

Efecto de la ozonoterapia sobre factores de riesgo del ictus en enfermedades inflamatorias del sistema osteomioarticular

Effect of ozone therapy on ictus' risk factors in inflammatory diseases of the osteomioarticular system

Pablo Castillo Monterrey^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0248-382X>

Marisol Peña Sánchez¹ <http://orcid.org/0000-0003-1924-944X>

Roosvelt Cambara Peña² <https://orcid.org/0000-0003-2982-5359>

Yenys Góngora Ruiz¹ <https://orcid.org/0000-0002-1571-8811>

Milene Sánchez del Río¹ <https://orcid.org/0000-0002-6266-166X>

Maura Yolanda Aguilera Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0001-7876-0710>

¹Instituto de Neurología y Neurocirugía Profesor Rafael Estrada González. La Habana, Cuba.

²Policlínico Universitario La Rampa. La Habana, Cuba.

*Autor de correspondencia: marisol.pena@infomed.sld.cu.

RESUMEN

Introducción: Se conoce el papel del estrés oxidativo en el mecanismo del ictus, así como el efecto estimulante del ozono sobre las enzimas antioxidantes, lo que puede disminuir el riesgo de esta enfermedad.

Objetivo: Evaluar el efecto de la ozonoterapia sobre factores de riesgo modificables del ictus de pacientes con enfermedades inflamatorias del sistema osteomioarticular.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo de corte longitudinal. Fueron tratados 100 pacientes con enfermedad inflamatoria del sistema osteomioarticular durante un mes con 20 sesiones de ozono, vía rectal. Se recogieron variables demográficas, clínicas (diagnóstico), hemoquímicas (glucemia, colesterol, triglicéridos, coagulograma, grado de estado de oxidación) y factores de riesgo (hipertensión, diabetes, hábitos, obesidad y dislipidemias).

Resultados: El 59 % de los pacientes tenían entre 40 y 60 años, el 70 % eran hombres y hubo un 50 % de individuos de color de piel negra. El 60 % de individuos tenían osteoartrosis. La dislipidemias fue el factor de riesgo más frecuente (70 %). La tensión arterial disminuyó significativamente después de la ozonoterapia y directamente proporcional con el grado de estrés oxidativo.

La glucemia, el colesterol y los triglicéridos no mostraron relación con el grado de estrés oxidativo. Se halló una disminución del grado de estrés oxidativo después del tratamiento con ozono.

Conclusiones: El ozono mejoró el grado de oxidativo en los pacientes con enfermedad inflamatoria del sistema osteomioarticular. Este tratamiento redujo las cifras de tensión arterial en los pacientes con hipertensión arterial esencial, lo que puede ser de utilidad como coadyuvante de la terapia convencional.

Palabras claves: ictus; ozono; factores de riesgo; hipertensión.

ABSTRACT

Introduction: It is known the rol of oxidative stress in the mechanism of ictus, as well as the stimulant effect of ozone on antioxidant enzymes, which can decrease the risk of this disease.

Objective: Assess the effect of ozone therapy on ictus´ modifiable risk factors in patients with inflammatory diseases of the osteomioarticular system.

Methods: It was conducted a descriptive, longitudinal study. One hundred patients with inflammatory disease of the osteomioarticular system were treated during a month with 20 sessions of ozone through via rectal. Demographic variables, clinical variables (diagnostic), hemochemical variables (glycaemia, cholesterol, trigliycerides, coagulogram, degree of oxidation state) and risk factors (hypertension, diabetes, habits, obesity and dyslipidemia) were collected.

Results: 59% of the patients were between 40 and 60 years old, 70% were men and there was a 50% of individuals with black skin. 60% of the individuals had osteoarthritis. Dyslipidemias were the most frequent risk factor (70%). Blood pressure significantly decreased after ozone therapy and this was directly proportional to the degree of oxidative stress. There was a decrease of the degree of oxidative stress after the treatment with ozone.

Conclusions: Ozone improved the degree of oxidative stress in the patients with inflammatory disease of the osteomioarticular system. This treatment reduced the numbers of blood pressure in patients with essential arterial hypertension, which can be useful as coadyuvant in conventional therapies.

Keywords: ictus; ozone; risk fators; hypertension.

