

Experiencia de 24 años de aplicación de Ozono en Oftalmología

¹Dra. Mirta Copello Noblet

²Dra. Silvia Menéndez Cepero

**¹CENTRO NACIONAL DE REFERENCIA DE RETINOSIS
PIGMENTARIA-CUBA**

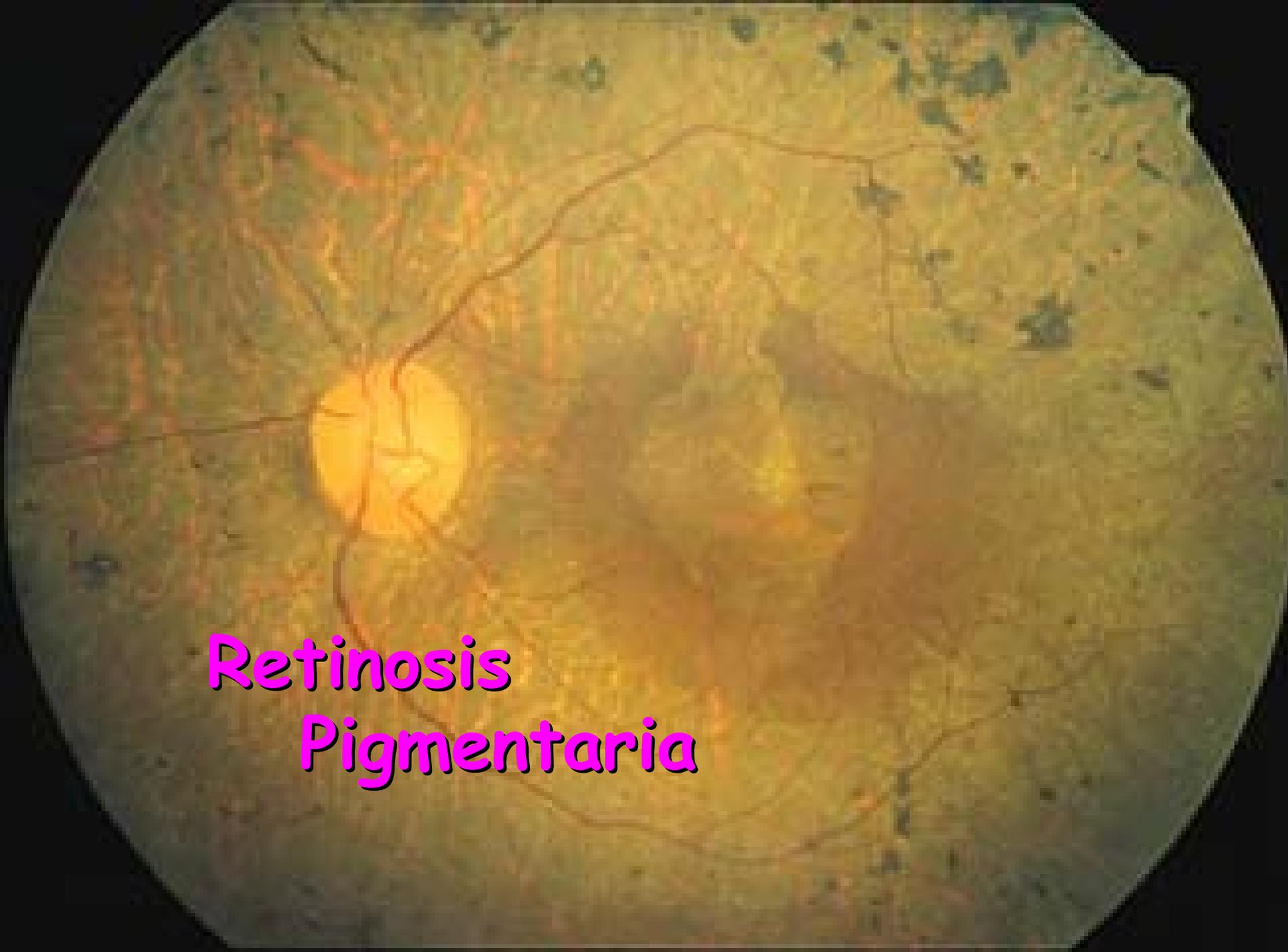
²CENTRO DE INVESTIGACIONES DEL OZONO-CUBA

Introducción

En el segundo semestre de 1986 se inicia las conversaciones entre el grupo de Ozono del CNIC y el Prof. Dr. Orfilio Peláez, Director del Programa Nacional de Retinosis Pigmentaria.

Se comienza una trabajo en colaboración para aplicar la Ozonoterapia en la Retinosis Pigmentaria.

Fue así como se desarrollaron las distintas investigaciones, integradas por grupos multidisciplinarios, inicialmente en los dos centros y posteriormente se extendió la aplicación de la Ozonoterapia en la Oftalmología a todo el país.

A fundus photograph of the retina showing characteristic features of Retinitis Pigmentaria. The optic disc is visible on the left side, appearing pale. The retinal vessels are visible, showing some narrowing. The most prominent feature is the presence of numerous small, dark, pigmented spots (bone spicule-like deposits) scattered across the retina, particularly in the peripheral areas. The overall appearance is a mottled, granular texture.

**Retinitis
Pigmentaria**

Sujetos y Métodos:

- 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:

Seguimiento

- Perimetría Goldmann
- Isóptera V4 e Estímulo Blanco
- Cálculo Area (mm^2 ; %)
- CV Basal y Mensual Post Tratamiento (12)
- Completamiento: 94,60 % (193/204)

Sujetos y Métodos:

Ozonoterapia

- 50 mg/L y 200 ml O₃
(dosis de 10 mg x sesión)
- Vía Rectal
- Frecuencia Diaria
- 15 Sesiones



