

revisión

Ozonoterapia en Paciente intoxicado por Monóxido de Carbono

Noelia Amutio Martín

St Thomas's Hospital, London, U.K.

Dr. Gabriel Ruíz García

Clínica privada, Aguilar de Campoo, Palencia

Palabras clave

*ozonoterapia,
monóxido de
carbono.*

Resumen

El monóxido de carbono es un químico producido a partir de la combustión incompleta de gas natural y otros productos que contengan carbono. Es un gas incoloro, inodoro e insípido. El monóxido de carbono (CO) se une fuertemente a la hemoglobina, cuya afinidad es mayor que la del oxígeno afectando al transporte de oxígeno y deteriorando la función mitocondrial. Hoy en día, el tratamiento consiste en la administración de oxígeno a alto flujo, desplazando el CO de la Hemoglobina (Hb). La ozonoterapia es uno de los descubrimientos más notables durante los últimos años en el campo de la medicina como agente terapéutico, siendo una técnica con alto grado de eficacia, bajo costo y muy práctica. El objetivo de este trabajo es comprobar la efectividad de la Ozonoterapia como tratamiento en los pacientes intoxicados por CO. Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica durante los meses de Febrero a Mayo de 2013 así como una actualización sobre los hallazgos recientes de los siguientes apartados: Fisiología Celular, Radicales Libres, Intoxicación por Monóxido de Carbono y Ozono, consultando diferentes bases de datos como son: Google Académico, Scielo, Elsevier, Dialnet y Pubmed, junto con la colaboración del Dr. Gabriel Ruíz García, médico que utiliza ozonoterapia (Auto hemoterapia mayor) en su consulta, localizada en Aguilar de Campoo (Palencia). La ICO altera el equilibrio fisiológico que existe entre el estrés oxidativo y defensas antioxidantes, favoreciendo la formación de radicales libres. El papel del ozono en el estrés oxidativo, provoca la estimulación de los sistemas enzimáticos antioxidantes protectores contra este ataque. A través de las propiedades que se le confieren al ozono, se puede explicar su acción directa sobre la molécula de CO y su eliminación del organismo. La utilización de Ozonoterapia en un intoxicado por CO proporcionaría un tratamiento rápido y sencillo, previniendo la aparición del síndrome neurológico tardío, estimulando la producción de energía a nivel celular, manteniendo un ambiente oxigenado y estimulando el metabolismo y el mecanismo antioxidante de la célula.

..

Keywords

Ozone Therapy

Carbon monoxide

Abstract

Carbon monoxide (CO) is a chemical produced from the incomplete combustion of natural gas or other products containing carbon. It is colorless, odorless and tasteless gas. Carbon Monoxide binds strongly to hemoglobin with higher affinity than Oxygen, affecting the Oxygen transport in the cells and deteriorating mitochondrial function. Nowadays, treatment is a high-flow Oxygen administration, moving CO out of the haemoglobin. The Ozone Therapy is one of the most important discoveries in the last years in the field of medicine as a therapeutic agent, being a technique with a high effectiveness, low cost and very practical. The aim of this project is to prove the effectiveness of the Ozone Therapy as a treatment in the carbon monoxide poisoning patients. Literature review has been carried out during the months of February and May of 2013 as well as updates the recent findings. The sources of this review were different databases such as: Google Academic, Scielo, Elvieser, Dialnet and Pubmed, with the collaboration of Dr. Gabriel Ruiz Garcia, Doctor who uses Ozone Therapy (Major Auto hemotherapy) in his private clinic, located in Aguilar de Campoo (Palencia). The Carbon Monoxide poisoning alters the physiological balance between oxidative stress and antioxidant defenses, favoring the formation of free radicals. In the situation of oxidative Stress Ozone, causes stimulation of the systems enzymatic antioxidants against the attack. All of the properties that confer to ozone molecule explain its direct reaction with the Carbon Monoxide molecule and its elimination from the organism. The applicability of Ozone Therapy for patient poisoned by monoxide carbon would provide a fast and simple treatment, preventing the appearance of delayed neurological sequelae, stimulates the production of cellular energy, maintains an oxygenated environment and activates the metabolism and the antioxidant cell mechanism

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Amutio, Noelia. (2016). Ozonoterapia en Paciente intoxicado por Monóxido de Carbono. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 6, nº 1, pp 141-164

1. INTRODUCCIÓN

El monóxido de carbono (CO) es un químico producido a partir de la combustión incompleta de gas natural u otros productos que contengan carbono^{4, 5}. La principal causa de este tipo de intoxicación se produce en locales con poca o nula ventilación donde se producen combustiones incompletas de carburantes o combustibles que utilizamos para la calefacciones o para cocinar como gas natural, butano, gasolina, madera o carbón, o los tubos de escape de los vehículos de motor, además de los gases y humos que se desprenden en los incendios^{2, 3, 41}.

Es un gas incoloro, inodoro y no irritante para las vías respiratorias. Por sus características físico-químicas y su capacidad tóxica se ha denominado como el homicida invisible y silencioso^{2, 6, 11}.