Recibido:01/11/2020

Aceptado: 02/05/2021

Introducción

La enfermedad cerebrovascular es un trastorno transitorio o permanente, que involucra uno o más vasos sanguíneos cerebrales. El ictus, como tipo de enfermedad cerebrovascular, incluye al infarto cerebral o isquemia cerebral y

la hemorragia, y es una de las principales causas de invalidez y mortalidad en países desarrollados.⁽¹⁾

En Cuba esta enfermedad es la tercera causa de muerte: en 2019 provocó 10 008 decesos.⁽²⁾

El ictus es dependiente de factores de riesgos modificables como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, miocardiopatías, abuso del alcohol, hábitos dietéticos y nutricionales inadecuados, obesidad, sedentarismo, entre otros, y factores de riesgo no modificables como la edad, sexo, color de la piel, historia familiar, bajo peso al nacer y los factores de riesgo potencialmente tratables.⁽³⁾

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el ictus se encuentra el estrés oxidativo, que ocurre por pérdida de la homeostasia de las vías específicas de señalización y control *redox* de procesos celulares. En este proceso se genera una excesiva cantidad de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno que provocan variaciones en los mecanismos antioxidantes o perturbación del estado *redox* celular.⁽⁴⁾ El estrés oxidativo se ha observado en numerosas enfermedades (neurodegenerativas, diabetes mellitus, hipertensión arterial, cáncer, aterosclerosis e inflamatorias crónicas) y puede contribuir con los mecanismos de estas alteraciones.⁽⁵⁾

El ozono terapéutico es una de las alternativas que reducen el daño oxidativo, aunque como variedad alotrópica del oxígeno es considerado una especie reactiva del oxígeno. En el tratamiento coadyuvante de algunas enfermedades provoca un estrés oxidativo moderado al ponerse en contacto con los fluidos del organismo a través de la estimulación de enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión transferasa; las que reducen las concentraciones de especies reactivas del oxígeno.^(5, 6)

Esta es una terapia bien tolerada y no exige altos costos económicos. Existen evidencias de su aplicación en pacientes con enfermedades autoinmunes, neurodegenerativas (parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, desmielinizantes), vasculares periféricas y cerebrovasculares.^(7, 8) Como resultado de este tratamiento se disminuye el daño oxidativo, glucemia, lípidos y transaminasas séricas.^(9, 10, 11, 12, 13)

Aunque se ha utilizado ozono en enfermedades vasculares y degenerativas, su uso todavía se mantiene en discusión debido a su fuerte efecto oxidante. Sin embargo, en dosis pequeñas en sangre humana *ex vivo* induce un estrés oxidativo aceptable. En modelos en animales de hipoxia este tratamiento mejora la muerte por apoptosis, la función mitocondrial y aumenta la actividad antioxidante.⁽¹⁴⁾

Debido a que la enfermedad cerebrovascular resulta un grave problema a nivel mundial y son especialmente vulnerables grupos poblacionales con enfermedades inflamatorias del sistema osteomioarticular, la terapia de ozono puede ser una opción factible no solo para su patología de base sino también en la prevención del ictus. De ahí que, este trabajo tiene como objetivo evaluar el efecto de la

ozonoterapia sobre factores de riesgo modificables del ictus de pacientes con enfermedades inflamatorias del sistema osteomioarticular.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo de corte longitudinal desde marzo de 2018 a diciembre de 2018. El universo de estudio estuvo constituido por pacientes con enfermedades inflamatorias del sistema osteomioarticular, de la atención primaria del área de salud del Policlínico Rampa, del municipio Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba. Los pacientes fueron tratados con ozono por especialistas del Instituto de Neurología y Neurocirugía y de este policlínico en la consulta de ozono de esta instalación de salud (Policlínico Rampa).

La muestra quedó constituida por los pacientes del universo (100) que cumplían con los siguientes criterios inclusión: tener más de 18 años, ser hombre o mujer, no haber sufrido ictus previo o ataque transitorio de isquemia, no estar ingiriendo antioxidantes, no presentaran enfermedades crónicas no transmisibles descompensadas, infecciones agudas, enfermedades del recto que contraindiquen la aplicación de ozono por esta vía o enfermedades psiquiátricas descompensadas.

La evaluación de los pacientes se llevó a cabo en dos momentos: antes y después (al mes) del tratamiento. Fueron recogidos variables demográficas (edad, sexo y color de piel), clínicas (parámetros hemoquímicos; diagnósticos: osteoartritis, osteoporosis, artritis reumatoide, hernia discal; tratamientos: hipoglicemiantes, beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, anticálcicos, hipocolesterolémicos, antiagregantes, antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, inmunosupresores y factores de riesgo modificables: hipertensión arterial, diabetes mellitus, fumar, alcohol, ejercicio físico y dislipidemia; medición de la presión arterial; cálculo del índice de masa corporal (IMC) y de estrés oxidativo (determinación de parámetros y grado de estrés oxidativo).

