



REPÚBLICA DE CUBA  
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
"JOSÉ ASSEF YARA"  
CIEGO DE ÁVILA  
UNIDAD DOCENTE DE MORÓN

*TÍTULO: Efecto inmunomodulador de la ozonoterapia en niños con deficiencia en la inmunidad mediada por fagocitos*

**AUTOR: Lic. Gisela Sardiñas Padrón.**

*INFORME FINAL EN OPCIÓN AL TÍTULO DE MASTER EN  
ENFERMEDADES INFECCIOSAS*

**Ciego de Ávila, 2010**



**REPÚBLICA DE CUBA  
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
"JOSÉ ASSEF YARA"  
CIEGO DE ÁVILA  
UNIDAD DOCENTE DE MORÓN**

*TÍTULO: Efecto inmunomodulador de la ozonoterapia en niños con deficiencia en la inmunidad mediada por fagocitos*

**AUTOR: Lic. Gisela Sardiñas Padrón.**

**TUTOR: MSc. Dra. Jacqueline Díaz Luis**  
**Especialista de segundo grado en Inmunología**  
**Profesor asistente e Investigador Agregado**

**Asesor: Dra. en Ciencias Químicas Silvia Menéndez Cepero.**  
**Investigador Titular y Especialista en ozonoterapia**

***INFORME FINAL EN OPCIÓN AL TÍTULO DE MASTER EN  
ENFERMEDADES INFECCIOSAS***

**Ciego de Ávila, 2010**

## **PENSAMIENTO**

“Todo el oro del planeta no puede doblegar los conocimientos de un verdadero guardián de la salud y de la vida”

Fidel Castro Ruz

## **DEDICATORIA**

A mi familia por darme apoyo y haberme inculcado el amor por el estudio y el trabajo.

A mi tutora, asesora y demás compañeros, los cuales siempre puedo contar con su experiencia y conocimientos.

A todos muchas gracias.

## **AGRADECIMIENTOS**

Múltiples son las personas que de una forma u otra han colaborado en la realización de este trabajo, en especial a mi tutora y asesora con las cuales siempre pude contar con su experiencia y conocimientos.

A todos muchas gracias.

## **DECLARACIÓN JURADA DEL AUTOR**

Por medio de la presente declaro ante el Consejo Científico Provincial de la Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila, que la Tesis presentada es de mi propia autoría, no contiene material escrito por otra persona a no ser el referenciado debidamente en el texto; parte de ella o en su totalidad no ha sido aceptada para el otorgamiento de cualquier otro diploma de una institución nacional o extranjera.

Ciego de Ávila, 10 de octubre de 2010.

Gisela Sardiñas Padrón.

Firma del autor.

## **CERTIFICACIÓN DEL TUTOR**

Por medio de la presente apruebo que la Tesis titulada “\_Efecto inmunomodulador de la ozonoterapia en niños con deficiencia en la inmunidad mediada por fagocitos ” en el Hospital Universitario “Capitán Roberto Rodríguez Fernández” de Morón, en el período comprendido entre septiembre de 2009 y octubre de 2010 del autor Lic. Gisela Sardiñas Padrón, en opción al título de Master en Enfermedades Infecciosas sea presentada al Acto de Defensa.

Para que así conste, firmo la presente en Ciego de Ávila el 11 de octubre de 2010

Dra. Jacqueline Díaz Luis

## **CERTIFICACIÓN DE DEFENSA**

Por medio de la presente se certifica que la Tesis titulada Efecto inmunomodulador de la Ozonoterapia en niños con deficiencia en la inmunidad mediada por fagocitos, Morón, 2009-2010, de la autora Lic. Gisela Sardiñas Padrón en opción al título de Master en Enfermedades Infecciosas fue defendida exitosamente con evaluación de \_\_\_\_\_ puntos.

Para que así conste firmamos la presente en Ciego de Ávila, el \_\_\_\_\_ del 2010

### **PRESIDENTE**

MsC Dra.Mercedes Ravelo Gonzáles  
Esp.II Grado en Neonatología  
Profesor Auxiliar  
Master en Enfermedades Infecciosas

### **SECRETARIO**

MsC Dr.Elier A. Ferrer del Castillo  
Esp.II Grado en Angiología y Cirugía  
Vascular.  
Profesor Auxiliar  
Master en Enfermedades Inf.

### **Miembro**

MsC.Dra. Niury Martín Pérez.  
Esp.I Grado en Microbiología  
Profesor Instructor  
Master en Enfermedades Infecciosas

## RESUMEN

Se realizó un estudio pre-experimental antes después, con la finalidad de evaluar el efecto inmunomodulador de la ozonoterapia en niños con inmunodeficiencia por defectos en la inmunidad mediada por fagocitos. El universo estuvo constituido por un total de 18 niños con deficiencias en la fagocitosis, asistidos en la consulta de Inmunología en el periodo desde septiembre de 2009 hasta junio de 2010, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. El ozono se aplicó en dosis escalonadas por insuflación rectal hasta una concentración de 40µg/mL, durante tres meses. Las variables fueron evaluadas 1 mes después del tratamiento. Se determinó si existen diferencias significativas entre las determinaciones antes y después de la ozonoterapia, mediante la prueba T de comparación de medias para muestras dependientes, con un nivel de significación  $\alpha=0.05$ . Se presentó recurrencia de infecciones cutáneas, estomatitis aftosa y enfermedades alérgicas en los niños con el defecto inmune. Hubo aumentos significativos del conteo absoluto de neutrófilos en el 100% de los casos y en el 94 % mejoró significativamente la función fagocítica leucocitaria después de recibir la ozonoterapia. El estado clínico, cualitativamente evaluado, fue satisfactorio en los niños tratados con ozono y no se reportaron reacciones adversas durante el tratamiento. Se sugiere este proceder terapéutico como alternativa terapéutica inmunoestimulante en la deficiencia fagocítica.

Palabras Clave: inmunodeficiencia, ozonoterapia, inmunomoduladora, leucocitaria, inmunoestimulante.

<b>INDICE DE CONTENIDOS</b>	<b>Pág.</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1-3</b>
<b>CAPÍTULO I: Fundamentación teórica de la investigación</b>	<b>4-17</b>
<b>CAPÍTULO II: Concepción metodológica de la investigación y diseño de la estrategia de intervención</b>	<b>18-22</b>
<b>CAPÍTULO III: Análisis de los Resultados</b>	<b>23-31</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>32</b>
<b>IMPLICACIÓN PRÁCTICA</b>	<b>33</b>
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>34</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	
<b>ANEXOS</b>	

## INTRODUCCIÓN

Las alteraciones en la función fagocítica de los leucocitos se presenta como un defecto inmunológico que ocasiona infecciones crónicas y por consiguiente un ambiente celular poco oxigenado. Las células blancas de la sangre actúan como organismos unicelulares independientes y son el segundo brazo del sistema inmune innato (1). Los leucocitos innatos incluyen fagocitos (macrófagos, neutrófilos y células dendríticas), mastocitos, eosinófilos, basófilos y células asesinas naturales. Estas células identifican y eliminan patógenos, bien sea atacando a los más grandes a través del contacto o englobando a otros para así matarlos. Las células innatas también son importantes mediadores en la activación del sistema inmune adaptativo (2). Los neutrófilos y macrófagos son fagocitos que viajan a través del cuerpo en busca de patógenos invasores. Los neutrófilos son encontrados normalmente en la sangre y es el tipo más común de fagocitos, que normalmente representan el 50 o 60% del total de leucocitos que circulan en el cuerpo. Durante la fase aguda de la inflamación, particularmente en el caso de las infecciones bacterianas, los neutrófilos migran hacia el lugar de la inflamación en un proceso llamado quimiotaxis, y son las primeras células en llegar a la escena de la infección. La fagocitosis es una característica importante de la inmunidad innata celular, llevada a cabo por los fagocitos, que engloban o comen, patógenos y partículas, rodeándolos exteriormente con su membrana hasta hacerlos pasar al interior de su citoplasma. Los fagocitos generalmente patrullan en búsqueda de patógenos, pero pueden ser atraídos a ubicaciones específicas por las citocinas (3). Las deficiencias en la fagocitosis pueden presentarse como un trastorno por inmunodeficiencia primaria o congénita, estos defectos son infrecuente; y ocasionan infecciones severas por bacterias piógenas y gérmenes oportunistas en diferentes partes del organismo, un ejemplo de estos síndromes es la Enfermedad Granulomatosa crónica, o pueden presentarse como un trastorno transitorio, secundario a procesos infecciosos crónicos, deficiencias nutricionales, medicamentos o asociarse a otros defectos inmunológicos que deprimen la función de las células inmunes fagocíticas (4). En Cuba estos trastornos en la fagocitosis se presentan con una frecuencia relativamente alta, sobre todo en la

edad pediátrica, en ocasiones resultando difícil la caracterización inmunofenotípica del defecto genético, si existiera. El diagnóstico establecido para este defecto inmune es a través del índice ozono fagocítico, método para evaluar la función de las células fagocíticas, los pacientes así caracterizados son tratados con inmunomoduladores que mejoran la inmunidad mediada por células como son el Factor de Transferencia y el Levamisol. Con eficacia demostrada en estos tipos de inmunodeficiencia. No obstante los pacientes inmunodeprimidos, presentan un estrés oxidativo crónico dado por los cuadros infecciosos recurrentes que padecen. La terapia con ozono se presenta como una modalidad terapéutica natural, segura y factible que ayuda a reforzar el sistema inmunológico, ya que al penetrar al organismo sobreoxigena las células de todo el cuerpo, la oxigenación de las células hace que mejore su función, le “inyecta energía” lo que fortalece al sistema inmune. Es considerado un modificador de la respuesta biológica, ya que es un inductor de citoquinas, es atóxico, no antigénico y produce una respuesta inmune positiva sin efectos adversos, acción considerada como moduladora, siendo la base de su utilización como terapéutica en deficiencias inmunológicas.

