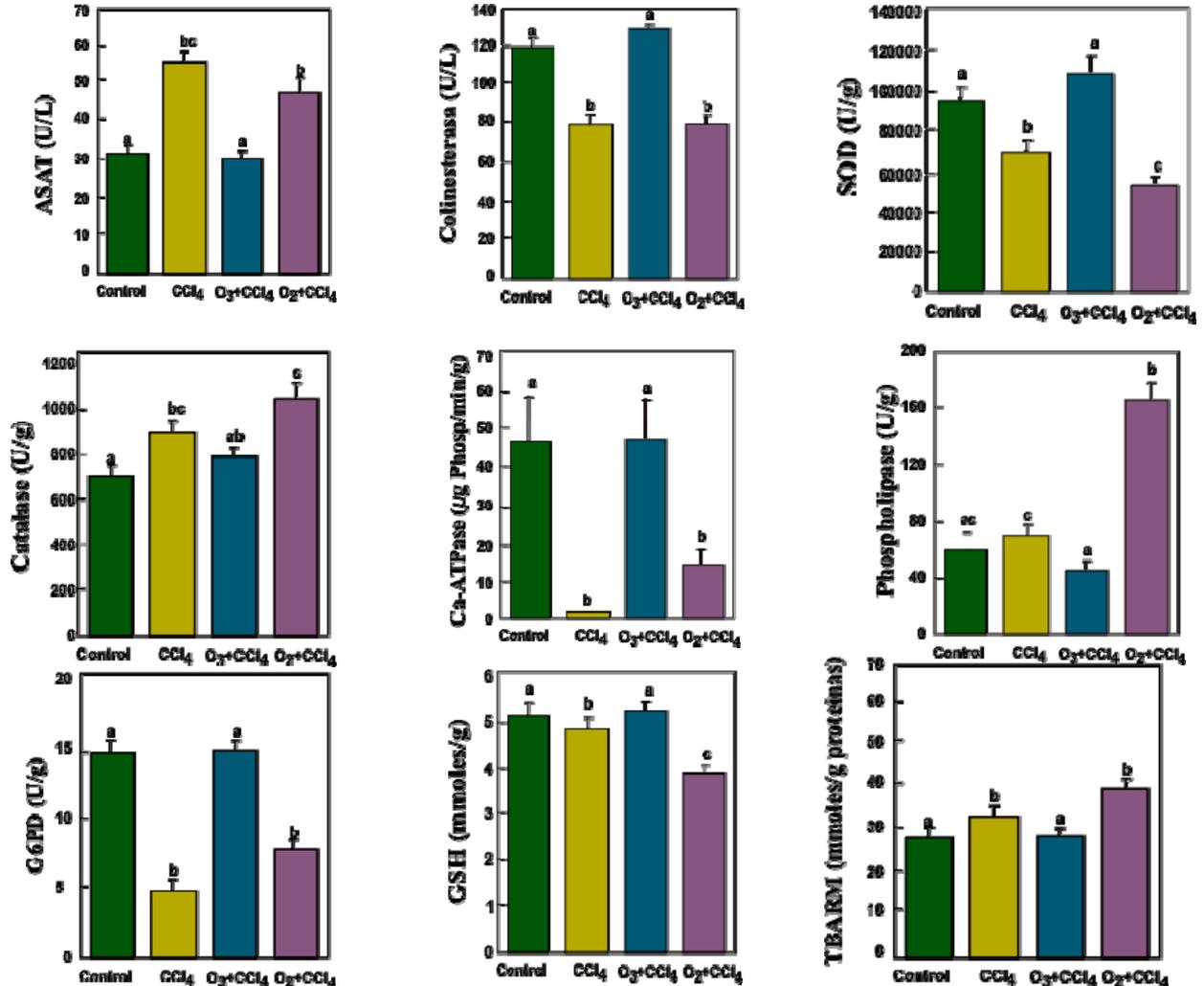
Establecieron 4 grupos de estudio:

- ❖ Control +: CCl<sub>4</sub> exclusivamente
- ❖ Control -: Sin daño( sanos)
- ❖ Grupos de estudio: CCl<sub>4</sub> + O<sub>3</sub>  
CCl<sub>4</sub> + O<sub>2</sub>

Se analizaron varias enzimas y parámetros de interés para medir el daño radicalario:

- ASAT (Aspartato Amino Transferasa),
- Colinesterasa
- SOD
- Catalasa
- Ca<sup>++</sup> ATP asa
- Fosfolipasa A<sub>2</sub>
- Sustancias reactivas al Ácido tiobarbitúrico (SRATB)
- Glutatión reducido (GSH)
- Glucosa 6 P deshidrogenasa (G6PDH)

Y se evidenciaron los siguientes resultados:



Como puede apreciarse, hubo un incremento significativo en los Niveles de SOD (Superóxido Dismutasa) y de GSH (Glutati3n Reducido), con respecto al control positivo (animales sometidos s3lo al da3o por CCl<sub>4</sub>) y sin diferencias en relaci3n al control negativo (sin da3os). Centramos nuestra atenci3n en estos dos par3metros, dado que representan los mecanismos principales enzim3ticos y no enzim3ticos respectivamente, involucrados en la defensa antioxidante. Se observ3 tambi3n una correspondencia entre los marcadores hep3ticos ASAT (Aspartato Amino Transferasa) y Colinesterasa y los estudios histopatol3gicos.