Es necesario una correcta valoración de las personas ICO debido a su infradiagnóstico ya que las manifestaciones clínicas son inespecíficas con ausencia de signos y síntomas, así como llevar un correcto tratamiento y control posterior^{1, 2, 5}.

El CO inhalado se difunde rápidamente a través de las membranas alveolares para combinarse con la hemoglobina y la citocromo c oxidasa, entre otras hemoproteínas, afectando el transporte de oxígeno y deteriorando la función mitocondrial^{7, 24, 25}.

Una vez en la sangre, el CO se une fuertemente a la hemoglobina, cuya afinidad es 200-240 veces superior a la afinidad por el oxígeno, formándose carboxihemoglobina^{1, 39, 41}. Esta situación conlleva una disminución del transporte de oxígeno a los tejidos, además de que se produce una desviación de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda, con lo que el poco oxígeno que la hemoglobina transporta tiene una cesión más dificultosa al llegar a los tejidos derivándose la hipoxia tisular, la cual es la responsable de la mayor parte de la sintomatología aguda en la intoxicación por monóxido de carbono^{5, 7, 8}.

Las manifestaciones clínicas dependen de las características de la exposición (concentración del CO en el ambiente y tiempo de exposición al gas) y de la persona afectada. Los síntomas neurológicos más frecuentes son: cefalea, mareo, debilidad, ataxia, irritabilidad, somnolencia y, en los casos graves, convulsiones y coma. Al cabo de semanas o meses tras recuperarse de una intoxicación grave, puede aparecer el "síndrome neurológico tardío" caracterizado por trastornos de funciones superiores (apraxia, agnosia, afasia, fallos de memoria, desorientación), alteraciones del carácter, personalidad, entre otros^{1, 2, 39, 40}.

La identificación correcta de la sintomatología de la ICO y las pautas de actuación posteriores son esenciales para realizar una adecuada atención y evitar las complicaciones descritas. Además de esto, es necesario concienciar a la población para realizar una buena prevención de toxicidad por CO comenzando con un buen manejo de los calentadores de gas, estufas, hornos, etc., realizando la revisión periódica correspondiente de los sistemas de combustión del domicilio, mantener una ventilación adecuada e impedir la inhalación de los productos de combustión de los motores o vehículos en garajes y espacios cerrados⁹.

Hoy en día, en una ICO, el tratamiento consiste en la administración de oxígeno a alto flujo, estando en polémica la administración de forma normobárica o hiperbárica^{2, 39, 40}.

Por otro lado, unido a las intoxicaciones por monóxido de carbono se encuentran las intoxicaciones por cianuro, el cual se produce por la combustión de numerosos polímeros naturales (seda, lana) o sintéticos (poliuretanos, poliamidas, poliacrilonitrilos) que contienen nitrógeno. El cianuro también produce una inhibición de los sistemas enzimáticos provocando una hipoxia tisular³⁸.

Para las intoxicaciones por cianuro existe un antídoto cuyo nombre es hidroxocobalamina o vitamina B12, el cual tiene unos criterios para su administración³⁸. Estos son:

Paciente que ha inhalado humo de incendio (restos de hollín en boca, faringe o esputo) y que tenga alteraciones neurológicas (confusión, como, agitación, convulsiones) y además presenta alguna de las siguientes circunstancias:

- ✓ Bradipnea (<12 rpm o parada respiratoria/cardiorrespiratoria).
- ✓ Shock o hipotensión o
- ✓ Lactato \geq 8mmol/l o acidosis láctica.

La máxima eficacia se ha visto en pacientes que han inhalado humo de incendios, están en coma y tienen hipotensión³⁸.

El presente trabajo se centra en la utilización de la ozonoterapia como tratamiento en un ICO, el cual es otra puerta que abre una alternativa como tratamiento seguro y bajo coste. La ozonoterapia es uno de los descubrimientos más notables durante los últimos años en el campo de la medicina como agente terapéutico. Es una terapia natural consistente en la aplicación de una mezcla de Oxígeno (95%) y de Ozono (5%), con alto grado de eficacia, bajo costo y muy práctica, si se considera la infraestructura necesaria para su administración¹⁰

En 1785, el físico holandés Martín va Marum, fue el primero en mencionar acerca del ozono durante varios experimentos en los que descubrió que al pasar una chispa eléctrica a través del aire aparecía una sustancia gaseosa de color característico, que poseía fuertes propiedades oxidantes, pero no fue hasta mayo de 1840 cuando el químico alemán Cristian Friedrich Schonbein lo sintetiza¹².

En 1857 se construyó el primer aparato técnico de ozonización, creado por Werner von Siemens con la ayuda de un moderno tubo de inducción magnética, el cual fue empleado en una instalación para la purificación de agua potable. Desde entonces la ozonización permite obtener de modo industrial agua potable higiénicamente pura y apta para el consumo humano. Fue en el año 1893 cuando se instaló en Holanda el primer sistema de tratamiento de aguas con ozono¹².

Más adelante, en el año 1885 se publica el libro "Ozono" escrito por el Dr. Charles J. Kenworth, donde aparecen los detalles sobre el uso del ozono con finalidades terapéuticas¹².