**Problema de Investigación:** Existe una frecuencia alta de niños en el área norte de la provincia que presentan procesos infecciosos recurrentes bacterianos, que incluyen: Infecciones cutáneas, respiratorias agudas y crónicas e infecciones bucales y periodontales; difíciles de curar con antibióticos locales y sistémicos, que han llevado seguimiento por otras especialidades médicas con poca mejoría clínica, asistidos y diagnosticados en Inmunología como defectos en la fagocitosis. Sí se tiene en cuenta que las infecciones que padecen estos pacientes son ocasionadas por bacterias piógenas, las que producen complicaciones como abscesos profundos, infecciones estafilococcicas sistémicas y choque séptico, y que en ocasiones no es posible aplicarle inmunoestimulación, ya que los medicamentos no están disponibles en farmacia de forma estable, se hace necesario la utilización de alternativas terapéuticas inmunoestimulantes seguras y factibles.

Objeto de la investigación: Niños que asisten a la consulta de Inmunología del hospital Roberto Rodríguez Fernández diagnosticados con inmunodeficiencias por defectos en la función fagocítica.

**Campo de acción:** Se evaluará en el tratamiento de esta enfermedad la aplicación de la terapia con ozono.

### **Pregunta Científica**

¿Cómo mejorar la función inmunológica y el estado clínico de los niños que presentan inmunodeficiencia por defectos en la fagocitosis?

**Hipótesis:** Sí se aplican dosis estimuladoras sistémicas de ozono por insuflación rectal, a niños con deficiencia en la función fagocítica leucocitaria, se obtendrán efectos clínicos satisfactorios y estimulación de la respuesta inmune mediada por fagocitos.

**Objetivo General:** Evaluar el efecto inmunoestimulante del ozono en los niños inmunodeficiente por defecto en la función fagocítica.

### **Objetivos Específicos.**

- 1- Distribuir los pacientes según grupo de edad, sexo, enfermedades presentes.
- 2- Determinar el conteo absoluto de neutrófilos y el diferencial leucocitario antes y después de aplicar la ozonoterapia.
- 3- Medir la actividad fagocítica en célula de la sangre periférica antes y después de aplicar el ozono.
- 4- Evaluar el estado clínico de los pacientes después de aplicar el tratamiento con ozono terapia.
- 5- Diseñar un plegable que refleje la utilidad de la ozonoterapia.

## **CAPITULO I: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA DEL DESARROLLO DE LA TERAPIA CON OZONO**

En esta investigación tras la aplicación del método científico se obtuvo información relevante y fidedigna (digna de fe y crédito), para entender, verificar, corregir y aplicar el conocimiento , ya que para obtener algún resultado claro y preciso es necesario aplicar algún tipo de investigación basada en el método científico, que nos lleva desde la contemplación viva al pensamiento abstracto, con la formulación de ideas, juicios, generalizaciones y de ahí a la práctica como criterio filosófico de la verdad.

El Diagnóstico Definitivo se inició en el objeto (enfermo), aquí tenemos datos aportados por los métodos de la observación y la medición, este conocimiento es aun impreciso, pues no toma el objeto en sus conexiones profundas y es incapaz de llegar a ser integral. Para elevarse se analizó el objeto y, sus propiedades, la función de cada una y la interrelación de cada una de ellas en el cuadro clínico del paciente. El método de análisis nos permitió la separación del objeto en sus partes para llegar a la abstracción. Lenin señala en su obra Cuadernos Filosóficos “El pensamiento al elevarse de lo concreto a lo abstracto, si es correcto... no se aleja de la verdad sino que se acerca a ella”.

El conocimiento no se detiene en lo abstracto, este es el momento que se pasó a nuevos conocimientos, al pasar de lo abstracto a lo concreto a través del método sintético- deductivo. La síntesis es un proceso mental que reduce a la unidad diversas relaciones y propiedades descubiertas. Este método permitió avanzar en la emisión de conceptos, juicios, razonamientos; así como fundamentar y explicar teóricamente los datos obtenidos en el conocimiento inicial aportado por el conocimiento empírico.

Otros métodos aplicados en esta investigación es el Histórico Lógico, teniendo en cuenta que toda enfermedad o proceder terapéutico, tienen su historia lógica, cuando se descubre la evolución particular del paciente, o la sucesión cronológica de la terapia con ozono, la reproducción es histórica. En algunos casos tomamos solo lo esencial, lo más notorio, lo que ha determinado el contenido fundamental en su evolución, y nuestro pensamiento utilizó el método lógico. Ambos métodos se complementan.

## 1.1 Antecedentes históricos de la terapia con ozono

El Ozono ( $O_3$ ), es conocido como el Gas de la Vida, debido al papel básico que juega para hacer posible la existencia de los organismos vivos sobre la superficie de la tierra, gracias a la protección que brinda contra la radiación Ultra Violeta letal del sol. Árboles, arbustos, plantas de los bosques y plancton de los océanos generan oxígeno. Por ser más ligero que el aire, el oxígeno sube hacia las capas altas de la atmósfera. Allí es bombardeado por los rayos ultravioleta, que lo convierten en ozono ( $O_3$ ), considerado como estado inestable, pero activo del oxígeno ( $O_2$ ). Cuando el ozono cae hacia la Tierra se reparte por la atmósfera purificando el aire, el agua y además destruye microorganismos. Se presenta en forma natural alrededor de las cascadas, rompientes de mar, en ríos de aguas claras y tras las tormentas eléctricas. Es característico el olor a ozono a la orilla del mar en el atardecer de un día soleado y caluroso de verano. Se dice que el cielo y los mares son azules por su contenido en ozono. En la naturaleza es la capa protectora de la piel y la salud humana. El ozono es un gas natural formado por tres moléculas de oxígeno. Es incoloro, pero muestra color azul en estado líquido. Tiene un olor característico; algunos lo comparan con el de los mariscos. Es precisamente a su olor que le debe su nombre, pues la palabra ozono se deriva del griego *ozein*, verbo que significa oler. El ozono es uno de los oxidantes naturales más potentes que se conoce, a causa de los radicales libres altamente reactivos que se generan durante su descomposición. Estos radicales pueden destruir las sustancias biológicas (6). Numerosos estudios han demostrado claramente que la toxicidad del  $O_3$  puede explicarse a través de sus reacciones con los radicales libres (7).

El ozono puede obtenerse de forma artificial pasando un flujo de oxígeno por una descarga eléctrica de alto voltaje que descompone la molécula de oxígeno en sus átomos correspondientes. Esas partículas derivadas se combinan para formar moléculas de  $O_3$  (anexo 1) con una vida media relativamente corta. Por tanto, el ozono es químicamente oxígeno con propiedades físicas diferentes. Al ser una partícula muy inestable, regresa a  $O_2$  y libera un átomo de oxígeno que tiende a combinarse con otro para formar un nuevo  $O_2$  (8).

El ozono medicinal (mezcla de ozono y oxígeno) se obtiene a través de la descarga de oxígeno. Para esto se conduce O<sub>2</sub> puro a través de 2 tubos de alta tensión, cuya tensión varía entre 4000-14000 voltios. Los átomos de O<sub>2</sub> fisurados por separado (O<sub>2</sub> - 2O) se almacenan en una molécula de O<sub>2</sub> formándose así el O<sub>3</sub>. La existencia residual de O<sub>3</sub> se vuelve a catalizar en un destructor (óxidos metálicos pesados y sustancia portadora) en O<sub>2</sub>. Es precisamente ese recambio de átomos de oxígeno el responsable de la acción terapéutica del ozono (9). En la ozonoterapia se utiliza ozono recién obtenido mezclado con oxígeno para la administración intramuscular, intravascular, rectal o local (10).

¿Qué es la Ozonoterapia?, la historia de la ozonoterapia comienza en Alemania. El precursor del uso del ozono, fue Werner Von Siemens, quien en 1857 construyó el primer tubo de inducción para la destrucción de microorganismos (11). En la segunda década del siglo XX, otro alemán, el químico Justus Baron Von Liebig fue el primero en estudiar las aplicaciones del ozono para uso humano. Los médicos alemanes comenzaron a usarlo en pacientes con heridas e infecciones durante la segunda guerra mundial. Se hacía burbujear directamente en la sangre del paciente, o en la sangre tomada del paciente que después se re-introducía, o se podía hacer burbujear en una disolución que después se usaba como enema, o se inyectaba directamente en el recto. Excepto en los casos que el ozono se usaba como tópico, su efectividad se determinaba exclusivamente por los testimonios del paciente. Luego, fueron los rusos quienes aceleraron las investigaciones de esta nueva medicina y transfirieron los conocimientos a los países aliados. Aunque también se expandió en el resto del mundo, sobre todo después de la II Guerra Mundial. (12)

Aubourg y Lacoste fueron los primeros que aplicaron la terapia con ozono por insuflación rectal en 1934-1938. En 1977 la Dra. Renate Viebahn publicó una amplia revisión sobre las acciones del ozono en el cuerpo. En 1979 el Dr. George Freibott administró por primera vez el tratamiento con ozono a un paciente con SIDA. En 1987 el Dr. Rilling y el Dr. Viebahn publicaron "The Use of Ozone in Medicine,". En Italia la oxígeno-ozonoterapia empezó oficialmente en 1983, con la formación de la

sociedad Científica Italiana de oxígeno-ozonoterapia. Mediante la actividad de investigación clínica y la experimentación. Gracias a cursos y congresos, el oxígeno-ozonoterapia se ha difundido rápidamente y hoy día son cientos los médicos que utilizan dicha metodología. La investigación en el campo de la ozonoterapia, también se ha realizado en la actualidad a nivel universitario y en particular en los ateneos de Pisa, Bolonia. Nápoles, Pavía, Siena y Catania. En la década del 1990-2000, aparecen los primeros artículos publicados por el Dr. Velio Bocci, sobre los efectos inmunomoduladores del ozono (13).

En Cuba se creó, la primera sala de ozonoterapia, en el Instituto de Angiología, y el primer sistema de tratamiento de agua ozonizada en 1986. El Centro de investigaciones del Ozono fundado en 1994 ha rectorado investigaciones médicas en todo el país, hoy día los resultados que muestra Cuba incluyen:

- Funcionamiento del Centro de investigaciones del ozono, donde se aplica el tratamiento para diversas enfermedades con resultados alentadores en la retinosis pigmentaria, las enfermedades cerebro vasculares, enfermedades infecciosas virales y bacterianas, hernia discal, en el SIDA etc.
- Distribución de 65 generadores de ozono por todo el país
- 24 años de experiencia clínica aplicando el Ozono por diferentes vías
- Aproximadamente 1000 000 de pacientes tratados sin efectos tóxicos, con un 80% de resultados satisfactorios.
- Reducción en el consumo de medicamentos

Cuba es uno de los países donde más se han desarrollado los tratamientos con ozono, junto a Rusia, Italia, Alemania (cuna de la ozonoterapia) y España. Hoy después de más de 125 años de aplicación del ozono, esta terapia es reconocida en diferentes países.