As3, igualmente, pudo evidenciarse el comportamiento mejorado de la bomba Ca<sup>++</sup> ATPasa, situada en la membrana del Ret3culo Sarcopl3smico, dejando entrever su funci3n protectora dada la disminuci3n de Ca<sup>++</sup> citos3lico, que contribuye y promueve la apoptosis celular. De la misma manera, se relaciona este comportamiento con la conservaci3n de los niveles de ATP, una vez pre-tratado el animal con Ozono, lo cual mejora el funcionamiento de todas las bombas ATP dependientes, de suma importancia para la viabilidad celular y el adecuado equilibrio de cargas en la membrana para mantener el Potencial de Membrana en Reposo.

Por otro lado, al medir la Actividad de la Fosfolipasa A<sub>2</sub>; as3 como el comportamiento de las SRATB, podemos deducir que el acondicionamiento oxidativo con ozono, contribuy3 a mejorar el da3o por peroxidaci3n lip3dica y sus nefastas consecuencias celulares.

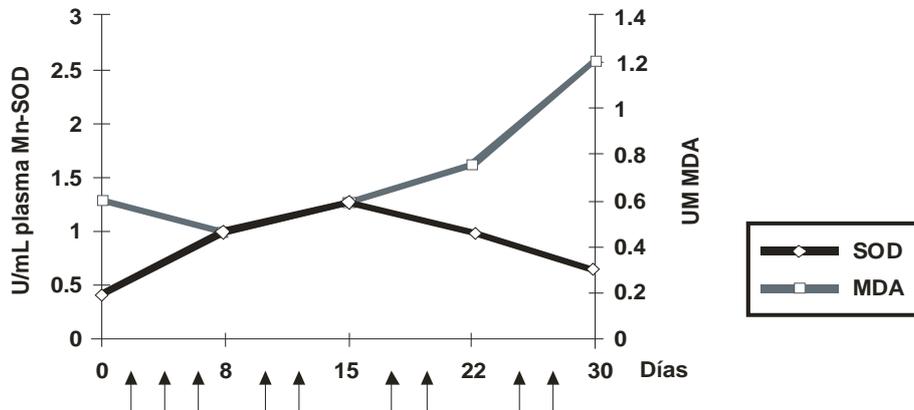
El aumento significativo de la Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PDH), tambi3n debe tenerse en cuenta a la hora del an3lisis, por su importante papel como enzima reguladora en la V3a de las Pentosas Fosfato, a trav3s de la cual se obtiene el NADPH necesario como cofactor de la Glutati3n Reductasa (papel sin3rgico del Sistema de Defensas Antioxidante) y usado en un sinn3mero de reacciones de suma importancia celular, como abastecedor de protones, y Ribosa Fosfato para la s3ntesis posterior de 3cidos Nucleicos. Luego, si decimos que el ozono mantuvo en niveles iguales al control sano la actividad de esta enzima (no siendo as3 para el caso del animal que recib3 acondicionamiento con ox3geno (disminuy3 la actividad) y para el caso del Control+ ( donde se depleta r3pidamente), querr3 decir que igualmente garantiza la viabilidad celular a partir del buen funcionamiento de los diferentes sistemas de defensa antioxidante, de los sistemas Redox y la consecuente formaci3n de 3cidos nucleicos, de vital importancia para la c3lula.

Un hallazgo relevante de este estudio fue el haber encontrado una disminuci3n significativa en el n3mero de c3lulas hep3ticas da3adas en el grupo de animales pre-tratados con ozono, con relaci3n al control, lo cual demuestra que el ozono es capaz de proteger a las c3lulas frente a la injuria producida por las ERO.

Como conclusiones, podemos entonces establecer que el ozono (a pesar de ser un oxidante poderoso), fue capaz de estimular defensas antioxidantes, promoviendo un fen3meno de acondicionamiento 3 adaptabilidad al estr3s oxidativo.