Determinación de parámetros de química sanguínea

Se realizaron exámenes complementarios (coagulograma, glucemia, colesterol y triglicéridos) en un autoanalizador (ELIMAT), empleando reactivos de la Empresa de Productos Básicos Carlos J. Finlay, La Habana, Cuba. Los estudios del grado de estrés oxidativo se efectuaron en el Centro de Investigaciones del Ozono y el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí.

Se determinaron los parámetros de estrés oxidativo según lo descrito por Pomier Suárez y colaboradores.⁽¹²⁾

En los marcadores oxidantes se cuantificó malonildialdehído, peroxidación lípidica, hidroperóxidos totales, productos avanzados de oxidación de proteínas.

En los marcadores antioxidantes se cuantificó glutatión y las actividades de la SOD y CAT.

Determinación del grado de estrés oxidativo

Para el cálculo del grado de estrés oxidativo se determinaron parámetros de estrés oxidativo en un grupo de individuos aparentemente sanos. El cálculo del 90 percentil se consideró como valor de corte de referencia para la población enferma en estudio para cada variable del balance *redox*. A partir de este valor y considerando la variable de desviación estándar específica en el estudio, cuando se encontró una diferencia en el valor de la variable en el grupo de estudio respecto al valor del grupo control de al menos una vez el valor de desviación estándar se definió como afectación leve (L), dos veces moderado (M) y a partir de tres veces de severo (S). Los grados de estrés oxidativo se estuvieron en un rango entre 0 y 3 (grado 0: ausencia, grado 1: ligero, grado 2: moderado y grado 3: severo estrés oxidativo).

Medición de presión arterial

La toma de la presión arterial se realizó una vez por semana, se anotó y se determinó su promedio después de las sesiones de tratamiento. Los valores de presión arterial óptima: menores de 120/80 mmHg, normal: 120-129/80-84 mmHg y normal-alta: 130-139/85-89 mmHg.

Cálculo del índice de masa corporal

Para determinar la presencia o no de obesidad se realizó el cálculo de índice de masa corporal, midiendo talla en centímetros y peso en kilogramos antes de iniciar la terapia y al concluirla: bajo peso ($<18,50 \text{ kg/m}^2$), normopeso ($18,50\text{-}24,99 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) y obeso ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Aplicación del tratamiento con ozono

Para la administración del ozono fue utilizado el equipo OZOMED. El gas fue introducido al organismo por vía rectal, a través de una sonda nelaton 14. Se aplicaron 20 sesiones diarias de lunes a viernes.

Dosificación del ozono = concentración por volumen

Dosis de ozono (primeras 5 sesiones) = (20) · 100 mL

Dosis de ozono (15 sesiones) = (25) · 150 mL

Durante este periodo los pacientes mantuvieron su terapia farmacológica.

A su vez se determinó el efecto del tratamiento a través de la siguiente relación:

Relación del efecto del tratamiento = $\frac{\text{No. de pacientes que no mejoraron el grado de estrés oxidativo}}{\text{No. de pacientes que mejoraron el grado de estrés oxidativo}}$

Análisis y procesamiento de datos

Los datos se procesaron por estadística univariada con distribuciones de frecuencia y de estadística bivariada en la que se utilizó la prueba chi-cuadrado

(χ^2). Los análisis fueron realizados con $p < 0,05$. Para este procesamiento fue utilizado el programa STATISTICA 10.0 para Windows.

Resultados

Hubo un predominio de pacientes entre 40 y 60 años. El 70 % pertenecían al sexo masculino y el 50 % de los individuos tenían color de piel negra. El motivo principal de consulta para tratamiento con ozono fue la osteoartritis y en segundo lugar la artritis reumatoide. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antiinflamatorios no esteroideos y corticoides fueron los tratamientos más frecuentemente. La dislipidemia y hábito de ingerir alcohol resultaron los factores de riesgo de ocurrencia de ictus más frecuentes (Tabla 1).

Tabla 1. Descripción de variables demográficas y clínicas.