Ciclo de tratamiento UNICO

Sujetos y 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

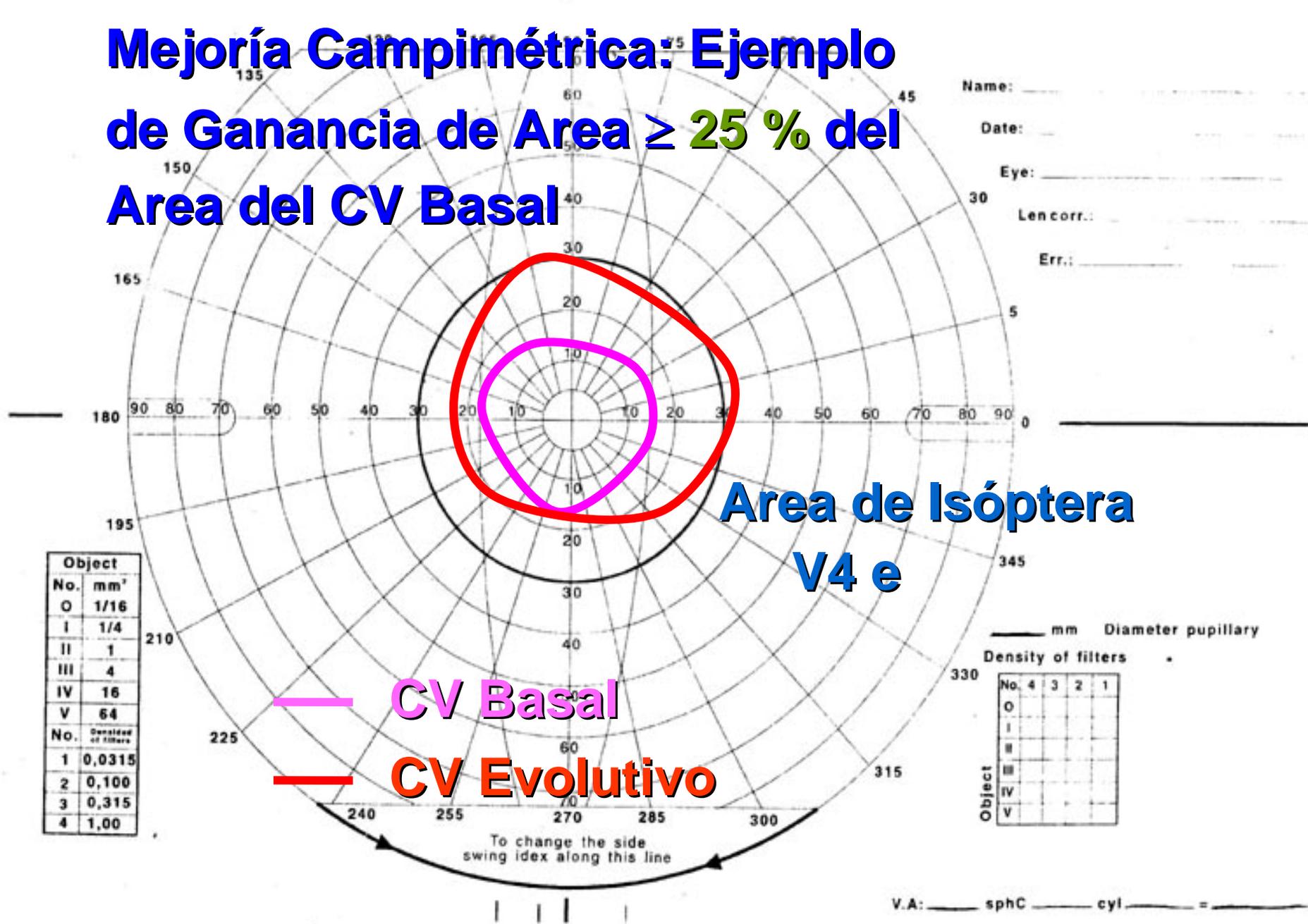


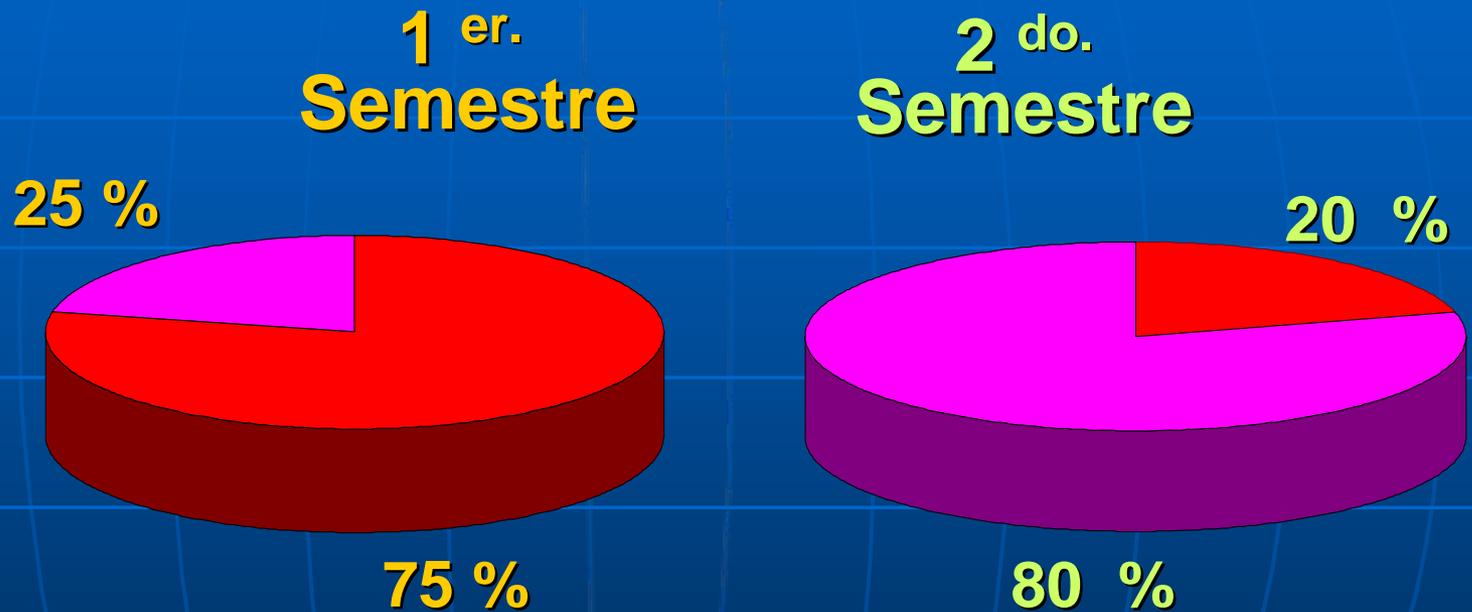
Tabla 1: Características Demográfico Clínicas de la Muestra.

<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	n (%)	35 (87,50)
Mejorados		
Mejoría	%	32,87
Promedio	mm ²	130,05
	Varianza	4,163 (*)
	NS: $\alpha=0,01$	p= 0,006