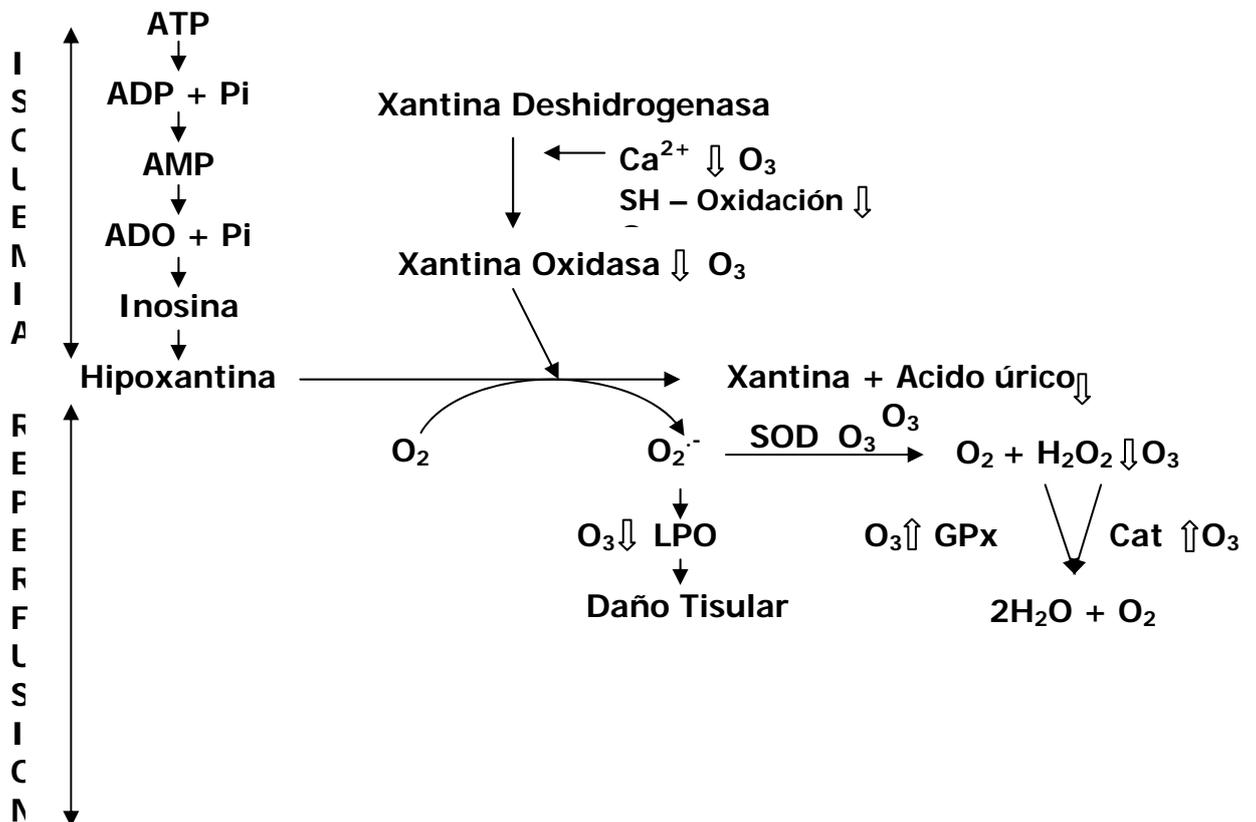
En otros experimentos realizados en pacientes con Degeneraci3n Macular relacionados con la edad, tratados con ozono por Autohemoterapia Mayor (MAHT), se observ3 un incremento de la SOD a partir de la quinta sesi3n de

tratamiento, coincidiendo con la declinación del MDA (malonaldehído), producto final de la peroxidación lipídica y exponente del daño radicalario celular.



Otros estudios realizados en Cuba tratan de explicar el papel del ozono como modulador de algunos nucleótidos (ATP, ADP, AMP) y de enzimas como la Xantina deshidrogenasa, la Xantina oxidasa y la ADA (Adenosina deaminasa) en un modelo de isquemia-reperfusión en hígado. Para ello se establecieron 3 grupos de trabajo:

- ❖ Control: animales sometidos a anestesia y laparotomía
  - ❖ Grupo de I/R
  - ❖ Grupo I/R ( pero que recibieron 15 ttos de O<sub>3</sub> previos)
- Dosis 1mg/ml/kg peso