### **1.2: Caracterización y modalidades de aplicación del ozono médico.**

La novedad en la Ozonoterapia radica en los aspectos siguientes: En primer lugar su efecto contra los radicales libres, esta función está dirigida a restaurar y mejorar las

funciones defensivas naturales de las células contra los oxidantes y los radicales, mediante la estimulación de algunos de sus propios sistemas enzimáticos protectores básicos, tales como: *Glutación peroxidasa*, *Glutación reductasa*, *Catalasa*, *Superóxido dismutasa*, etc. La Glutación peroxidasa inactiva los peróxidos e hidroperóxidos diversos, La catalasa inactiva el peróxido de hidrógeno y la superóxido dismutasa inactiva los aniones radicales superóxidos. Este efecto anti-radicales libres le confiere su acción anti-degenerativa y anti-envejecimiento. En estudios clínico realizados con Ozonoterapia se ha podido observar cómo estas enzimas se activan notablemente. En segundo lugar tiene efecto revitalizante y de producción de energía ya que sus funciones se dirigen a restaurar y mejorar la metabolización del Oxígeno, conjuntamente con los azúcares y grasas, para producir energía, también evitando la excesiva acumulación de tales nutrientes. Esto se alcanza a través de vías normales metabólicas de "combustión controlada" realizadas por procesos enzimáticos tales como: Glicólisis, Cadena respiratoria, Ciclo de los ácidos grasos, Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, Descarboxilación oxidativa del piruvato, etc. Estos efectos de reactivación de los diversos ciclos enzimáticos mencionados conducen al aumento de los niveles de metabolización de azúcares, ácidos grasos, lípidos, etc., así como a una mayor disponibilidad de energía por parte de las células. El aumento de la energía disponible en las células les permite, además, recuperar su óptima funcionalidad y vitalidad, con lo cual se recuperan o normalizan funciones pérdidas o disminuidas (incluyendo las defensas inmunitarias) por efectos de factores negativos como el envejecimiento, hábitos tóxicos, contaminación ambiental, etc. Con ello se logra también la recuperación y prevención de muchas enfermedades degenerativas, infecciosas y metabólicas (14).

El ozono médico, administrado correctamente ofrece a los organismos vivos aeróbios protección contra las perjudiciales oxidaciones por radicales libres (envejecimiento). De este modo, la ozonoterapia es capaz de revitalizar y estimular procesos enzimáticos naturales vitales, protectores y antiradicálicos de las células. La bioactividad del ozono está basada en sus interacciones primarias con sustancias muy reactivas presentes en todos los tejidos vivos a través de los productos de las

reacciones principales, o sea, vía metabolitos del ozono, dentro de ellos se encuentran los peróxidos y ozónidos. Ellos se obtienen por la reacción del ozono con ácidos grasos insaturados que se encuentran en elevadas concentraciones en fluidos y estructuras celulares. En proporciones adecuadas, los peróxidos y ozónidos ejercen diferentes acciones biológicas que son las que le confieren sus propiedades terapéuticas. Tales metabolitos, provenientes de rupturas de cadenas en los ácidos grasos insaturados, son similares a los peróxidos lipídicos endógenos. Estos son de cadena más corta, y consecuentemente de menor peso molecular y mayor carácter hidrofílico. Por ello, son más capaces para penetrar las membranas celulares. La llegada de tales moléculas a la fase citosólica produce la activación de la *glutación peroxidasa*, que las reduce a alcoholes, a expensas del glutación reducido (GSH), el cual es, a su vez, oxidado a glutación (GSSG). Al mismo tiempo, también la *glutación reductasa* se activa para regenerar el GSH a expensas del NADPH.

Para neutralizar el stress oxidativo ocurre proporcionalmente un aumento correspondiente de la producción de NADPH. La vía principal de producción de NADPH está constituida por el shunt de la vía de las pentosas de la glicolisis, y por ello, la misma glicolisis se acelera también, acelerándose así la producción de ATP, causando un incremento de la disponibilidad de energía para las células. Siguiendo las evidencias precedentes, también se ha ensayado en la obtención de metabolitos del ozono *in Vitro* como son la ozonización de ciertas sustancias naturales. Tales productos han sido sometidos a pruebas para determinar la bioactividad, estabilidad, toxicidad, propiedades beneficiosas, estabilidad e inocuidad (15).

Los mecanismos de acción de la ozonoterapia se relacionan con la estimulación de las defensas enzimáticas (Anti-Radicales, anti-degenerativas, antienvjecimiento): El estrés oxidativo es el resultado del desbalance entre prooxidantes y antioxidantes, a favor de los primeros, que son los que generan los llamados radicales libres. Una producción excesiva de radicales libres y orgánicos en los sistemas de defensa de las células puede provocar un prolongado desbalance que favorece el daño tisular. ¿Por qué si el ozono es un potente agente oxidante tiene efectos positivos sobre el

estrés oxidativo y sus procesos asociados? Pues aunque parezca una paradoja, la clave está en las concentraciones que se utilizan en el organismo. Su introducción en pequeñas cantidades es capaz de estimular diversos sistemas antioxidantes. La capacidad de los metabolitos del ozono (ozonoterapia) para estimular las enzimas relacionadas con los procesos de oxidación-reducción es muy importante para aumentar la capacidad protectora de las células contra oxidantes agresivos y radicales libres. Los metabolitos del ozono interaccionan con los principales procesos enzimáticos concatenados del sistema defensivo celular y lo estimulan significativamente (14).

Revitalización Celular: La influencia de los metabolitos especiales del ozono (ozonoterapia) en algunos procesos enzimáticos básicos también conlleva la estimulación de la *Glicolisis* (fuente de energía en forma de ATP más importante para las células aerobias) tal estimulación se alcanza a través de la activación de la oxidación de la glucosa-6-fosfato por la *Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa*, para la reducción del NADP a NADPH. La mayor disponibilidad de ATP permite a las células restaurar o mejorar funciones básicas ya pérdidas o deprimidas (16).

Actividad Germicida General (antimicótica, antibacteriana, antiviral): Esta es una de las propiedades más típica y notable de la ozonoterapia y los metabolitos especiales del ozono. Muchos ensayos *in vitro*, *in vivo* y clínicos han sido realizados durante varios años, en los cuales el efecto germicida general ha sido demostrado. El ozono es considerado como el mayor germicida existente en la naturaleza. La acción bactericida, fungicida y antiviral del ozono está dada por su poder oxidante que garantiza su capacidad como agente antiséptico. Junto a su poder oxidativo, la interacción del ozono con compuestos insaturados orgánicos por el proceso conocido como ozonolisis, favorece su carácter como antimicrobiano. Su acción antiviral, puede resumirse en las siguientes acciones: Inactivación del virus por producir daños en su cápsida. Además oxida la envoltura lipídica del virus. Modifica la estructura del virus y con ello impide su unión al receptor de la célula y su penetración en una nueva célula. Estimula la actividad de leucocitos y la producción de citocinas. Aumenta la producción de interferón y factor de necrosis tumoral, citocinas relacionadas con los procesos virales (17).

La activación del Sistema Inmunológico, relacionado con este mecanismo diversos estudios realizados *in vitro* e *in vivo* (18 y 19) han demostrado la capacidad de los metabolitos del ozono de mejorar las funciones del sistema inmunológico, tanto celular, como humoral. Ha sido evidenciado el efecto de incremento en la proliferación y actividad de linfocitos y macrófagos, así como el aumento de citoquinas e inmunoglobulinas. Se reconoce que el ozono incrementa la proliferación y actividad de células del sistema inmune como linfocitos y macrófagos. La estimulación de todos estos componentes de la respuesta inmune permite que se incrementen las defensas del organismo, tanto ante agresiones externas como las ocasionadas por agentes como bacterias, virus y hongos, como las internas, dentro de las que se encuentran la degeneración de células de las neoplasias o de las enfermedades autoinmunes. Por eso se considera que actúa como inmunomodulador. Es decir, se consigue, que todas las células del sistema que no están funcionando correctamente pasen a recuperar su actividad adecuada. Se han realizado estudios con niños inmunodeprimidos y gracias al ozono su sistema inmunitario se ha puesto en marcha, recuperando casi la total normalidad. En personas sanas pero que por la edad su organismo deja de funcionar a la perfección, se logra reactivar esa actividad gracias a la ozonoterapia. La regeneración de los tejidos, estimulación de la circulación de la sangre, el Incremento del suministro de oxígeno a los tejidos, la regulación de diferentes metabolismos, constituyen otros mecanismos descritos en la terapia con ozono (19).

Este conjunto de beneficios hace que las aplicaciones terapéuticas también sean muchas y para distintas enfermedades. La ozonoterapia no es una medicina alternativa, sino que es considerada una medicina natural. Sobre la base de todos los conocimientos que requiere la aplicación del gas, instrumenta los tratamientos con ozono independientemente de la utilización de fármacos específicos o de los posibles desatinos de ellos. Desde este punto de vista, la ozonoterapia no tiene consecuencias colaterales con otros tratamientos. No compite, sino es aleatoria a cualquier otra aplicación médica. Los tratamientos son rápidos, eficaces y económicos. Y consisten en un número de sesiones que varían en cantidad y

duración, según la afección que se trata. Las aplicaciones no tienen efectos adversos. La Ozonoterapia es una modalidad de la Medicina Natural y Tradicional, es la técnica que utiliza el ozono como terapia en la nueva práctica de la Medicina Biológica. Es un proceder terapéutico alternativo, eficaz para muchas enfermedades y con excelentes resultados desde el primer momento (20).