Gráfico 1: Mejoría Campimétrica tras Ozonoterapia. Casos Mejorados por Semestre



$\chi^2 = 64,23; df = 1; p = 0,0001$



Mejorados



No Mejorados

Gráfico 3: Mejoría Campimétrica tras Ozonoterapia. Variación Temporal

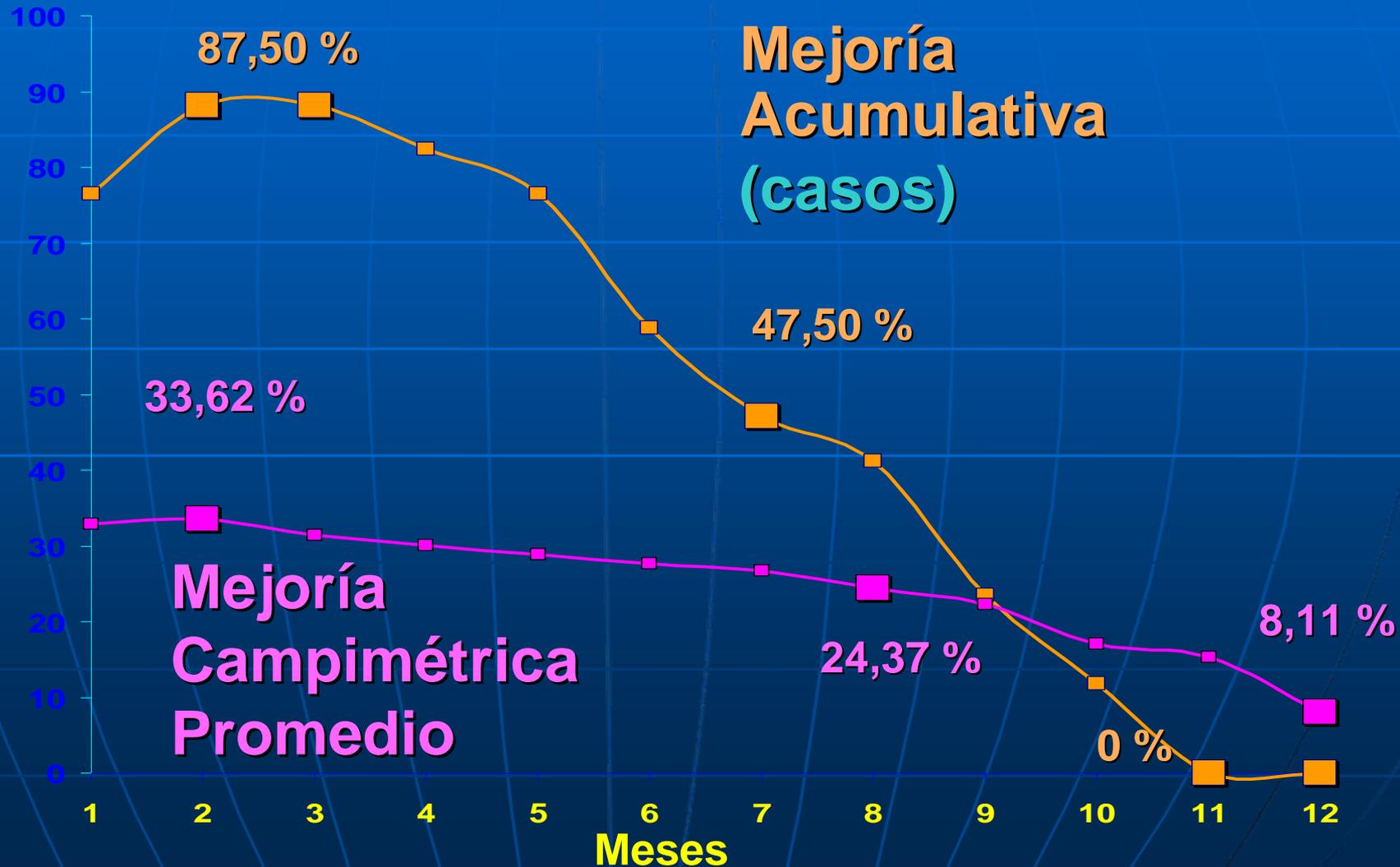


Tabla 3: Respuesta Campimétrica según Estadio de la Enfermedad

Condición	Estadios Iniciales (%)	Estadios Finales (%)
Mejorados (*)	90	60

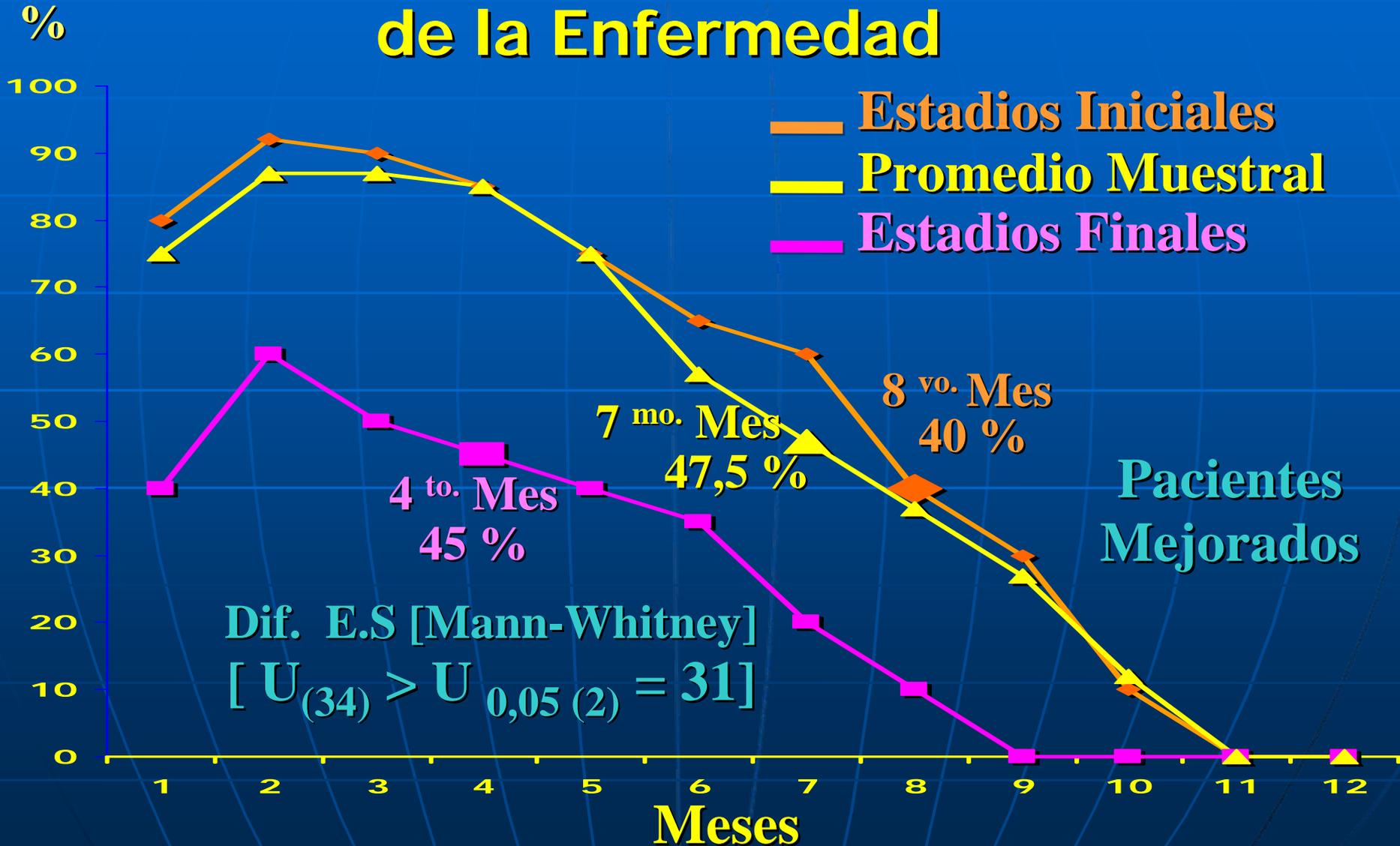
(*) E.S [$X^2 = 4.556$; $df = 1$; $p = 0.0006$]

Mejoría Promedio (@)	43,71	21,78
----------------------	-------	-------

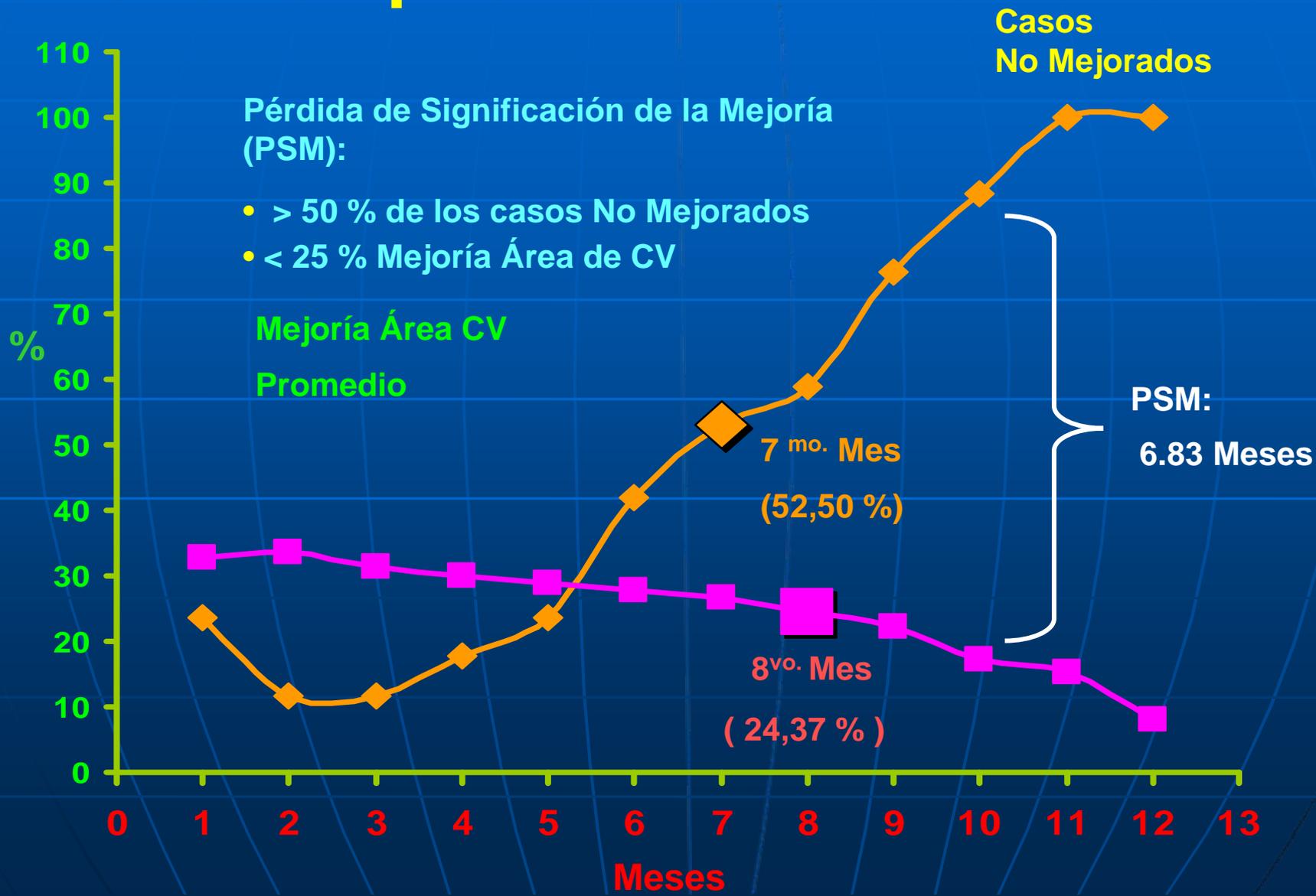
(@) E.S [$U_{(88)} > U_{0,05(2)} = 80$; Mann-Whitney]

Estadios Iniciales: I y II; Finales III y IV

Gráfico 4: Respuesta Campimétrica Evolutiva según Estadio de la Enfermedad



Pérdida del Efecto Terapéutico de la Ozonoterapia



Ozonoterapia en Retinosis

Pigmentaria

*Comportamiento del Campo Visual
al cabo de 10 años aplicando ciclos de
Ozonoterapia.*

Respuesta a la Ozonoterapia en pacientes con RP a mediano plazo.