Parámetros		N	%
Edad, años	< 40	2	2
	40-60	59	59
	60-80	21	21
	>80	18	18
Sexo	Masculino	70	70
Color de la piel	Blanco	20	20
	Negro	50	50
	Mestizo	30	30
Diagnóstico	Osteoartritis	60	60
	Osteoporosis	15	15
	Artritis reumatoide	20	20
	Hernia discal	5	5
Tratamiento	Hipoglicemiantes	60	60
	Betabloqueadores	28	28
	Inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina	75	75
	Anticálcicos	51	51
	Hipocolesterolémicos	31	31
	Antiagregantes	48	48
	Antiinflamatorios no esteroideos	71	71
	Corticoides	72	72
Inmunosupresores	34	34	
Factores de riesgo modificables	Hipertensión arterial	49	49
	Diabetes mellitus	45	45
	Fumar	51	51
	Alcohol	67	67
	Ejercicio físico	27	27
	Dislipidemia	70	70

Para la glucemia se encontró diferencias significativas entre la cantidad de pacientes con glucosa alta y en los pacientes con valores normales antes y

después del tratamiento de ozono. Esta se normalizó en cinco pacientes después de este tratamiento. La tensión arterial tuvo cambios significativos después del tratamiento con ozono, 20 pacientes con presión arterial normal-alta (>140/90 mmHg) luego de la ozonoterapia tuvieron valores de presión normal (>120/80 mmHg hasta 139/89 mmHg). Dos pacientes alcanzaron una presión óptima después del tratamiento. El colesterol y triglicéridos estuvo elevado inicialmente en 56 y 51 pacientes, respectivamente. Después de aplicar el tratamiento se observó una reducción estadística del número de individuos con estos parámetros elevados (47 pacientes en ambos casos), quienes tenían concentraciones normales de estas variables. El tiempo de coagulación y de sangramiento resultaron normales en los 100 pacientes antes del tratamiento con ozono, sin mostrar diferencias significativas luego de aplicar el mismo. Tampoco el índice de masa corporal tuvo significación estadística (Tabla 2).

Tabla 2. Efecto de la ozonoterapia sobre factores de riesgo modificables del ictus.

Parámetros		Antes del tratamiento		Después del tratamiento		χ^2/p
		N	%	N	%	
Glucemia	Hiper	14	14	9	9	60,8/0,00
	Normo	86	86	91	91	
	Hipo	0	0	0	0	
Presión arterial	Óptima	15	15	17	17	96,0/0,00
	Normal	62	62	80	80	
	Normal-alta	23	23	3	3	
Colesterol	Alto	56	56	47	47	149,8/0,00
	Normal	38	38	48	48	
	Bajo	6	6	5	5	
Triglicéridos	Alto	51	51	47	47	81,9/0,00
	Normal	48	48	53	53	
	Bajo	1	1	0	0	
Tiempo de coagulación	Normal	100	100	100	100	ns
	Anormal	0	0	0	0	
Tiempo de sangramiento	Normal	100	100	100	100	ns
	Anormal	0	0	0	0	
IMC	Bajo peso	5	5	5	5	ns
	Normopeso	27	27	27	27	
	Sobrepeso	52	52	52	52	
	Obeso	16	16	16	16	

Los datos muestran número y por ciento de pacientes. Prueba de χ^2 ; $p < 0,05$.

Se observó que independientemente de las concentraciones de glucemia se encontró una disminución significativa de la severidad del daño oxidativo con el tratamiento con ozono, en el que no hubo pacientes con grado severo de estrés oxidativo después de esta terapia. En las cifras de presión arterial, el efecto de la ozonoterapia influyó de manera significativa en la disminución tanto de sus valores como en el grado de estrés oxidativo. El colesterol y

triglicéridos mostraron una disminución estadísticamente significativa del grado de estrés oxidativo con este tratamiento para todos los valores de este parámetro y con independencia de los valores de este marcador (Tabla 3).

Tabla 3. Asociación del grado de estrés oxidativo con factores de riesgo modificables del ictus antes y después de tratamiento con ozono

Grado de estrés oxidativo	Glucemia						Presión arterial					
	Hiper		Normo		Hipo		Óptima		Normal		Normal alta	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Antes del tratamiento												
0	14	100	6	7	0	0	15	100	5	8,1	0	0
1	0	0	36	41,7	0	0	0	0	36	58,1	0	0
2	0	0	30	34,9	0	0	0	0	21	33,8	9	39,1
3	0	0	14	16,3	0	0	0	0	0	0	14	60,9
χ^2/p	65,1/0,00						131,4/0,00					
Después del tratamiento												
0	9	100	38	41,7	0	0	17	100	30	37,5	0	0
1	0	0	22	24,2	0	0	0	0	22	27,5	0	0
2	0	0	31	34,1	0	0	0	0	28	35	3	100
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
χ^2/p	11,1/0,00						28,9/0,00					
Grado de estrés oxidativo	Colesterol						Triglicéridos					
	Alto		Normal		Bajo		Alto		Normal		Bajo	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Antes del tratamiento												
0	20	35,7	0	0	0	0	20	39,2	0	0	0	0
1	36	64,3	0	0	0	0	31	60,8	0	0	0	0
2	0	0	30	78,9	0	0	0	0	30	69,8	0	0
3	0	0	8	21,1	6	100	0	0	13	30,2	1	100
χ^2/p	133,8/0,00						87,8/0,00					
Después del tratamiento												
0	47	100	0	0	0	0	46	97,9	1	1,9	0	0
1	0	0	22	47,8	0	0	0	0	22	41,5	0	0
2	0	0	26	52,2	5	100	1	2,1	30	56,6	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
χ^2/p	107,4/0,00						92,2/0,00					