Algunas de las enfermedades en que se aplica la Ozonoterapia con éxito:

- ✓ Enfermedades vasculares periféricas, tanto arteriales como venosas, de cualquier grado.
- ✓ Enfermedades cerebrovasculares isquémicas: accidentes vasculares encefálicos (como trombosis, embolia cerebral, etc.). Puede permitir recuperar las funciones corporales perdidas en la medida en que se inicie el tratamiento rápidamente. Facilita la recuperación fisioterapéutica de los pacientes.
- ✓ Neuroangiopatía diabética: la mejoría del paciente diabético con la ozonoterapia es ostensible.
- ✓ Hipoacusia (déficit de audición), Insuficiencia vertebrobasilar, Vértigos, dolor cervical.
- ✓ Enfermedades Neurológicas: Demencia senil, Enf. de Alzheimer.
- ✓ Oftalmología: Retinitis Pigmentosa, Glaucoma, Neuritis óptica (excepto la hereditaria), degeneración macular.
- ✓ Afecciones intestinales: colitis ulcerativas, divertículos intestinales, pólipos intestinales, proctitis, hemorroides.
- ✓ Hepatitis
- ✓ Artritis Reumatoidea.
- ✓ Artrosis de causas diversas y en cualquier localización.
- ✓ Conflictos disco-radicales, hernias discales.
- ✓ Síndrome de cansancio crónico, fibromialgia, Impotencia Sexual por factores vasculares.

La ozonoterapia se utiliza con mayor frecuencia en las situaciones en que la medicina alopática no encuentra los efectos deseados.

Recientes publicaciones refieren el papel del ozono y compuestos asociados como los peróxidos en enfermedades infecciosas crónicas, pues activan la función fagocitaria deficiente de células de las primeras líneas de defensa del organismo como los leucocitos y además muestran su efecto modulador sobre otros mediadores del sistema inmune como el interferón; la Inmunoglobulina A y la M, el Factor de Necrosis Tumoral y algunas Interleucinas (18).

Las alteraciones en la función fagocítica de los leucocitos se presenta como un defecto inmunológico que ocasiona infecciones crónicas y por consiguiente un ambiente celular poco oxigenado. Los fagocitos son células presentes en la sangre y otros tejidos animales capaces de captar microorganismos y restos celulares (en general, toda clase de partículas inútiles o nocivas para el organismo) e introducirlos en su interior con el fin de eliminarlos, en un proceso conocido como *fagocitosis*. Su nombre procede del griego *phagein*, comer, y el sufijo *-cito* procedente del término *kutos*, célula. Existen muchos tipos de células capaces de efectuar la fagocitosis; las células del sistema inmune que la realizan son de vital importancia en la defensa del organismo contra las infecciones. Están presentes en todos los animales y se encuentran muy desarrollados en los vertebrados. Un litro de sangre humana contiene alrededor de seis mil millones de estas células. Fueron descubiertos en 1882 en larvas de estrellas de mar por Ilya Ilyich Mechnikov. Debido a este trabajo, Mechnikov fue galardonado con el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1908. También se encuentran presentes en especies no animales; de hecho, algunas amebas poseen un comportamiento similar a los macrófagos (un tipo de fagocitos), lo que sugiere que aparecieron en una fase temprana de la evolución (21).

Siendo más precisos, no todos los fagocitos son glóbulos blancos o células inmunitarias: en humanos y otros animales se clasifican en «profesionales» y «no profesionales», dependiendo de su efectividad y de si poseen funciones distintas a la fagocitosis. Los fagocitos profesionales incluyen a los neutrófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas y mastocitos; los fagocitos no profesionales incluyen elementos muy numerosos en el cuerpo humano y distintos a los leucocitos, como

las células epiteliales, endoteliales, fibroblastos y células del mesénquima. La diferencia fundamental entre los dos tipos es que los profesionales poseen receptores celulares en su superficie que son capaces de distinguir entre sustancias propias y ajenas al cuerpo.

Durante las infecciones, los fagocitos profesionales son atraídos a la zona invadida por patógenos mediante señales químicas procedentes de las bacterias o de otros fagocitos que se encuentran presentes previamente. La atracción, denominada quimiotaxis, se debe a que los receptores celulares presentes en la superficie del fagocito unen ciertas sustancias de los patógenos, lo que les permite reconocerlos y fagocitarlos.[13] Algunos fagocitos destruyen a los patógenos mediante especies reactivas del oxígeno y óxido nítrico. Tras la fagocitosis, los macrófagos y las células dendríticas son capaces de participar en la presentación de antígeno (la manipulación de parte de las partículas que han fagocitado a fin de exponerlas en su superficie para otras células del sistema inmune las reconozcan y se activen). Estas partes son «presentadas» a otras células inmunes; algunos de estos macrófagos y células dendríticas se desplazan a un nódulo linfático para efectuar la presentación a un elevado número de células. Este proceso es de vital importancia para generar inmunidad. No obstante, algunos patógenos han desarrollado estrategias para evadir esta respuesta (22).

La fagocitosis es el proceso de captura de partículas en el interior de una célula, ya sean bacterias, parásitos, células apoptóticas; en definitiva, toda clase de partícula extraña. Involucra a varios procesos moleculares. Se produce cuando estos elementos se unen a receptores de la superficie del fagocito, cambiando su estructura tridimensional e induciendo la inclusión de la partícula en el interior de la célula. En el caso de los neutrófilos humanos, la fagocitosis de bacterias se produce por término medio en nueve minutos. Cada célula fagocítica posee un compartimento celular denominado fagosoma (en el que se almacena la partícula a eliminar) cuyo destino celular es la fusión con un lisosoma o gránulo para formar un fagolisosoma; en el caso de los neutrófilos humanos, la fusión sucede en un minuto. El orgánulo

generado posee una batería de enzimas que produce casi en todos los casos la muerte del elemento fagocitado en cuestión de minutos. Las células dendríticas y los macrófagos no son tan efectivos como los neutrófilos y pueden prolongar el proceso hasta varias horas. Los macrófagos son lentos y, frecuentemente, expulsan el material a medio digerir al medio circundante; esta emisión atrae (recluta) a más fagocitos. Los elementos fagocitados son muy diversos: algunas técnicas científicas consisten en la inducción de fagocitosis con diversas sustancias como el latex e incluso limaduras de hierro (de esta manera y empleando un imán es posible separar los fagocitos activos del resto de células y otros materiales). La función de los fagocitos es destruir microbios o células dañadas; el proceso puede realizarse intra o extracelularmente (23). Diagrama simplificado de la fagocitosis y destrucción de una célula bacteriana (anexo2).

En la sangre periférica se puede cuantificar los fagocitos profesionales (neutrófilos, monocitos y eosinófilos) que circulan de manera natural, cuya actividad fagocítica puede ser evaluada por métodos inmunológicos útiles para diagnosticar procesos infecciosos, inmunodeficiencias y evaluar la respuesta a diferentes tratamientos inmunoestimulantes.

Los monocitos se desarrollan en la médula ósea y maduran en la sangre. Cuando están maduros tienen un núcleo grande, liso y lobulado y un citoplasma abundante que contiene gránulos. Ingieren sustancias no propias o peligrosas y presentan antígenos a otras células del sistema inmunitario. Los monocitos se dividen en dos grupos funcionales: un grupo circulando y un grupo marginal que permanece en otros tejidos (aproximadamente el 70% se encuentra al grupo marginal). La mayoría de monocitos abandona el flujo sanguíneo tras 20-40 horas para dirigirse a los tejidos y los órganos, y en el proceso se transforman en macrófagos o células dendríticas, según las señales que reciban. Hay unos 500 millones de monocitos en un litro de sangre humana.

Los neutrófilos suelen encontrarse en la sangre y son el tipo más abundante de fagocitos, representando un 50-60% del total de leucocitos en circulación. Un litro de

sangre humana contiene unos 5.000 millones de neutrófilos, que tienen un diámetro de unos 10 micrómetros y sólo viven unos cinco días. Una vez han recibido las señales apropiadas, tardan unos treinta minutos en abandonar la sangre y llegar al lugar de infección. Son fagocitos muy efectivos y rápidamente absorben los invasores cubiertos de anticuerpos y elementos del complemento, así como células dañadas o residuos celulares. Los neutrófilos no vuelven a la sangre; mueren y pasan a formar parte del pus. Los neutrófilos maduros son más pequeños que los monocitos, y tienen un núcleo multilobulado que, al microscopio, parece segmentado; no obstante, existe un sólo núcleo, y cada parte está conectada mediante filamentos de cromatina; pueden tener entre dos y cinco segmentos (24). Los neutrófilos no suelen abandonar la médula ósea hasta que maduran, pero durante una infección en neonatos se liberan precursores de los neutrófilos denominados mielocitos y promielocitos. Las propiedades proteolíticas y bactericidas de los gránulos intracelulares de los neutrófilos humanos son bien conocidas. Los neutrófilos pueden secretar productos que estimulan a los monocitos y macrófagos. Estas secreciones de los gránulos neutrófilos aumentan la fagocitosis y la formación de compuestos reactivos del oxígeno implicados en la destrucción intracelular (4).

### **1.3: Situación actual de la deficiencia fagocítica y los inmunoestimulantes para corregir este defecto.**

Los síndromes fagocíticos de acuerdo al defecto funcional que los caracterizan son causados por Neutropenias congénitas, defectos en la movilidad y defectos en la destrucción microbial. Pueden ser congénitos (Infrecuentes 1: 50 000- 500 000) y adquiridos, también conocidos como transitorios durante procesos infecciosos, secundario a medicamentos inmunosupresores, antibióticos, antiinflamatorios, etc. y ocasionan enfermedades infecciosas bacterianas recurrentes; el prototipo de infección es la estafilococia recidivante resistente a la terapia antibiótica, que puede aparecer como una lesión cutánea leve hasta cuadros sépticos graves, sistémicos, con peligro para la vida. Este defecto inmune requiere terapia inmunomoduladora; los Inmunomoduladores son medicamentos que modifican la respuesta inmune

específica o tienen un efecto neto positivo o negativo en la actividad del sistema inmune.