- Criterio de Mejoría: *Aumento* del área del CV $\geq 25\%$ sobre el área del CV BASAL al menos 2 exámenes consecutivos.
- Grupo Estudio: 2 sesiones de ozonoterapia (frecuencia semestral)
- Evaluación de la Agudeza Visual:
Criterio de Mejoría: Aumento de la AV > 2 líneas Snellen
- Seguimiento promedio: 10 años

Dosificación de la ozonoterapia

Dosis = Concentración de ozono (mg/l o $\mu\text{g/ml}$) x volumen de ozono (ml o L). Ejemplo (5 aplicaciones por semana):

1ra semana: 25 $\mu\text{g/mL}$ y 100 ml (dosis de 2.5 mg)

2da semana: 30 $\mu\text{g/mL}$ y 150 ml (dosis de 3 mg)

3ra semana: 35 $\mu\text{g/mL}$ y 200 ml (dosis de 7 mg)

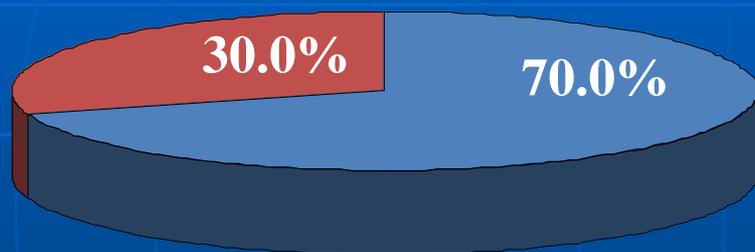
4ta semana: 40 $\mu\text{g/mL}$ y 200 ml (dosis de 8 mg)

Rangos para la insuflación rectal

<i>Rango</i>	<i>BAJO</i>	<i>MEDIO</i>	<i>ALTO</i>
Dosis (mg)	0.5 - 2.0	2.5 - 7.5	7.9 - 17.5
Concentración ($\mu\text{g/ml}$)	5 - 20	25 - 30	35 - 40
Volumen (ml)	100	100 - 250	225 - 350

Comportamiento del Campo y Agudeza Visual, tras tratamiento con Ozono rectal.

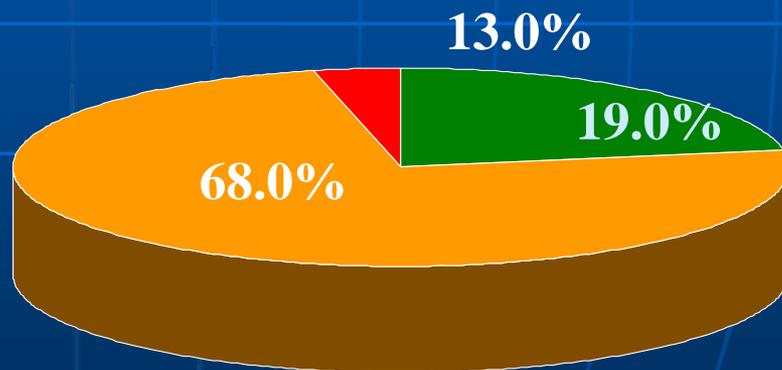
Campo Visual



■ Mejor

■ Igual

Agudeza Visual



■ Mejor

■ Igual

■ No mejoraron

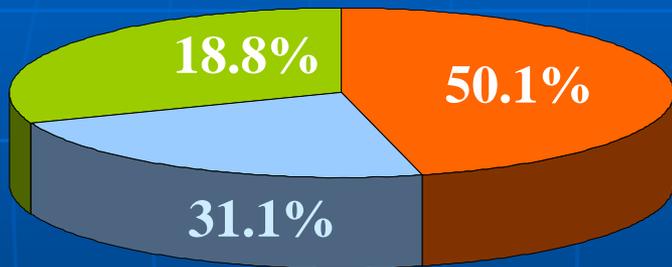
Ozonoterapia en Retinosis

Pigmentaria

*Comportamiento del Campo Visual
al cabo de 20 años aplicando ciclos de
Ozonoterapia.*

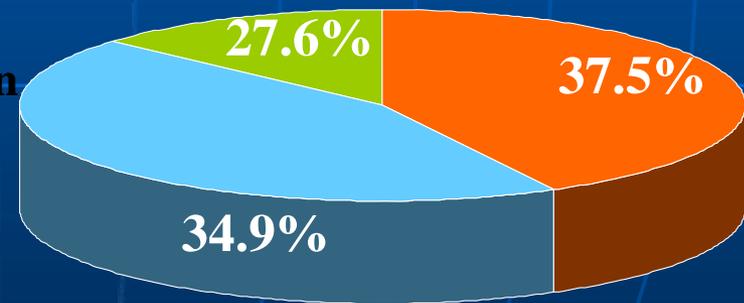
Comportamiento del Campo y Agudeza Visual, tras tratamiento con Ozono rectal.