Los datos muestran número y por ciento de pacientes.

Grado de estrés oxidativo: 0 (ausencia), 1 (ligero), 2 (moderado), 3 (severo).

Según la escala del grado estrés oxidativo se observó que antes de la terapia con ozono tenían un estrés oxidativo ligero (grado 1) (36 %), seguido de los que tenían un grado 2 (30 %) o moderado. Después del tratamiento se encontró una reducción de manera escalonada del grado de estrés oxidativo que fue estadísticamente significativa. Todos los pacientes que presentaron estrés oxidativo severo (14 individuos) les disminuyó este daño a moderado. A su vez 13 pacientes de este grupo (moderado) mejoraron el grado de estrés oxidativo a un daño ligero. Con la terapia 27 pacientes tratados alcanzaron un grado de estrés oxidativo normal. De esta forma ningún paciente mostró un grado severo después del tratamiento (Tabla 4).

Tabla 4. Comportamiento del grado estrés oxidativo antes y después del tratamiento con ozono.

GRADO DE ESTRÉS OXIDATIVO	ANTES DEL TRATAMIENTO		DESPUÉS DEL TRATAMIENTO		
	N	%	Relación del efecto del tratamiento (No mejoraron el grado de estrés oxidativo/ Mejoraron el grado de estrés oxidativo)	Total	
				N	%
0	20	20	20/27	47	47
1	36	36	9/13	22	22
2	30	30	17/14	31	31
3	14	14	0	0	0

Grado de estrés oxidativo: 0 (Ausencia), 1(Ligero), 2 (Moderado), 3 (Severo).

Prueba de chi-cuadrado: χ^2/p : 97,7/0,00

Discusión

Se conoce que el ictus está relacionado con un conjunto de factores riesgo (hipertensión arterial y diabetes mellitus) que resultan esenciales en su ocurrencia. Las enfermedades inflamatorias del sistema osteomioarticular también tienen mecanismos comunes a la enfermedad cerebrovascular, dentro de estos se incluye la liberación de mediadores moleculares de la inflamación (factor de necrosis tumoral α y β e interleuquinas: IL- β , IL-20 y IL-6 al torrente sanguíneo).⁽¹⁵⁾ A su vez, en estas enfermedades ocurre un desbalance de estado *redox*, que puede ser compensado bajo el tratamiento de compuestos con propiedades antioxidantes e incluso con el estímulo de mecanismos de protección contra el estrés oxidativo a través de uso de prooxidantes como el ozono.

En algunas enfermedades, incluidas las inflamatorias del sistema osteomioarticular, las concentraciones de ozono provocan variaciones en sus mecanismos antioxidantes capaces de contrarrestar el incremento de especies reactivas del oxígeno y mejorar el grado de severidad de estrés oxidativo.^(15, 16, 17) Quizás por esta razón observamos que los pacientes mejoraron sus grados de estrés oxidativo después del tratamiento, por lo que aumenta la cantidad de

pacientes con grados de estrés oxidativo de menor severidad (0-1). Respecto a esta mejoría, Halliwell en 2013 planteó que debido a la complejidad que presentan los mecanismos antioxidantes, la forma más adecuada para mejorar el estado *redox* celular esa través de las vías específicas de señalización y control *redox* de procesos celulares, en el que puede ser efectivo la utilización de un oxidante a concentración moderada.⁽¹⁸⁾