Existe una frecuencia alta de niños en el área norte de la provincia que presentan procesos infecciosos recurrentes bacterianos, que incluyen: Infecciones cutáneas, respiratorias agudas y crónicas e infecciones bucales y periodontales; difíciles de curar con antibióticos locales y sistémicos, que han llevado seguimiento por otras especialidades médicas con poca mejoría clínica, asistidos y diagnosticados en Inmunología como defectos en la fagocitosis. Sí se tiene en cuenta que las infecciones que padecen estos pacientes son ocasionadas por bacterias piógenas, que producen complicaciones como abscesos profundos, infecciones estafilococcias sistémicas y choque séptico, y que en ocasiones no es posible aplicarle inmunoestimulación, ya que los medicamentos no están disponibles en farmacia de forma estable, o en el caso del Levamisol ( inmunomodulador inespecífico, que potencia la función de monocitos y macrófagos e incrementa la movilidad, adherencia, y quimiotaxis de los Neutrófilos) no debe ser utilizado cuando los pacientes presente daño hepático o hemocitopenias, se hace necesario la utilización de alternativas terapéuticas inmunoestimulantes seguras y factibles como es la terapia con ozono.

#### **1.4 Conclusiones del capítulo**

El tratamiento con ozono en diferentes enfermedades donde se ha demostrado su efectividad, se ha observado que mejora aproximadamente un 80% de los pacientes que la reciben. Su actividad inmunomoduladora, ha sido menos estudiada. Los experimentos in Vitro, que demuestran la acción estimulante sobre la síntesis y activación de la función leucocitaria han permitido el diseño de este trabajo, teniendo en cuenta que los defectos inmunofagocíticos transitorios en los niños pueden causar complicaciones sépticas severas y que en ocasiones no pueden recibir otros inmunoestimulantes.

## 2.1 MÉTODO Y CONCEPCIÓN

El método clínico se abordó explícitamente ya que la investigación que desarrollamos es con pacientes, específicamente niños enfermos, y es este método el que se aplica en la práctica médica. En otras palabras el método clínico es el método científico aplicado, mediante el cual se formuló el problema, se obtuvo información básica (mediante el interrogatorio, el examen físico, y la historia clínica), se formularon hipótesis (diagnóstico presuntivo) y se corroboraron (mediante exámenes de medios diagnóstico y la evolución clínica del paciente), con lo que se llegó al diagnóstico certero, se aplicó el tratamiento (más seguro y eficaz) y se evaluaron los resultados.

Con la aplicación del método clínico se llegó al diagnóstico de Deficiencia en la función fagocítica. Se ha escalado los diferentes niveles del conocimiento científico, desde el nivel Empírico al nivel teórico.

El nivel empírico se fundamentó en las observaciones, las mediciones y los experimentos, constituyendo la etapa inicial del conocimiento, lo que permitió obtener información sobre el objeto de investigación.

## 2.2: DISEÑO METODOLÓGICO Y ESTRATEGIA

**Tipo de estudio, diseño y lugar:** Con el objetivo de evaluar el efecto inmunomodulador de la ozonoterapia, se realizó un estudio pre-experimental antes después en niños con deficiencias en la inmunidad mediada por fagocitos, en el periodo comprendido desde septiembre de 2009 hasta junio de 2010 en el hospital Roberto Rodríguez Fernández.

**Universo y Muestra:** El universo estuvo constituido por un total de 18 niños con deficiencias en la fagocitosis, asistidos en la consulta de inmunología en el periodo evaluado. Que a su vez coincide con la muestra donde se cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

**Criterio de inclusión.**

- 1- Pacientes pediátricos con trastornos de inmunodeficiencia fagocítica comprendidas entre 1 año y menor de 10 años.
- 2- Consentimiento de los padres para incluir el niño en la investigación
- 3- No haber recibido inmunoestimulantes 6 meses previos.

**Criterio de exclusión.**

- 1- Niños con otros trastornos por inmunodeficiencia.
- 2- Edades menores de 1 año y mayores de 10 años.
- 3- Haber recibido otros tratamientos inmunoestimulantes 6 meses previos.
- 4- No consentimiento de los padres para la participación del niño en el estudio.
- 5- Portador de enfermedades que contraindiquen el ozono.

**Variables y su operacionalización.**

Para caracterizar la población: Grupo de edad, sexo, síntomas y signos

De medición de la respuesta al ozono: conteo absoluto de neutrófilos, diferencial de células, función fagocítica y estado clínico.

<b>variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Descripción.</b>
<b>Grupo de edad</b>	Cuantitativa continua	1-5 años. 6-10 años	Según Grupo de edades.
<b>Sexo</b>	Cualitativa Nominal Dicotómica.	Femenino. Masculino.	Según el sexo biológico.
<b>Enfermedades presentes</b>	Cualitativa nominal politómica	Adenoamigdalitis crónica Abscesos cutáneos Piodermitis Estomatitis aftosa recurrente malnutrición Enfermedades alérgicas	Según el cuadro clínico presente
<b>CAN</b>	Cuantitativa continua	Normal $\geq 2000/\text{mm}^3$ Disminuido <	<i>Normal: 5-10x10/L</i> <i>Disminuido: &lt;5.109/L</i>

		2000/mm <sup>3</sup>	
<b>Diferencial De células</b>	Cualitativa Nominal dicotómica	Normal Predominio de Linfocitos Predominio de Poli Desviación Izquierda	Según los valores de referencia del método, para cada célula. Predominio de Linfocitos: conteo de Linfocito totales superior a lo normal para la edad Predominio de Poli: conteo de Neutrófilos y monocitos superior a lo normal para la edad Desviación izquierda: Presencia de células inmadura en periferia
<b>Función fagocítica</b>	Cuantitativa Continua	Normal:28-54% Disminuido:< 28% Aumentado:> 54%	Según los valores de referencia del método
<b>Estado clínico</b>	Cuantitativa Ordinal	Satisfactoria Insatisfactoria.	Según el número de enfermedades infecciosa y los Resultados de los complementarios.

**Intervención:** Se administraron 42 sesiones de ozono por insuflación rectal (20), previa evacuación del intestino, la dosis inicial fue de 15 µg/ml y se incrementó semanalmente hasta 40 µg /ml. El volumen entre 30 y 80 mL en dependencia del peso del niño.

Técnicas de Laboratorio. A todos los niños incluidos, se les realizó, Al inicio y 1 mes después de recibir la ozonoterapia, los siguientes estudios.

- 1- Hemograma con diferencial por el método tradicional (24)
- 2- Índice fagocítico por el método de látex (25 y 26 )

#### **Métodos de obtención de la información.**

Fuentes primarias: Historia Clínica.

Registro de laboratorio.

Fuentes secundarias: Hoja de vaciamiento de datos (Anexo 3)

#### **Métodos generales.**

### Métodos Teóricos:

- Análisis–síntesis: Permitió penetrar en lo fundamental de lo observado, separar lo esencial de lo secundario, determinar lo importante a partir de la bibliografía revisada y extraer lo necesario para la solución del problema.
- Análisis histórico–lógico: Permitió estudiar la trayectoria real de los fenómenos y acontecimientos en su historia.
- Inducción–deducción: Se establecieron generalizaciones para confirmar empíricamente la hipótesis.
- Hipotético–deductivo: Al plantear la hipótesis

### Métodos empíricos:

- La observación: Mediante la misma se conoció la realidad del proceso, para así diagnosticar y poder resolver el objetivo de la investigación.

### **Procesamiento y análisis de la información**

De la estadística Descriptiva: Se aplicó las medidas de resúmenes para variables cualitativas y cuantitativas: número absoluto y por ciento.

De la estadística inferencial: se aplicó la prueba de la media para muestras dependientes y la desviación estándar.

Hipótesis (Ho): No hay diferencias significativas entre las determinaciones antes y después del tratamiento con ozonoterapia

Hipótesis (H1): Hay diferencias significativas entre las determinaciones antes y después del tratamiento con ozonoterapia

Regla de Decisión: Significación  $\alpha \leq 0.05$  Se rechaza Ho y se acepta H1

$\alpha > 0.05$  Se acepta Ho y se rechaza H1

La presentación de los resultados se realizó en tablas de distribuciones de frecuencias.

### **Consideraciones éticas**

Se tuvo en consideración los principios bioéticos de respeto a las personas, la beneficencia, la no maleficiencia, justicia y autonomía (27).

Se solicitó el consentimiento informado de los padres o tutores, para la participación del niño en la investigación (Anexo 4)

Para dar respuesta a los objetivos se confeccionó un informe final teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la investigación y los principios de la ética médica, cumpliendo para ello con los requisitos docentes exigidos por el departamento de post-grado de la Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila

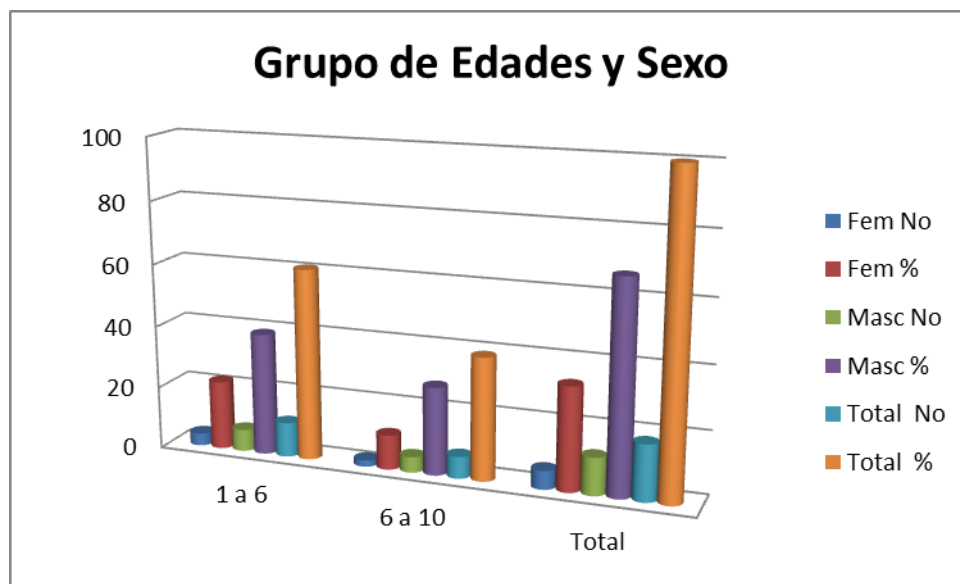
### 3.1: Resultados del estudio y discusión