Campo Visual



Mejor Igual No mejoraron

Agudeza Visual

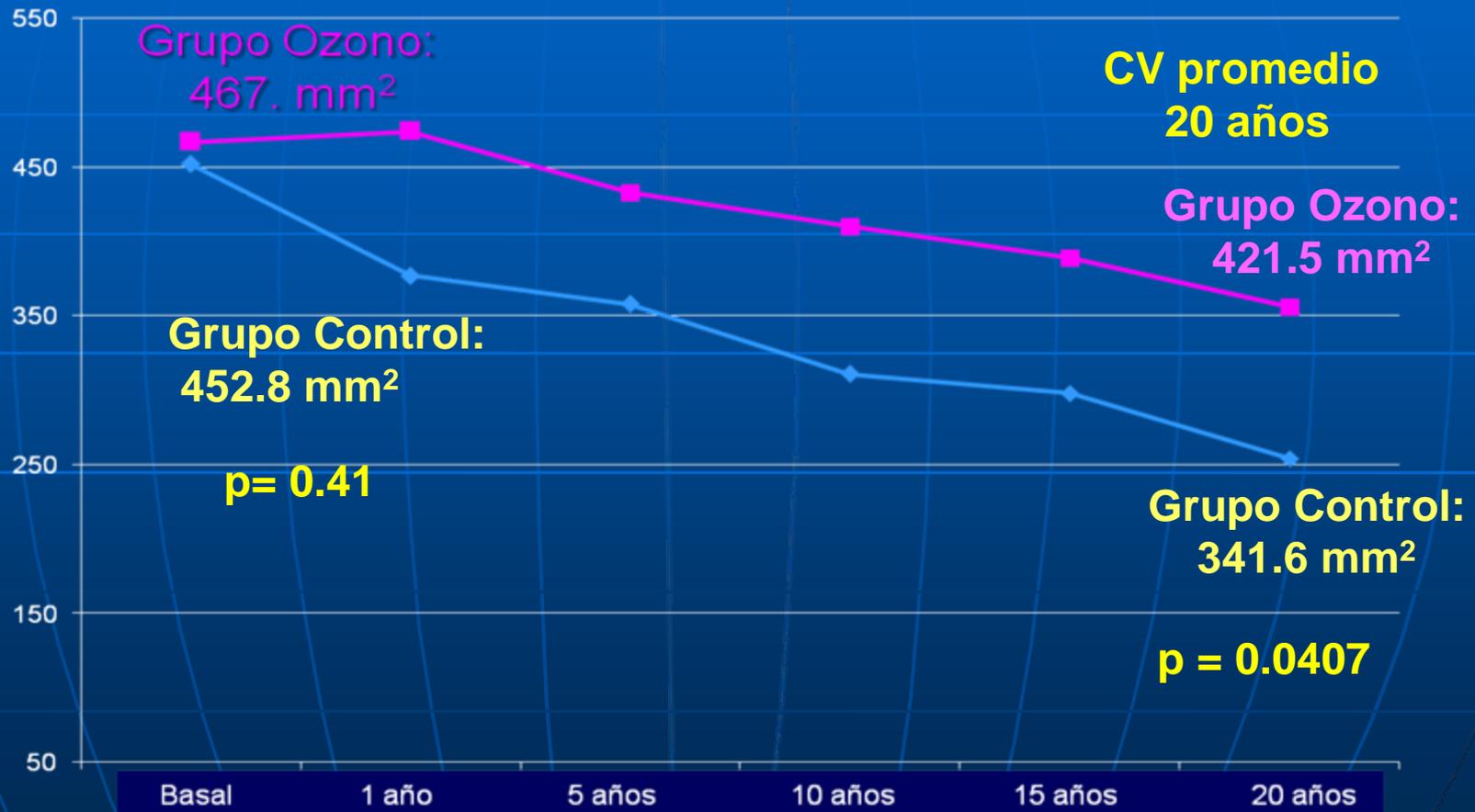


Mejor Igual No mejoraron

Mejoría campimétrica después de aplicar la ozonoterapia. Generalidades

Característica / Grupo	Pérdida de CV (%)	Varianza
Grupo Ozono (n= 24)	9.8	2.08
Grupo Control (n= 16)	17.9	4.87
	p = 0.040	p = 0.045

Respuesta a la Ozonoterapia en pacientes con RP a largo plazo



**Ozono como terapia
suplementaria en el
Edema Macular difuso
del diabético**

EDEMA MACULAR



Causas de Edema Macular:

- ❖ Vasculares
- ❖ Inflamatorias
- ❖ Degenerativas
- ❖ Idiopáticas
- ❖ Traumáticas
- ❖ Tóxicas

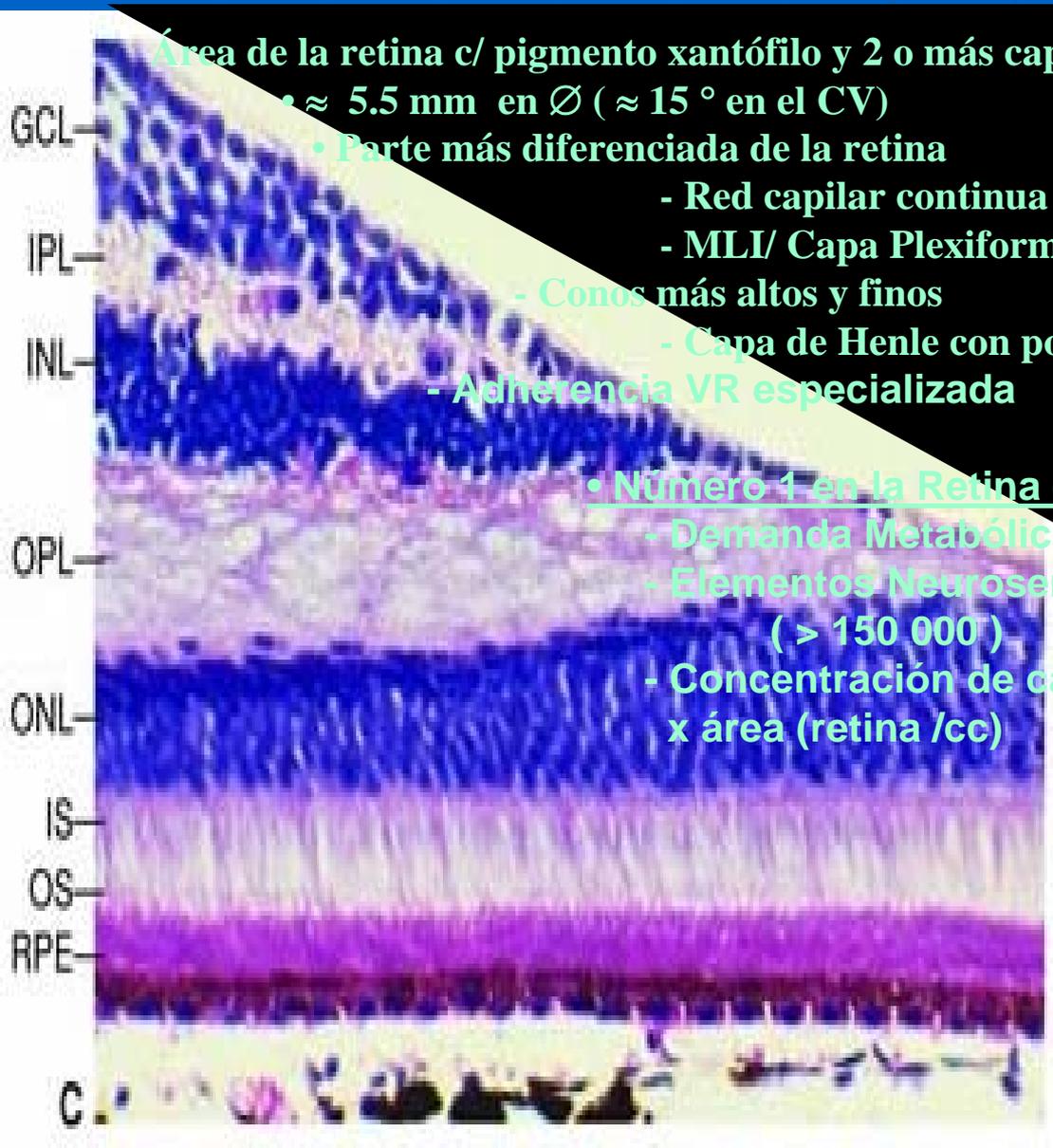
Edema Macular

Tendencias actuales en el manejo del EM:

- Observación
- Anti-inflamatorios (AINE, Esteroides)
- Anti-antigénicos
- Fotocoagulación con láser
- Cirugía (vitrectomía, etc)

Edema Macular.

Particularidades anatómicas de la mácula



Área de la retina c/ pigmento xantófilo y 2 o más capas de células ganglionares

• $\approx 5.5 \text{ mm}$ en \varnothing ($\approx 15^\circ$ en el CV)

• Parte más diferenciada de la retina

- Red capilar continua

- MLI/ Capa Plexiforme Externa más gruesa

- Conos más altos y finos

- Capa de Henle con pobre soporte glial

- Adherencia VR especializada

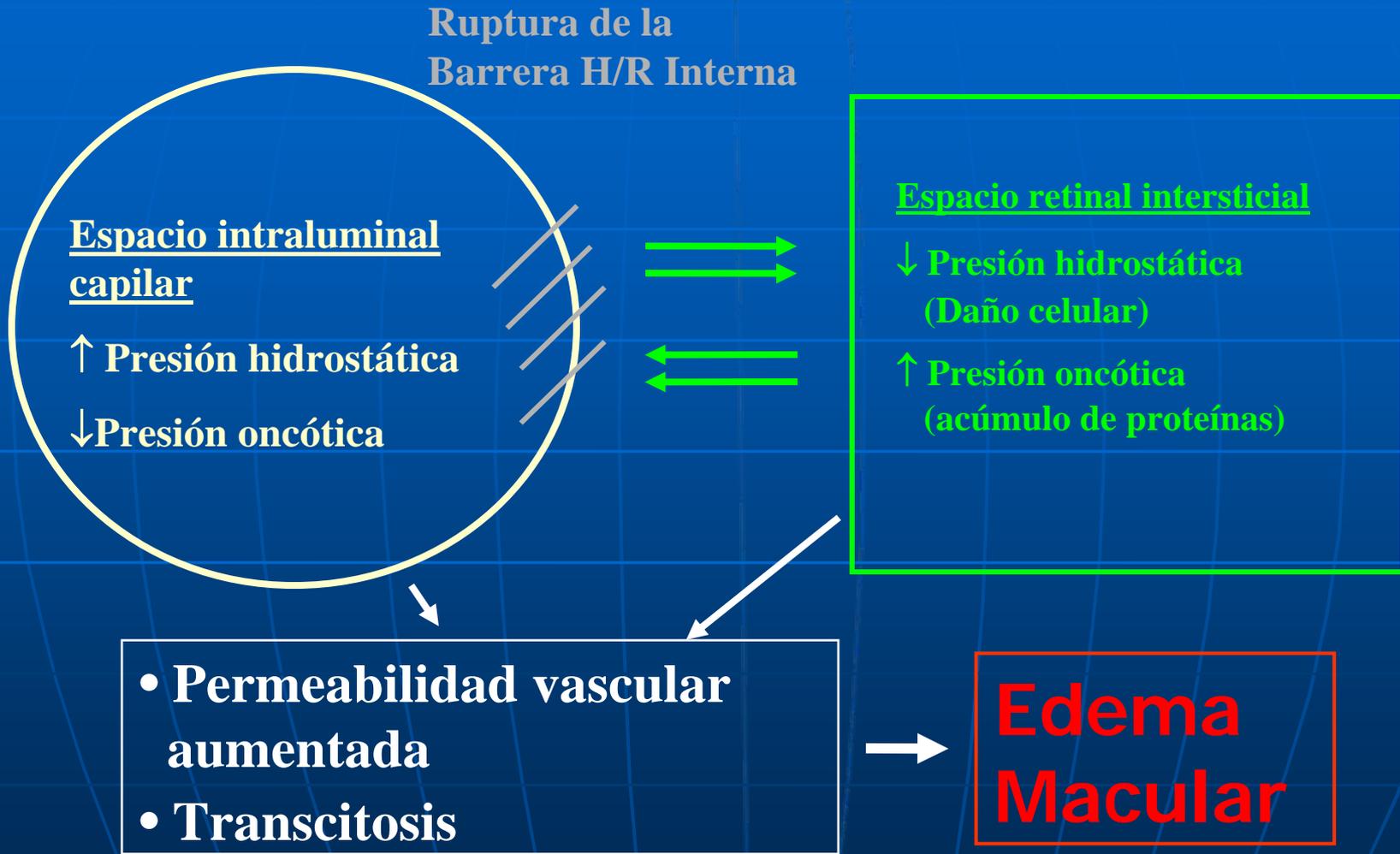
• Número 1 en la Retina en:

- Demanda Metabólica de O_2

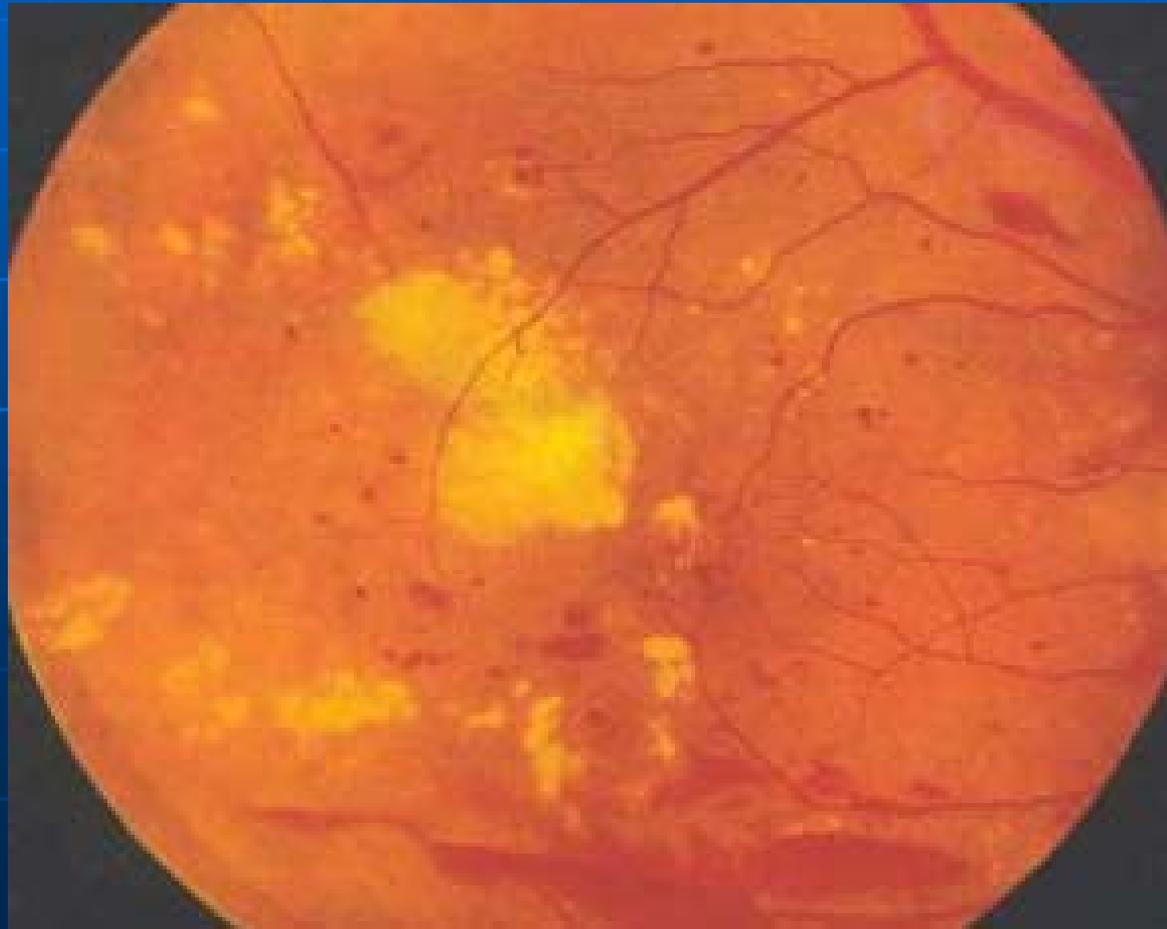
- Elementos Neurosensoriales $\times \text{mm}^2$
($> 150\,000$)

- Concentración de capilares
 $\times \text{área (retina /cc)}$

Edema Macular. Fisiopatología



EDEMA MACULAR DIABÉTICO



Retinopatía / Edema Macular Diabético

- Interrelación demostrada entre estrés oxidativo e hiperglicemia y complicaciones derivadas de ella (ERO).
- Liberación de ERO: Aumento en la formación de fructosilamina y productos terminales de la glicosilación, oxidación de lipoproteínas, disminución de producción de óxido nítrico y PGI₂.
- Reacción vasoconstrictora con disminución del flujo sanguíneo.

Retinopatía / Edema Macular Diabético

Blancos etiopatogénicos:

- Cambios hemoreológicos
- Desplazamiento de la curva de afinidad por el O₂ 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

- Complicaciones isquémicas y microtrombóticas
- Anoxia y muerte de capa de fibras nerviosas
- Fallo de perfusión sanguínea

OZONO Utilidad Potencial

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

Neovascularización
Edema retinal

Terapéutica Asociada

Tto. Médico

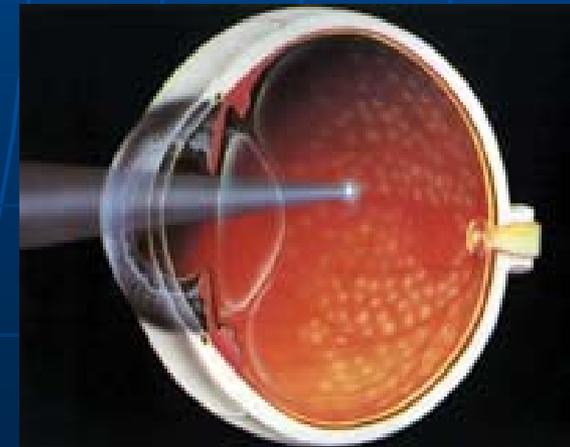
(Control de los factores de riesgo)

- Control de la glicemia
- Control de la tensión arterial
- Control de lípidos
- Ozonoterapia

Tto. Oftalmológico:

**FOTOCOAGULACION C/
LASER**

- Fotocoagulación panretinal.
- Fotocoagulación del Edema Macular.