También en diabetes mellitus, hipertensión arterial, cáncer, aterosclerosis y enfermedades crónicas del hígado, riñón y pulmón se ha descrito y severidad de estas enfermedades con un estado de estrés oxidativo severo, perpetuando el mal funcionamiento de la cascada metabólica de estas alteraciones.^(9, 10, 11) En este sentido, Bozbas y colaboradores en el año 2016 encontraron que el grado de estrés oxidativo fue más elevado en las radiculopatías de cualquier etiología respecto a procesos disímunes (artritis reumatoide) o de tipo degenerativo (artrosis u osteoporosis).⁽¹⁹⁾ Sin embargo, en este trabajo se encontró una disminución significativa del grado de estrés oxidativo después de la ozonoterapia para todos los diagnósticos y que no hubo ningún paciente con grado de estrés oxidativo severo. Aunque no se encontró ningún trabajo que evaluará el estrés oxidativo después del tratamiento con ozono, el resultado encontrado puede ser porque el ozono estimula las cascadas de señalización *redox* a través del factor de transcripción Nrf-2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*), lo que aumenta la síntesis de enzimas antioxidantes y, por tanto, disminuye el proceso inflamatorio que se genera en estas enfermedades.⁽⁴⁾

La disminución de la tensión arterial y la glucemia se ha referido después de un tratamiento con ozono.⁽²⁰⁾ Además, en modelos animales se ha observado una reducción de los valores de presión arterial.⁽²¹⁾ No obstante, otros estudios no han encontrado diferencias estadísticas con este parámetro, luego de 20 sesiones con ozono por vía rectal.⁽²²⁾ Sobre el efecto de ozono en la presión arterial se ha hipotetizado que los resultados positivos del ozono con la hipertensión arterial se deben a la teoría de la membrana hipertónica. Esta relaciona el incremento de la presión arterial con disfunciones de los mecanismos de regulación en el sistema de circulación, en la que la causa pueda ser la deficiencia de energía. Como la mitocondria es la encargada de la síntesis de ATP a partir del suministro de oxígeno, la aplicación de ozono puede incrementar los procesos de respiración celular y por consiguiente la producción de ATP.⁽²³⁾ Adicionalmente se ha hallado disminución significativos del colesterol y triglicéridos en sangre después del tratamiento con ozono.^(8, 9, 10) A su vez se ha observado una disminución del peso corporal en pacientes sobrepesos tratados con ozono durante año.⁽²⁴⁾

A pesar de que existen evidencias de los beneficios de la ozonoterapia en la reducción del estrés oxidativo,^(8, 9, 10) fue contradictorio encontrar ausencia de daño oxidativo en pacientes con cifras de glucemia elevada ya que la mayoría de los autores plantean que con la hiperglicemia aumenta este daño.⁽²⁵⁾ Este

resultado puede estar dado por incremento en la expresión de enzimas detoxificadoras con efecto antioxidante. De hecho, se ha visto en un modelo experimental de células endoteliales expresión de genes que codifican para la enzima SOD, glutatión peroxidasa, así como la tiorredoxina y peroxirredoxina. Acerca de la relación entre el colesterol y el grado de estrés oxidativo, hay trabajos que evidencian que la elevación en las concentraciones de colesterol aumentarían la severidad de estrés oxidativo.^(26, 27) En este caso los resultados hallados contradicen lo anterior, pero existen autores que han observado incremento en la expresión de SOD intracelular debido a la hipercolesterolemia.⁽²⁸⁾ En cambio, existen controversias en cuanto a la relación entre las concentraciones de triglicéridos y el estrés oxidativo. Al respecto se ha encontrado, en pacientes con triglicéridos elevados, presencia de estrés oxidativo.⁽²⁹⁾ Sin embargo, se ha sugerido que dietas altas en triglicéridos aumentan la expresión de CAT, enzima antioxidante encargada del metabolismo de los ácidos grasos de más de 22 átomos de carbono.⁽³⁰⁾

Conclusiones

El tratamiento con ozono mejoró el daño oxidativo en pacientes con enfermedad inflamatoria del sistema osteomioarticular, lo que puede haber influido sobre control del principal factor de riesgo del ictus, la hipertensión arterial, así como en la mejoría de los valores de glucemia, colesterol y triglicéridos. No obstante, como limitaciones del estudio se señala que no fue suspendida la terapia farmacológica en ninguno de los pacientes, por lo que es probable la ozonoterapia potencie o complemente los tratamientos convencionales.