Se pudo comprobar que el ozono era capaz de disminuir el incremento de ADA encontrado después de la isquemia, favoreciendo así la acumulación de adenosina, la cual ejerce un efecto protector en el daño por isquemia-reperfusión y contribuyendo al mantenimiento de los niveles de ATP celular. Por otra parte, el producto final de la degradación del ATP, la hipoxantina, constituye el sustrato de la Xantina Oxidasa, para dar lugar a Xantina, con la consecuente liberación de radical superóxido, durante la fase de reperfusión. En este caso, el Ozono fue capaz de reducir los niveles de Xantina al bloquear a la Xantina Oxidasa y, con ello, disminuir el daño radicalario después de la reperfusión. Asimismo, el paso de Xantina Deshidrogenasa a Xantina Oxidasa, está promovido por proteólisis limitada, que realizan proteasas neutras dependientes de  $Ca^{++}$ , como la Calpaína y/o por oxidación de grupos sulfhídricos. En este sentido, el ozono reguló los niveles de  $Ca^{++}$  intracelular; así como la oxidación de grupos sulfhídricos, que se mantuvieron a nivel del control, siendo superiores los valores en el grupo con isquemia. Por tanto, contribuyó a garantizar la homeostasis de calcio intracelular y, por consiguiente, al mantenimiento y protección celular. Por otro lado, se evidenció que el ozono disminuía la formación de peróxidos y lipoperóxidos; así como que aumentaba la actividad de la SOD, la Catalasa y la GPx, como evidencia nuevamente de sus potentes efectos a estos niveles, para garantizar la sobrevivencia celular.

Estos, entre otros muchos, son varios de los estudios que se han realizado durante los últimos años en países dedicados a la investigación con ozono y sus posibles efectos como modulador del estrés oxidativo.

Actualmente se reconoce que “un estrés oxidativo transitorio”, genera una respuesta terapéutica multivariada que, en condiciones controladas, no debe ser añadido al estrés oxidativo crónico de la célula y que ha permitido explicar las acciones farmacológicas del ozono en aquellas enfermedades mediadas por especies reactivas del oxígeno (ERO).

### **Bibliografía revisada:**

- 1.- Bocci, V., et al. “Oxygen-Ozone Therapy. A critical Evaluation”. Kluwer Academic Publishers. 2002.
- 2.- Bocci, V., et al. “Ozone: A New Medical drug”. Springer, 2005.
- 3.- Viebhan R. The Use Of Ozone in Medicine. 5th English revised Ed. ODREI-Pub. Germany ,Ed.2007
- 4.- Menéndez, S., González, R., Ledea, O., Hernández, F., León, O., Díaz, M., et al. “Ozono, Aspectos Básicos y Aplicaciones Clínicas”. Ed. CENIC. 2008.
- 5.- Núñez Alberto., et al. J. El Reto de la Terapia Antioxidante. Editorial Científico-Técnica, La Habana, Dic, 2008
- 6.- Bocci.V., et al. Lymphokine and citoquine research, 12(2),121,1993.
- 7.- Menéndez S., et al. Proc. 12th Ozone World Congress Lille France, Vol. Ozone in Medicine, 271,274, 1995.

- 8.- Bocci V., et al. J of Biol.Regul. Homeost. Agents,8,108,1994.
- 9.- Zamora Z, Borrego A, López O, Delgado R, González R, Menéndez S et all. Mediat Inflamm 2005; 1:16-22.
- 10.- Madden M.C., et al. Exp. Lung Res., 17 ,47,1991.
- 11- Weideman P.A y Schlesinger R.B. Inhalation Toxicology, 6, 43, 1994.
- 12.- Bocci.V. J. of Biological Regulators and homeostatic agents, 10(2/3), 31, 1997.
- 13.- León O.S., et al. Revista Cenic 26 Especial,103,1995.
- 14.- Matsuno K., et al. The effect of Ozone on Platelet Activation. Proc. 13th Ozone World Congress, Kyoto, Japan, 3, 178,1997.
- 15.- León O.S., Menéndez S., et al. Revista Cenic Ciencias Biológicas, 29 (3), 134, 1998.
- 16.- Díaz A.L., et al. 3er Congreso Internacional de aplicaciones del Ozono, C. Habana, Libro de Resúmenes, Oz-10,2000.
- 17.- Hernández F., et al. La Ozonoterapia endovenosa y los lípidos sanguíneos de pacientes arteríticos y con Retinosis Pig. 1er Congreso Internacional de Aplicaciones del Ozono. C. Habana, Libro de Resúmenes, 12,1990.
- 18.- Hernández F., et al; Free Rad. Biol. & Med., 19 (1), 115, 1995.
- 19.- Basabé E., et al. Perfil Hormonal en niños con discapacidad auditiva tratados con O3Tx. Revista Cenic. Ciencias Biológicas, 29(3),153,1999
- 20.- León O.S., Menéndez S., et al. Revista Cenic Ciencias Biológicas. 1998.
- 21.- Bocci, El Ozono como Jano, Resumen. 2001.
- 22.- León O.S., et al. Mediators of Inflammation, 7,289,1998.
- 23.- Castillo M et. al Panmineva Med.,32,77,1990.
- 24.- Peralta C., et.al, Free Rad. Res., 33,595,2000.
- 25.- Marklund S.L. Biochem. J.,220,269,1984.
- 26.- Farber J., et al, Am. J. Pathol.,102(2)271,1981.
- 27.- Hamer I., et al., BBA, 1269,145,1995.