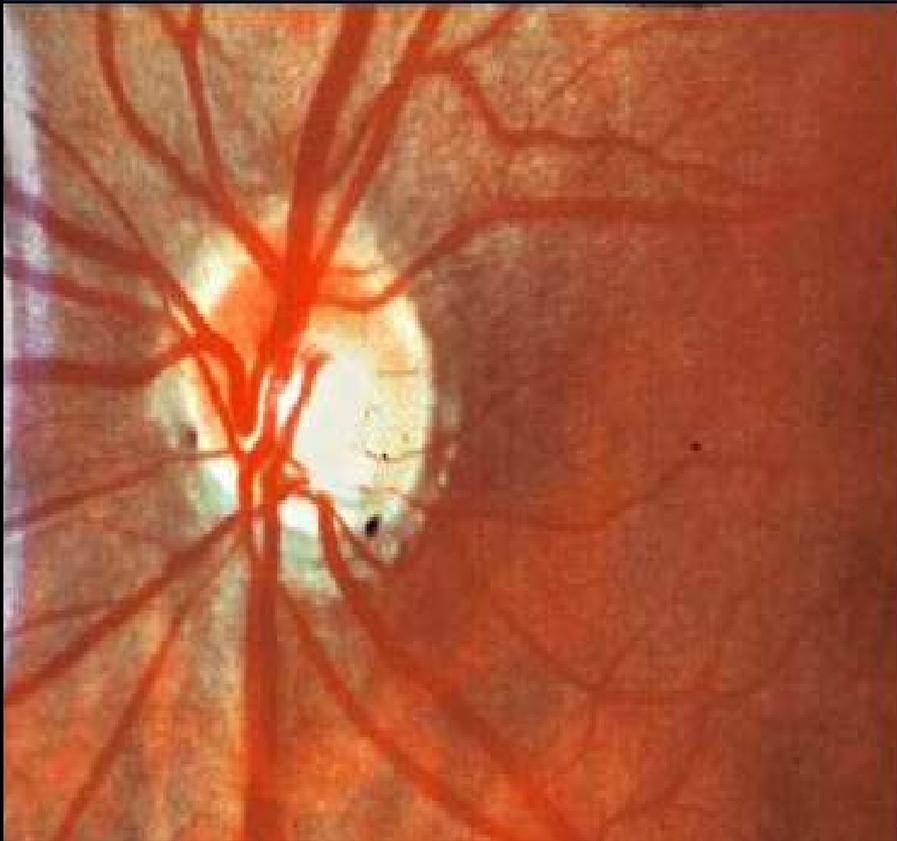


Edema Macular Diabético (O₃ vs. Láser + O₃) Resultados.

<u>Variable</u>	<u>Valor</u>
Total	67
Edad (promedio)	54,6
AVMC (Promedio) (Snellen)	0,26
Grosor Macular (μm) (OCT)	480

<u>Variable</u>	<u>Láser</u>	<u>Láser + O₃</u>	<u>p</u>
AV Final (media)	0,38	0,56	0,045
% Casos c/ mejoría visual	24,7	74,3	0,025
Númerode Sesiones (láser)	2,8	2,1	0,03
Grosor Macular Final (prom.) (μm)	331	207	0,04
% Mejoría Grosor Macular	44	76	0,05

GLAUCOMA



Hipótesis sobre la Neuropatía Óptica Glaucomatosa

Bloqueo del transporte axonal retrogrado.

Isquemia de la cabeza del nervio peripapilar.

Alteración de la glia laminar.

Muerte excitotóxica mediada por el neurotransmisor glutamato.

Estrategias para prevenir la muerte de la célula ganglionar retiniana.

- **Prevención del inicio del programa de apoptosis.**

- ❖ Factor neurotrófico derivado del cerebro (proporciona neurotrofina a la célula ganglionar retiniana).

- **Protección de axones y células ganglionares retinianas no dañadas pero con riesgo de estímulo nocivo por parte de tejido dañado próximo o degeneración axonal retrógrada**

- ❖ Antagonistas de subtipos de receptores NMDA glutamato (bloquea la excitotoxicidad).

- ❖ Bloqueadores de canales de calcio (bloquean el efecto de excitotoxicidad)

- ❖ Anti-oxidantes/ especies reactivas al oxígeno (bloquean el programa mediante el cual la apoptosis es señalizada).

Rescate de axones y células ganglionares marginalmente dañadas.

- ❖ **Anti-oxidantes/ especies reactivas al oxígeno (disminuyen los niveles de radicales tóxicos de oxígeno)**
- ❖ **Inhibidores sintetasa de óxido nítrico (NO) (bloquean la formación de peroxinitrito altamente reactivo de NO y superóxido)**

OZONO

Estrategias para prevenir la muerte de la célula ganglionar retiniana

- ❖ Incremento de los niveles de AMP cíclico. Se ha demostrado en el modelo de isquemia-reperfusión hepática que el ozono es un agonista de receptores A₁ y A₂ de la Adenosina.
- ❖ Aumento de la capacidad antioxidante. El ozono es capaz de estimular los sistemas de defensa antioxidantes.
- ❖ Uso de inhibidores de la óxido nítrico sintasa, bloqueando la formación del peroxinitrito. El ozono disminuye los niveles de peroxinitrito al incrementar la actividad de la superóxido dismutasa que secuestra al anión superóxido y además modula los niveles de óxido nítrico, por tanto la reacción siguiente se verá disminuida:



- ❖ Minimizar el fenómeno de apoptosis. El ozono mejora la isquemia crónica, una de las causas de la apoptosis. Además, en el modelo de nefrotoxicidad por cisplatino se comprobó que el ozono disminuye las proteínas BAX proapoptóticas.

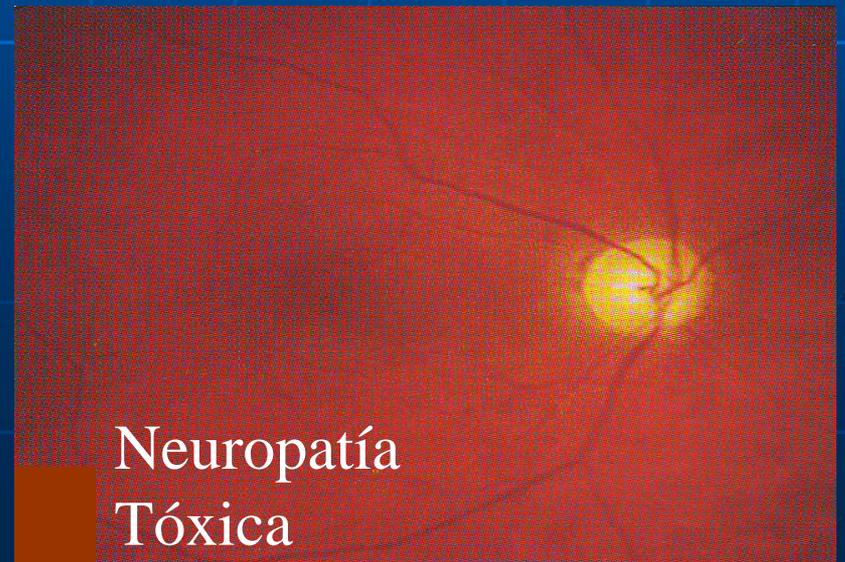
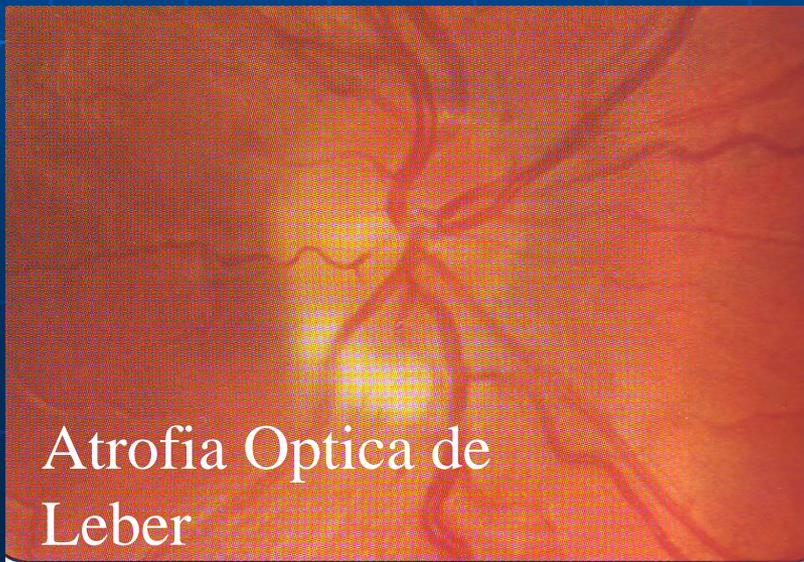
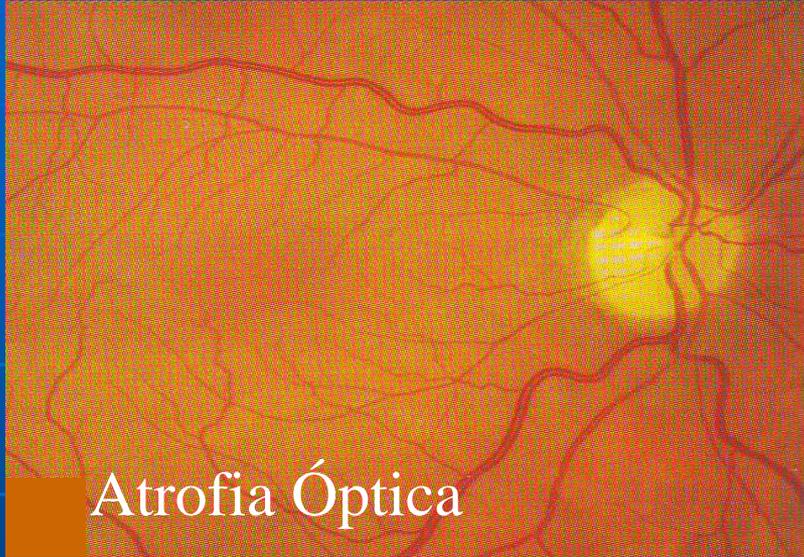
Comportamiento de la agudeza y el campo visual en pacientes con Glaucoma Crónico Simple, tratados con ozono por insuflación rectal.