Referencias bibliográficas

1. Estel C, Conti CR. Global Burden of Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Innovations and Applications*. 2016;1(4): 369-377 [acceso: 15/02/2020]. DOI: 10.15212/CVIA.2016.0029
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2019. La Habana; 2020 [acceso: 19/03/2020]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf>.
3. Bikbov B, Perico N, Remuzzi G. Mortality landscape in the Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study. *Eur J Inter Med*. 2014 Jan;25:1-5 [acceso: 19/03/2020]. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.09.002
4. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*. 2018 Apr; 13:757-772 [acceso: 19/03/2020]. DOI: 10.2147/CIA.S158513.
5. Hao K, Tang S, Xie H, Li X, He X. Application of ozone therapy in interventional medicine. *Journal of Interventional Medicine*. 2019

- Feb;2(1):8-11 [acceso: 19/03/2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jimed.2019.05.003>
6. Qiu J, Chen HS. Efficacy and safety of ozone therapy administered by autologous blood transfusion for acute ischemic stroke: study protocol for a multi-center open-label large-sample parallel randomized controlled trial. *Asia Pac Clin Transl Nerv Syst Dis.* 2016;1(2):37-42 [acceso: 19/03/2020]. DOI: 10.4103/2468-5577.181233
 7. Di Mauro R, Cantarella G, Bernardini R, Di Rosa M, Barbagallo I, Distefano A, et al. The Biochemical and Pharmacological Properties of Ozone: The Smell of Protection in Acute and Chronic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb;20(3):634 [acceso: 19/03/2020]. DOI: 10.3390/ijms20030634.
 8. Dayani MA, Hasanpour Dehkordi A, Miraghajani M. Ozone therapy in chronic diseases; a narrative review of the literature. *J Renal Inj Prev.* 2019;8(3):195-198 [acceso: 19/03/2020]. DOI: 10.15171/jrip.2019.36
 9. Dardes N, Covi V, Tabaracci G. Ozone Therapy as a Complementary Treatment in Cardiovascular Diseases. En: Fioranelli M, editores. *Integrative Cardiology.* Switzerland: Springer, Cham; 2017, pp. 165-172. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-40010-5_13
 10. Pandolfi S, Zammitti, Franzini M, Simonetti V, Liboni W, Valdenassi L, et al. Effects of oxygen ozone therapy on cardiac function in a patient with a prior myocardial infarction. *Ozone Therapy.* 2017;2:6745 [acceso: 19/03/2020]. DOI: 10.4081/ozone.2017.6745
 11. Kushmakov R, Gandhi J, Seyam O, Jiang W, Joshi G, Smith NL, Khan SA. Ozone therapy for diabetic foot. *Med Gas Res.* 2018 Sep;8(3):111-115 [acceso: 19/03/2020]. DOI: 10.4103/2045-9912.241076.
 12. Scassellati C, Galoforo AC, Bonvicini C, Esposito C, Ricevuti G. Ozone: a natural bioactive molecule with antioxidant property as potential new strategy in aging and in neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev.* 2020 Nov;63:101138 [acceso: 19/03/2020]. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101138.
 13. Padilla Gómez EM, Sueiro Sánchez I, Quintero Chis I, Domínguez Rojas C, Hernández Millán AB, Ercia Sueiro LE. Usos terapéuticos del ozono en los servicios de salud. *Rev Cubana Med Nat Trad.* 2016;1(1): [aprox.6p.] [acceso: 19/03/2020]. Disponible en: <http://www.revmnt.sld.cu/index.php/rmnt/article/view/17/36>.
 14. Pomier Suárez O, Gil del Valle L, Rodríguez Delgado F, Huetes Meza LR, Alerm González A, Bermúdez Alfonso Y et al. Indicadores del estrés oxidativo en pacientes afectados por VIH/sida con manifestaciones reumatológicas. *Rev Cubana Farm.* 2012;46(3):329-342 [acceso: 19/03/2020]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475152012000300006&lng=es.
 15. Ponist S, Zloh M, Bauerova K. Impact of Oxidative Stress on Inflammation in Rheumatoid and Adjuvant Arthritis: Damage to Lipids, Proteins, and