Se describe el comportamiento de algunas variables del estudio, relacionadas con esta evaluación, por constituir factores agravantes en las diversas formas clínicas de presentación de la enfermedad, las que se deben tener en cuenta en todo paciente inmunodeficiente. Las características de la muestra en cuanto a edad y sexo se muestran en la tabla 1

#### Efecto inmunomodulador de la ozonoterapia en niños con deficiencia en la inmunidad mediada por fagocitos

**Tabla1: Grupo de edad y sexo de los niños con deficiencia en la función fagocítica**

Grupo de Edad	Sexo					
	Fem		Masc		Total	
	No	%	No	%	No	%
1 - 5	4	22	7	39	11	61
6-10	2	11	5	28	7	39
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>33</b>	<b>12</b>	<b>67</b>	<b>18</b>	<b>100</b>

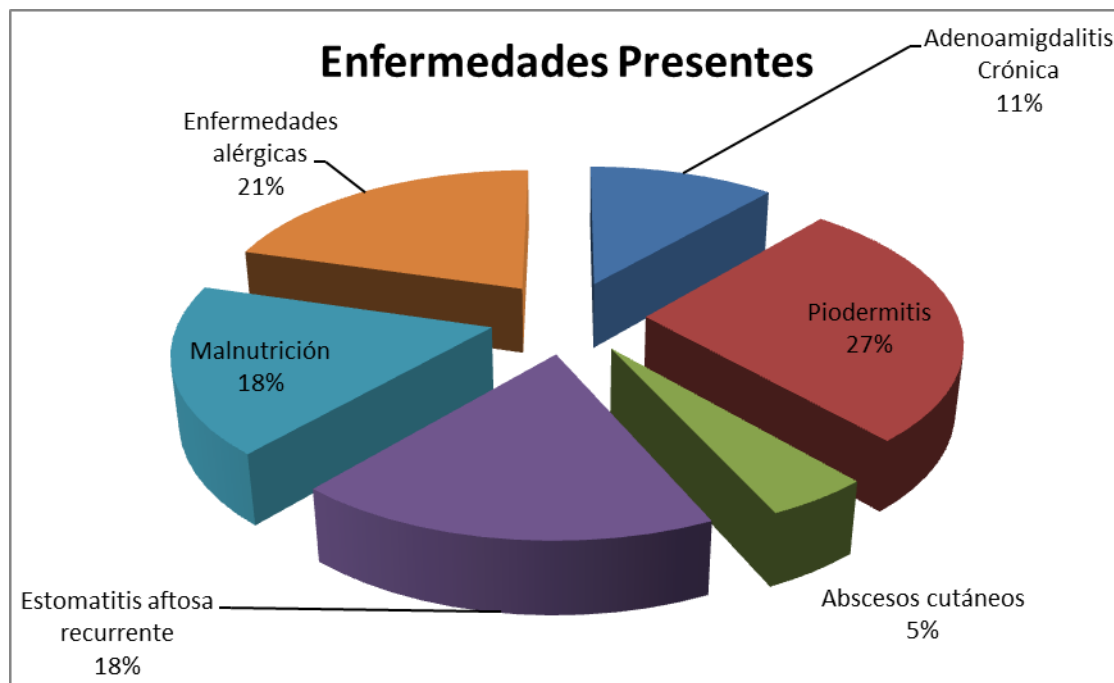


**Fuente: Historias clínicas**

Se distribuyeron los pacientes según grupos de edades y sexo, donde se pudo constatar que el 33% correspondieron al sexo femenino y el 67 % al masculino (Tabla 1). La edad de los pacientes es un dato importante a tener en cuenta, ya que el sistema inmune del niño no es un sistema del adulto en miniatura, sino que tiene sus particularidades, las deficiencias fagocíticas congénitas, similar a los defectos de inmunoglobulinas, se ponen de manifiesto en el niño después de los 6 u 8 meses, no siendo así los déficit de células T y B. los déficit transitorios o secundarios pueden aparecer a cualquier edad (2). En el estudio se presentaron un mayor número de niños menores de 5 años (61%), lo que se corresponde con el desarrollo inmunológico incompleto en los primeros años de vida (28).

**Tabla 2: Enfermedades presentes en los niños con deficiencia en la fagocitosis**

<b>Enfermedades presentes</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
Adenoamigdalitis Crónica	5	27
Piodermitis	12	66
Abscesos cutáneos	2	11
Estomatitis aftosa recurrente	8	44
Malnutrición	8	44
Enfermedades alérgicas	9	50



En la tabla 2 se puede apreciar que las piodermitis (66%), las enfermedades alérgicas (50%), la estomatitis aftosa recurrente (44%) y la malnutrición (44%) se presentaron con mayor frecuencia en los niños estudiados, lo que está en relación con el trastorno fagocítico presente, ya que la fagocitosis representa un mecanismo efector inmune, esencial para la eliminación de bacterias extracelulares e intracelulares, además el neutrófilo, por constituir una célula inflamatoria circulante,

responde muy rápido al estímulo quimiotáctico, siendo la primera línea de defensa, contra el *Estafilococo aureus*, causante de estos tipos de infecciones cutáneas(4). Existen otros estudios que evidencian manifestaciones clínicas similares, donde predominan las infecciones estafilocócicas cutáneas (29, 30). Que incluyen piodermitis, forunculosis y abscesos cutáneos, estas secreciones contienen una mezcla de millones de fagocitos y bacterias (31).

La inmunodeficiencia secundaria presente en los niños pudiera estar en relación con la malnutrición detectada en el 44%. Como se describe en la literatura la desnutrición es causa de depresión de la inmunidad celular, la actividad del complemento, el funcionamiento de los fagocitos, las concentraciones de anticuerpos IgA y la producción de citocinas (32). La deficiencia de nutrientes concretos como hierro, cobre, zinc, selenio, vitaminas A, C, E y B6, y ácido fólico (vitamina B9) también reducen la respuesta inmunitaria.

Otras manifestaciones clínicas presentes incluyen las alergias, presentes en 9 niños (50%), procesos que ocasionan alteración en la respuesta inmune celular, desviando la misma hacia un patrón T auxiliador 2 (Th2), alterando el equilibrio Th1-Th2, con predominio del patrón Th2 que es establecido en la infancia, deprimiendo la respuesta Th1 y por la tanto la inmunidad mediada por células (2). Existen otros estudios donde se demuestra la asociación de las enfermedades alérgicas y las inmunodeficiencias (33).

**Tabla 3: Conteo Absoluto de Neutrófilos en niños con deficiencia en la fagocitosis antes y después de aplicar ozonoterapia.**

CAN	Antes		Después	
	No	%	No	%
Normal $\geq 2000/\text{mm}^3$	14	78	18	100
Disminuido $< 2000/\text{mm}^3$	4	22	0	-
Total	18	100	18	100
Media	$\mu=1990.0$		$\mu = 3060.0$	

$\alpha=0.022$

El 22% de los pacientes presentó neutropenia moderada, con cifras de células entre  $1000/\text{mm}^3$  y  $2000/\text{mm}^3$ , lo que constituye un factor agravante y de riesgo en los procesos sépticos. Se pudo constatar que después de la ozonoterapia el 100% de los pacientes recuperaron las cifras normales de neutrófilos en sangre periférica. Elemento a tener en cuenta en este tipo de terapia, ya que el ozono estimula la producción de leucocitos, células fundamentales en la defensa contra infecciones (34).

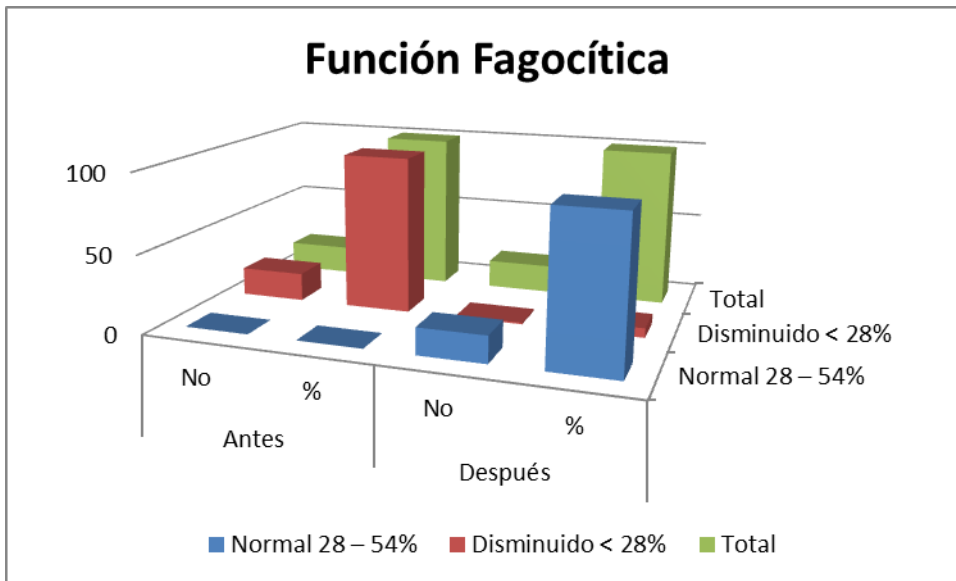
Se ha descrito en la literatura consultada, que el ozono al activar linfocitos y monocitos en los órganos linfoides secundarios, aumenta la liberación de citoquinas que estimulan las células cercanas, las cuales retornan a la circulación y activan otros sectores distantes del sistema inmune, con amplificación de la respuesta (35, 36).

El diferencial de leucocitos en sangre periférica, fue normal en el 100% de los pacientes estudiados, con incrementos no significativos en el 30% de ellos, 1 mes después de la ozonoterapia.

**Tabla 4: Función fagocítica antes y después del tratamiento con ozono**

Función Fagocítica	Antes		Después	
	No	%	No	%
Normal 28 – 54%	0	0	17	94
Disminuido < 28%	18	100	1	6
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100</b>	<b>18</b>	<b>100</b>
Media	– X=22.7		– X = 34.4	
Desviación Estándar	DS= 10.44		DS= 7.92	

$\alpha=0.04$



En la tabla 4 se observa que antes del tratamiento con ozono la actividad fagocítica de los leucocitos estaba disminuida en el 100 % de los pacientes. La depresión del sistema inmune en estos casos se produce de forma secundaria. Después del

tratamiento la función fagocítica tuvo cambios significativos en el 94% de los pacientes (tabla 4), produciéndose un aumento en el número de células con capacidad fagocítica normal. Resultados similares se han obtenido en diferentes estudios in vitro (36) e in vivo (14,16,19), donde se estipula que el ozono es un modulador de la respuesta biológica, que induce los niveles de homeostasis del sistema inmune, normalizando aquellos parámetros que están incrementados o aumentando los que se encuentran deficientes.