Tto.	No. de ojos	Agudeza Visual inicial		Agudeza Visual final		
		Normal (%)	Subnormal(%)	Mejor (%)	Igual (%)	Peor (%)
OZONO	196	27 (14)	169 (86)	121 (72)	43 (25)	5 (3)
		Campo Visual inicial		Campo Visual final		
		21 (11)	175 (89)	133 (76)	42 (24)	0 (0)

Clasificación de los ojos según la PIO y su evolución

Clasificación	Inicio (%)	Final (%)	Variación
Normal	110 (56)	156 (80)	+ 24
Mod. alta	47 (24)	24 (12)	-12
Alta	39 (20)	16 (8)	-12

NEUROPATÍAS ÓPTICAS



Neuropatías Ópticas y Ozonoterapia

Blancos etiopatogénicos

Axones parcialmente degenerados por patología de base



Utilidad potencial del ozono

- Inducción de neuroplasticidad. Actividad terapéutica en axones remanentes solo parcialmente degenerados y aún activos.
- Activador de sistemas enzimáticos protectores contra procesos degenerativos y de la glicolisis.
- Aumento del potencial y disponibilidad energética axonal.

Neuropatías ópticas y ozonoterapia

Caracterización del universo / muestra según etiología (N)

Etiología	N
Vascular	18
Traumática	13
Neuritis Óptica	16
Atrofia Óptica de Leber	8
Lesiones compresivas del quiasma	6
Neuropatías Tóxicas	4
Drusen del Nervio Óptico	2
Total	67
Excluidos para análisis	12
Muestra	55

Neuropatías ópticas y ozonoterapia

Respuesta a Ozonoterapia (Agudeza Visual)

AV Inicial	n	% Mejoría	% No Mejoría
MM	11	36,4	63,3
CD	23	47,8	52,2
0.1 - 0.3	6	66,6	33,3
0.4 - 0.6	8	75,0	25,0
0.7 - 0.9	7	71,4	28,5
Total	55	54,5	45,5

Respuesta a O₃ si AV ≥ 0.1: X² = 3.91; p = 0.04 (ES)

La Presidenta de la Academia de Ciencias de Cuba, Organismo encargado de dirigir, ejecutar y controlar la política del Estado y del Gobierno en materia de Ciencia y Técnica, de conformidad con el artículo 62 del Decreto-Ley No.67 de 19 de Abril de 1983, en uso de las facultades que le están conferidas, ha acordado dictar la siguiente:

RESOLUCION NO. 33/92

PRIMERO: Reconocer a Nivel Nacional, el Resultado Científico denominado:

DESARROLLO DE LAS APLICACIONES DEL OZONO EN CUBA.

Cuya utilidad representa un aporte CONCIENDO - SOCIAL al desarrollo del país, realizado por las entidades que se relacionan en el anexo no.1 a la presente formando parte integrante de la misma.

SEGUNDO: Que el Resultado Científico objeto de este reconocimiento, tiene como autores a los compañeros que se relacionan en el anexo no.2 a la presente, formando parte integrante de la misma.

TERCERO: Que el reconocimiento se realice en acto público y solemne; así como se divulgue sus resultados y su significación conforme al Reglamento para el Reconocimiento a los Resultados de la Investigación Científica.

CUARTO: Comuníquese a los interesados por conducto de las entidades a las que están directamente subordinados y a cuantas personas naturales y jurídicas deban conocer de la misma a los efectos que proceda.

21 de Enero de 1992

Elena Simedra


Dra. Rosa Elena Simedra Neufeld

RESOLUCION NO. 28/92

ENTIDADES EJECUTANTES:

- 1.- CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS.
- 2.- MINISTERIO SALUD PUBLICA
- 3.- MINISTERIO INDUSTRIA ALIMENTICIA
- 4.- CENTRO NACIONAL DE PRODUCCION DE ANIMALES DE LABORATORIO.
- 5.- CENTRO DE INGENIERIA GENETICA Y BIOTECNOLOGIA.



CONTROL
No. 10/93

RESOLUCION NO. 26/52

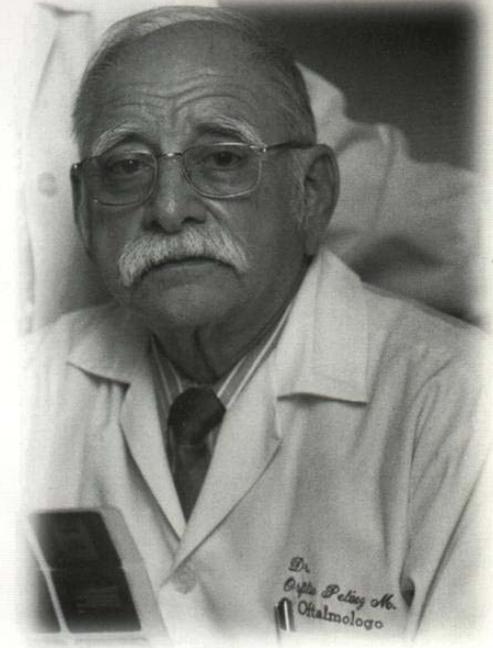
AUTORES:

MANUEL GOMEZ
SILVIA MENENDEZ
JESUS MOLERO
RAFAEL PEREZ REY
LIDIA AGELA FERNANDEZ
MAYRA BATALLER
ADOLFO AMADOR
GILBERTO PEREZ
LAURA ENG
WILFREDO DIAZ
CHRISTA GALLUJA
MAGALY GOMEZ
ALEXIS AGUIÑES
FRANK HERNANDEZ
MARIA DIVINA RODRIGUEZ
MIRIAM NOA
ROLANDO WONG
CARLOS UGARTE
ALFREDO CEBALLOS
ROBERTO BALMASEDA
ORFELIO PELAEZ
MIRTA COPELLO
NATACHA MORONO
ROBARALIS SANTIESTEBAN
ALEXIS ROMERO
EDGARDO ESPINOSA
EVIS DEVEBA
MARIA M. RODRIGUEZ
ELADIO BLANCO
RAFAEL GRILLO
LEOPOLDINA FALCON



Este trabajo se lo
hemos dedicado a
la memoria del
Prof. Dr. Orfilio
Peláez Molina
principal impulsor
de esta terapéutica
en Oftalmología.

Por todo lo que nos
enseñó lo
recordaremos con
amor y gratitud
infinita.....



"Tengo fe y absoluta confianza en los colegas de los equipos multidisciplinarios, en su juventud, capacidad científica, modestia, consagración al trabajo y fidelidad a mis principios, lo que me hace sentir seguro de que, llegado el momento de mi desaparición física, este hermoso Programa de Retinosis Pigmentaria, continuará siendo útil a todos los enfermos nacionales y de otros países del mundo que acudan en busca de atención médica"

Profesor Dr. Orfilio Peláez Molina
La Habana 1923-2001

Muchas Gracias



12/31/2009 08:26 PM