- Enzymatic Antioxidant Defense in Plasma and Different Tissues. En: Tvrdá E, Yenissetti SC, editores. *Animal Models in Medicine and Biology*, IntechOpen. 2019. [acceso: 19/03/2020]. DOI: 10.5772/intechopen.89480. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/animal-models-in-medicine-and-biology/impact-of-oxidative-stress-on-inflammation-in-rheumatoid-and-adjuvant-arthritis-damage-to-lipids-pro> (November 18th 2019).
16. Sá da Fonseca LJ, Nunes-Souza V, Fonseca Goulart MO, Antas Rabelo L. Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis: What the Future Might Hold regarding Novel Biomarkers and Add-On Therapies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2019, Article ID 7536805, 16 pages [acceso: 15/02/2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/7536805>
 17. Mondéjar Barrios MD, Rosas Durand LO. Aplicación de la ozonoterapia en pacientes con artritis reumatoide. In *Crescendo Institucional*. 2016;7(1): 11-20 [acceso: 15/02/2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.21895/incres.2016.v7n1.02>
 18. Halliwell B. The antioxidant paradox: less paradoxical now? *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 75(3): 637-644 [acceso: 15/02/2020]. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04272.x
 19. Bozbas GT, Sendur OF. New Therapeutic Approach in Rheumatoid Arthritis: Ozone. *Int J Physiatry*. 2016;2:007 [acceso: 15/02/2020]. doi.org/10.23937/2572-4215.1510007
 20. Smith AJ, Oertle J, Warren D, Prato D. Ozone Therapy: A Critical Physiological and Diverse Clinical Evaluation with Regard to Immune Modulation, Anti-Infectious Properties, Anti-Cancer Potential, and Impact on Anti-Oxidant Enzymes. *Open Journal of Molecular and Integrative Physiology*. 2015 Aug;5(3):37-48 [acceso: 15/02/2020]. DOI: 10.4236/ojmip.2015.53004
 21. Wen Juan T, Long J, Ying W, Ze Min K. Ozone therapy induced sinus arrest in a hypertensive patient with chronic kidney disease. A case report. *Medicine*. 2017;96(50):e9265. DOI: 10.1097/MD.00000000000009265
 22. Borroto V, Lima LB, Lima S, Marín ME, Castellanos JC, Cambara R. Prevención del ictus con la aplicación de ozonoterapia. *Rev Cub Medicina Fís Reh*. 2013;5(1):3-16 [acceso: 15/02/2020]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=53438>
 23. Juchniewicz H, Lubkowska A. Oxygen-Ozone (O2-O3) Therapy in Peripheral Arterial Disease (PAD): A Review Study. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Jun;16:579-594 [acceso: 15/02/2020]. DOI: 10.2147/TCRM.S255247.
 24. Cuccio G, Franzini M. Oxygen-ozone therapy in the treatment of tissue adipose diseases. *Ozone Therapy*. 2016 Sep;1(2):25-33 [acceso: 15/02/2020]. DOI: 10.4081/ozone.2016.6270.

25. Jansen F, Yang X, Franklin BS, Hoelscher M, Schmitz T, Bedorf J, et al. High glucose condition increases NADPH oxidase activity in endothelial microparticles that promote vascular inflammation. *Cardiovasc Res.* 2013 Apr;98(1):94-106 [acceso: 15/02/2020]. DOI: 10.1093/cvr/cvt013.
26. Csonka C, Sárközy M, Pipicz M, Dux L, Csont T. Modulation of Hypercholesterolemia-Induced Oxidative/Nitrative Stress in the Heart. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016:3863726 [acceso: 15/02/2020]. DOI: 10.1155/2016/3863726.
27. Kontorschikova CN, Efremenko JR, Koroleva EF, D Vedunova MV. The use of Ozone for Metabolic Disorders Correction in patients with Metabolic Disorder. *Revista Española de Ozonoterapia.* 2017;7(1):51-57 [acceso: 15/02/2020]. Disponible en: <http://www.revistaespañoladeozonoterapia.es/index.php/reo/article/view/112>
28. Cachofeiro Ramos V, Vázquez-Pérez S, de las Heras Jiménez N, Cediél Gil E, Sanz-Rosa D, Olivares E, et al. Hipercolesterolemia y disfunción endotelial: mecanismos implicados. *Hipertensión y riesgo vascular.* 2003;20:03 [acceso: 15/02/2020]. DOI: 10.1016/S1889-1837(03)71363-4
29. Nakamura K, Miyoshi T, Yunoki K, Ito H. Postprandial hyperlipidemia as a potential residual risk factor. *J Cardiol.* 2016 Apr;67(4):335-9 [acceso: 15/02/2020]. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.12.001.
30. Rindler PM, Plafker SM, Szweda LI, Kinter M. High dietary fat selectively increases catalase expression within cardiac mitochondria. *J Biol Chem.* 2013;288(3):1979-90. DOI: 10.1074/jbc.M112.412890.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

Contribución de autores

Pablo O. Castillo Monterrey: Conceptualización, metodología, supervisión y administración del proyecto.

Marisol Peña Sánchez: Análisis formal, validación, visualización y redacción del borrador original.

Roosvelt Cambara Peña: Investigación y curación de datos.

Yenys Góngora Ruiz: Investigación y curación de datos.

Milene Sánchez del Río: Investigación y curación de datos.

Yolanda Aguilera Martínez: Redacción y revisión y edición.