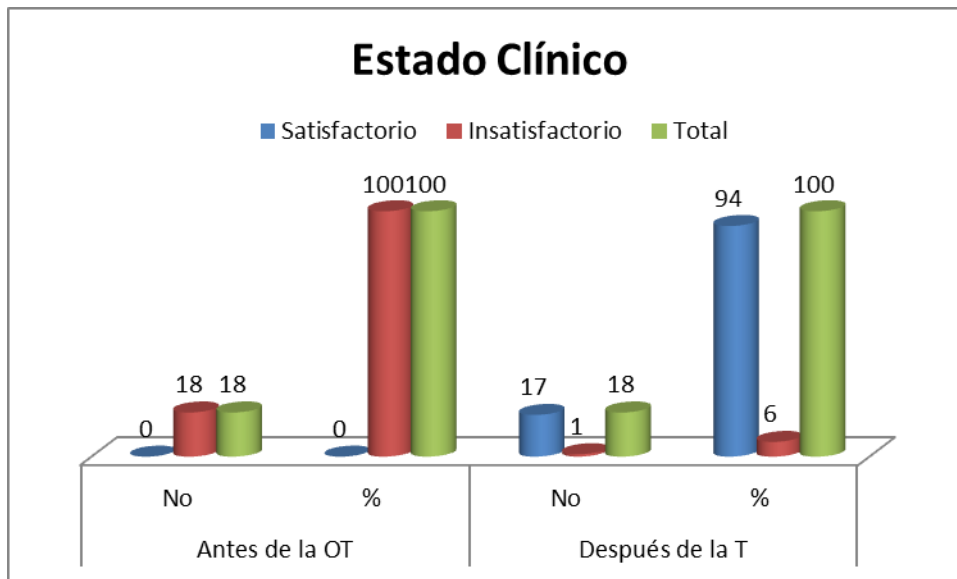
Las infecciones recurrentes y crónicas que presentan los pacientes inmunodeprimidos, suponen un medio ambiente celular mal oxigenado y por tanto una condición que conduce a un mal funcionamiento de la actividad defensiva leucocitaria, fallando en la eliminación de gérmenes y pudiendo provocar el ataque a células sanas (reacciones alérgicas). El ozono al aumentar significativamente los niveles de oxígeno en la sangre, no sólo durante su administración sino durante largos períodos de tiempo, facilita las condiciones para que la actividad defensiva leucocitaria cumpla su función, modulando además su respuesta y evitando alergias (37). Cuando el ozono entra al organismo, sobreoxigena las células de todo el cuerpo. La célula necesita este elemento para vivir, pues es el que le da energía.

Se han descrito efectos de los peróxidos producidos por el ozono en la fagocitosis, durante las infecciones crónicas, los procesos defensivos normales ya no son capaces de destruir las bacterias, por insuficiente formación de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). Los mecanismos inmunitarios del organismo son dependientes del oxígeno y actúan en defensa contra los agentes infectivos y tumorales (31). Es a este nivel donde se aprecia la positiva influencia de los peróxidos formados durante el tratamiento con Ozono (Desde hace mucho tiempo, existen estudios de la influencia inmunológica del Ozono como un perfecto inductor de las citoquinas, sustancias fundamentales de la actividad del sistema inmunitario (38, 39, 40).

**Tabla 5: Estado clínico del paciente antes y después del tratamiento con ozono**

Estado Clínico	Antes de la OT		Después de la T	
	No	%	No	%
Satisfactorio	-	-	17	94
Insatisfactorio	18	100	1	6
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100</b>	<b>18</b>	<b>100</b>

OT: Ozonoterapia



El 94% de los pacientes tuvo mejoría clínica, dado por la reducción en el número de infecciones, aumento del apetito y la eliminación del estado de astenia referido. Estudios en humanos (20) han demostrado la capacidad de la ozonoterapia de revitalizar y oxigenar las células de todo el organismo, con lo que se aportan efectos oxigenantes, antioxidantes y energizantes mejorando el metabolismo y la homeostasis del sistema inmune. El ozono mejora el sistema inmunológico de las personas. Lo que hace es que, al combinarse con la sangre, se activan sustancias que causan efectos determinados a nivel celular. Es decir, que se consigue que todas las células del sistema que no están funcionando correctamente pasen a recuperar su actividad adecuada. Se han realizado estudios con niños

inmunodeprimidos y gracias al ozono su sistema inmunitario se ha puesto en marcha, recuperando casi la total normalidad (16).

No se reportaron reacciones colaterales durante el tratamiento.

## **CONCLUSIONES**

La terapia con ozono mejoró la salud y la calidad de vida de los niños inmunodeprimidos por defectos en la función fagocítica. Se demostró su efecto inmunomodulador al favorecer la función fagocítica y aumentar los leucocitos en sangre periférica, sin efectos adversos.

La factibilidad en el empleo de esta terapia y la seguridad de la misma sugieren continuar profundizando en su aplicación para lo que se debe diseñar investigaciones in Vitro y estudios clínicos experimentales controlados - aleatorizados que demuestren la eficacia de la ozonoterapia.

## **IMPLICACIONES PRÁCTICAS**

Se introduce la aplicación de una alternativa terapéutica segura y factible en los niños con defectos fagocíticos, pudiendo ser utilizada como alternativa, en los pacientes que no puedan recibir otros inmunomoduladores, o como terapéutica complementaria.

Anexo 5: (Plegable)

## RECOMENDACIONES

- Realizar ensayos clínicos para demostrar la eficacia en esta enfermedad .en los trastornos fagocíticos transitorios.
- Evaluar el efecto inmunomodulador en los defectos fagocíticos congénitos.
- Diseñar modelos experimentales in vitro
- Garantizar la práctica del proceder con la utilización de los generadores de ozono médico que existen en el territorio.
- Divulgar el plegable en todas las áreas de salud y Bibliotecas como un medio más de información.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pancer Z and Cooper MD. «The evolution of adaptive immunity». Annual Review of Immunology 2006; 24: 497–518
2. Abul K Abbas, Andrew H Lichtman, Jordan S Pober. Inmunología Celular y molecular. 5ta ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, S.A.U.; 2006.
3. Fisher A. Human primary immunodeficiency disease: A perspective. Nature immunology. 2004; 5 (1): 23-30.
4. Daniel P. Stites, Abba I. Terr Tristram, G. Parslow. Inmunología básica y Clínica. Novena Edición. Mexico: El Manual Moderno, S.A de C.V; 1998.
5. Babior B M, Takeuchi C, et al. Investigating antibody-catalyzed ozone generation by human neutrophils. Proceedings of the National Academy of sciences of the United states of America 2003; 100(6): 3031-3034.
6. Schonbein C. The discoverer of ozone. Annual Report of the Board of Regents of the Smithsonian Institute.2000; 1: 185-92.
7. Cotgreave I. Absorption and metabolic fate of ozone- the molecular basis of ozone-induced toxicity. Scand J Work Environ Hlth 1996; 22 (3):15-26.
8. Bocci V, Aldinucci C, Borrelli E, Corradeshi F, Diodori A, Fanetti G, et al. Ozone in Medicine. Ozone Sci Engineering 2001; 23:207-17.
9. Perancho I. El Timo de la Ozonoterapia. El Mundo (Suplemento), 4 de diciembre de 2004, No. 597. Se consigue en: <http://www.el-mundo.es/salud/2004/597/1102114807.html>.
10. Bocci, V. "Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine?". British Journal of Biomedical Science 2006; 56(4): 270-279.
11. Albers H., Kromhardt H.: « Zur Frage der therapeutischen Beeinflussung oxidativer Nachwirkungen im Zuge der HOT nach Wehrli ». F. Med. Clin., 55, 108, 1960.
12. Díaz M., Lezcano I., Molerio J. and Hernández F. "Spectroscopy Characterization of Ozonides with Biological Activity". Ozone Science and Engineering 2007; 23 (1): 35.

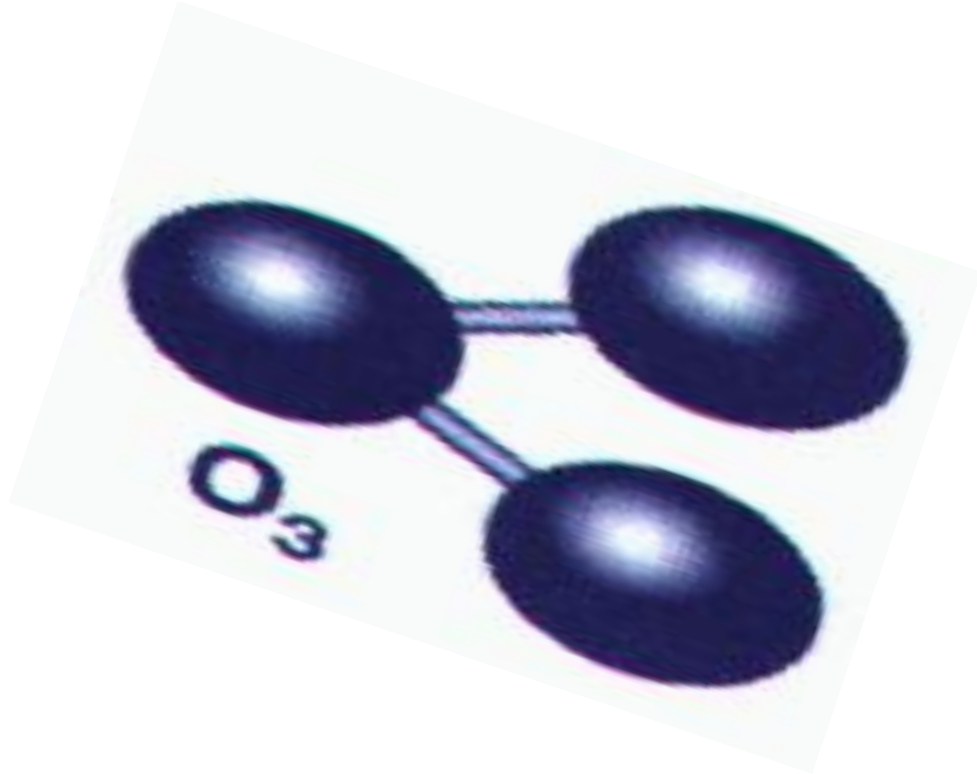
13. C Grainge. The store of ozone. Journal of the royal Society of medicine; 2004 97: 489-493
14. El ozono como tratamiento para la salud. Se consigue en : [http://www.consumer.es/web/es/salud/investigacion\\_medica/2009/09/13/187883.php](http://www.consumer.es/web/es/salud/investigacion_medica/2009/09/13/187883.php)
15. Ruíz Araújo, Arencibia Jorge Ricardo, Leyva Rodríguez Yadira, Collymore Rodríguez Andrea. Producción científica sobre aplicaciones terapéuticas del ozono en el Web of Science. Rev. Cub. de los profesionales de la Información y de la Comunicación en Salud 2006; 14(1): Enero-febrero.
16. Biosalud. La ozonoterapia. Se consigue en: [htt: //medicablogs. Diariomedico.com/institubiosalud/2009/04/15/la –medicina-funcional-2/respond](http://medicablogs.Diariomedico.com/institubiosalud/2009/04/15/la-medicina-funcional-2/respond).
17. Bocci V., Paulesu, L. Studies on the biological effects of ozone 1. Induction of interferon gamma on human leucocytes. Haematologica, 2006; 75: 510-155.
18. L'ossigeno ozono terapia: una guida pratica. Se consigue en: [http://medicinapolispecistica.wordpress.com/2009/12/12 uso de el ozono-ent-terapia médica](http://medicinapolispecistica.wordpress.com/2009/12/12-uso-de-el-ozono-ent-terapia-médica).
19. Bocci V., E. Luzzi, et al.. "Studies on the Biological Effects of Ozone .5. Evaluation of Immunological Parameters and Tolerability in Normal Volunteers Receiving Ambulatory Autohaemotherapy." Biotherapy 1994; 7(2): 83-90.
20. Menendez S, González R, Ledea OE, Hernández F, León OS, Díaz M. Ozono: Aspectos Básicos y Aplicaciones clínicas. 1ra Ed. La Habana: Ed. CENIC; 2008.
21. Aderem A. Underbil DM. Mechanism of phagocytes in Macrophages. Ann Rev Immunol 2009, 170: 553-623.
22. Greenberg S. Phagocyte and innate immunity. Curr Opi Imm 2009: 14: 136-145.
23. Julios M. Curse, Robert E. Lewis. Atlas of Immunology. Second Edition. Florida: CRC Press; 2004.

24. Hoffman R. Hematology Basic: principles y practice. 2nd ed. Edinburgh: Churhill Livingstone, 1995 Hoffman R. Hematology Basic: principles y practice. 2nd ed. Edinburgh: Churhill Livingstone, 1995.
25. Ronald J.H, Giclas P.C. Diagnostic Immunology laboratory manual. 1er Ed. New York: Raven Press; 1991.
26. Balows A EH, WJ Hasler, JP Truant . Manual de Microbiología Clínica Tomo I 4ta Ed. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1985.
27. Reyes González Silvia , Reyes González Estela. Terapéutica con ozono y Consentimiento informado. Se consigue en: //www. Instituto biológico.com/publicaciones/indexmed-journal/edition 3.2002.
28. Bainton Df, Ulloa JL, Frrguhar MG. The development of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes in human bone marrow. J Exp. Med. 2007: 907-939.
29. Dale DC, Boxer L, Liles WC. [The phagocytes: neutrophils and monocytes](#). *Blood* .2004; 112 (4): 935–45. se consulta en: <http://www.bloodjournal.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=18684880>
30. Lanza F. Clinical manifestation of myeloperoxidase deficiency. J Mol Med 1998; 76:676-81.
31. Yanelkys Cos Padrón, Isabel Torres Leyva, Vianed Marsán Suárez y. Consuelo Macías Abraham. Defectos en la fagocitosis: Aspectos clínicos , moleculares y terapéuticos. Rev. Cubana de hematología, inmunología y hemoterapia 2004; 20(4).
32. Chandra, RK. [Nutrition and the immune system: an introduction](#). *American Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 66: 460S–463S. Disponible en: <http://www.ajcn.org/cgi/content/abstract/66/2/460S>.
33. Wilson DR. Allergy. Journal Clin Immunol 2006; 1(13):1025-34
34. Bocci V., Luzzi E., Corradeschi F., Paulesu L., Di Stefano. Studies On The Biological Effects Of Ozone 3: An Attempt To Define Conditions For Optimal Induction Of Cytokines. A-Lymphokine and cytokine Research 1993; 12 (2): 121-126.

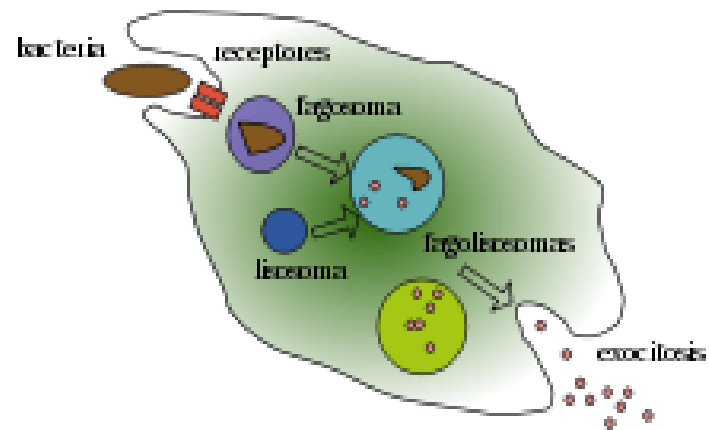
35. Paulesu L., Luzzi E., Bocci V. - Studies On The Biological Effects Of Ozone: Induction Of Tumor Necrosis Factor On Human Leucocytes. Lymphokine and cytokine Research 2006; 10:5.
36. Porcellporcellini A., Dall'Aglio R., Ubaldi A. Effect of hypoxia and ozone treatment on normal hemopoietic stem cells and clonogenic tumor cells. In vitro cleansing intended for autologous bone marrow transplantation. -Hematologia Cremona 2004; 29: 6-8.
37. Regeneración celular utilización celular del ozono para uso medicinal. 2007. Disponible en: [www.olx.cl](http://www.olx.cl) › [Servicios en Chile](#) › [Salud y Belleza](#)
38. Riva Sanseverino E. Aspetti Immunologici Dell'ozonoterapia. Riv. Italiana di Omotossicologiapp2009; 3:19-24.
39. Cardile V., Jiang X., Russo A., casella F., Renis M., Bindoni M. Effects Of Ozone On Some Biological Activities Of Cells In Vitro. Effetti Dell'ozono In Vitro Su Alcune Attivita' Biologiche Cellulari. Cell Biology and Toxicology 2005; 11: 11-21
40. Bocci V., Luzzi E., Corradeschi F., Silvestri S. Studies Of The Biological Effects Of Ozone. Production Of Transforming Growth Factor B1 By Human Blood After Ozone Treatment. J.Biol. Regulat.Homeost.Agent 2000; 8: 108-112.

## ANEXOS

### Anexo 1: Molécula de ozono



## Anexo 2: Diagrama simplificado de la fagocitosis



### Anexo 3

#### Hoja de vaciamiento de datos.

Paciente: \_\_\_\_\_ HC \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
Sexo: M \_\_\_ F \_\_\_ Raza: B \_\_\_ N \_\_\_ M \_\_\_

#### Manifestaciones clínicas presentes

- Asintomático:
- Enfermedad Alérgica
- Enfermedad auto inmunitaria:
- Trastornos psicológicos:
- Malnutrición:
- Infecciones

Enfermedades presentes	si	Describir	Frecuencia
abscesos			
piodermitis			
Estomatitis aftosa recurrente			
malnutrición			
Alergias			
Otras			

#### Exámenes de laboratorio

Parámetros Inmunológicos	Antes	1 mes después
Función fagocítica		
Leucograma/Diferencial		
CAN		

#### Reacción secundaria/ Colateral

- Si \_\_\_\_\_
- No \_\_\_\_\_

Describir: \_\_\_\_\_ -

Fecha: \_\_\_\_\_

#### Estado clínico

- Satisfactorio
- Insatisfactorio

## Anexo: 4

### MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### **Título: Efecto inmunomodulador de la ozonoterapia en niños con deficiencia en la inmunidad mediada por fagocitos.**

.Basado en los principios de la ética médica de respeto a las personas, beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía se les explica a los padres de los con deficiencia en la fagocitosis, en que consiste el estudio y se recoge la conformidad y autorizo para la inclusión del menor en el ensayo.

Yo \_\_\_\_\_ Tutor del menor:

\_\_\_\_\_ Hago fe, que durante la entrevista, previa a la participación del niño en la investigación, se me han explicado las bases del estudio. Se me asegura no existe peligro de recibir la ozonoterapia, que es un método seguro.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con la Lic. Gisela Sardinias Padrón

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirar el niño (a) del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en la investigación.

Fecha \_\_\_\_\_  
tutor \_\_\_\_\_

Firma del

**Generador de ozono médico:  
Equipo mediante el cual se  
obtiene el ozono que se aplica en  
medicina**



**Aporta efectos antioxidantes,  
oxigenantes y mejora la función de  
los leucocitos.**

**LA OZONOTERAPIA ES UN  
PROCEDER TERAPÉUTICO QUE  
APLICA EL OZONO EN LA NUEVA  
PRÁCTICA DE LA MEDICINA  
BIOLÓGICA. ES NATURAL, SEGURA,  
EFICAZ Y DE FÁCIL APLICACIÓN.**



## OZONOTERAPIA

**LA INSUFLACIÓN RECTAL CON OZONO  
Es una vía segura en las aplicaciones sistémicas.**