Existen referencias sobre la utilización del ozono durante la primera Guerra Mundial (1914-1918) por el Dr. Albert Wolff de Berlín quien fomentó el uso del ozono para el tratamiento de las heridas¹².

El primer generador de ozono, fue patentado por el Dr. Joachim Haensler en el año 1957, en Alemania. El odontólogo suizo Fish, intuyó las enormes ventajas del ozono en el tratamiento local, quien trato con buenos resultados al Dr. Edwin Payr, interesándose éste último en la aplicación de ozono en cirugía general¹².

Actualmente numerosos médicos en el mundo utilizan el ozono en sus consultas obteniendo buenos resultados. Sin embargo la aplicación generalizada de la ozonoterapia y su regulación por parte de las autoridades es un tema crítico en la actualidad. Además de la competencia existente con la industria farmacéutica ya que vería disminuida la venta de fármacos.

La mayoría de trabajos científicos entorno al ozono se relacionan con los efectos tóxicos y su impacto ambiental. Sin embargo, los estudios sobre sus mecanismos de acción a nivel biológico se han ido incrementando en los últimos años¹².

Hay una falta de ayudas financieras que se requieren para llevar a cabo la investigación científica. Existen una gran cantidad de libros y trabajos investigativos que constituyen el soporte científico de la ozonoterapia¹² y hoy en día se puede afirmar que esta terapia es cada vez más utilizada en diferentes países del mundo.^{42, 43.}

La Declaración de Madrid sobre la ozonoterapia, es un documento de referencia y de aplicación global, el cual incluye un importante anexo sobre las “Ventanas Terapéuticas para la Utilización del Ozono”, en el que aparecen los fundamentos terapéuticos, los principios básicos, las principales vías de administración, las patologías más apropiadas y las bases generales del tratamiento para ser tratadas con ozonoterapia y constituye el resumen de las investigaciones científicas de diversos países y el resultado de muchos años de práctica experimental y clínica. La declaración fue aprobada en el Encuentro Internacional de Escuelas de Ozonoterapia, organizado por AEPRMO (Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia), en la Real Academia Nacional de Medicina en Madrid (3 y 4 de Julio 2010)¹³.

En este documento, aparecen los tres principios básicos a tenerse en cuenta antes de iniciar cualquier procedimiento ozono terapéutico. Los principios básicos son:

- Primum non nocere: Ante todo no hacer daño.
- Escalonar la dosis: En general, empezar siempre con dosis bajas e ir las incrementando lentamente, excepto en úlceras o heridas infectadas, donde se procederá de forma inversa (empezar con concentraciones altas, e ir disminuyendo en función de la mejoría).
- Aplicar la concentración necesaria: Concentraciones de ozono mayores no necesariamente son mejores, al igual que ocurre en medicina con todos los fármacos.

1.1 Justificación y propósitos

El CO o el llamado “homicida invisible-silencioso”^{2, 5, 11}, tiene una gran repercusión en la salud humana, debido a que es una enfermedad infradiagnosticada en los servicios de urgencias de muchos hospitales y a las complicaciones que produce.

Es importante la identificación correcta de la sintomatología de la ICO, así como las actuaciones posteriores para realizar una adecuada atención evitando complicaciones posteriores, constituyendo la parte más importante la prevención y por lo tanto, concienciar a la población de llevar una revisión periódica de sus sistemas de combustión del domicilio y su limpieza anual, manteniendo una adecuada ventilación.

El tratamiento incluye la retirada del paciente de la fuente de exposición y la administración de oxígeno al 100% hasta la normalización de los niveles de COHb^{1, 2, 5}.

En este estudio, se pretende explicar la utilización de ozono endovenoso (Auto Hemoterapia Mayor) como tratamiento en un intoxicado por CO a través de las acciones del ozono en el organismo con la bibliografía consultada consiguiendo disociar al CO de la hemoglobina. Se trata de una técnica sencilla y económica, convirtiéndose en el intoxicado por CO en un tratamiento con una gran cantidad de ventajas para su eliminación, prevención de complicaciones posteriores y bajo coste económico.

1.2 Limitaciones del Estudio

Desafortunadamente el estudio tiene las siguientes limitaciones:

-No disponer de ningún caso durante los meses de búsqueda bibliográfica en la consulta del Dr. Gabriel Ruiz García y por lo tanto los resultados están basados en los estudios de fisiología y las investigaciones realizadas a lo largo de los años sobre la acción del ozono al introducirse en el organismo.

-No existe ningún estudio sobre la utilización de ozono como tratamiento en un intoxicado por monóxido de carbono.

-Y por lo tanto, no disponer de un laboratorio para comprobar el estudio.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal:

2.1.1 Comprobar la efectividad del ozono endovenoso (Auto hemoterapia Mayor) como tratamiento en los pacientes intoxicados por monóxido de carbono.

2.2 Objetivos Específicos:

2.2.1 Explicar la importancia de la célula, los componentes que la forman y sus funciones.

2.2.2 Explicar la influencia de los radicales libres en la célula.

2.2.3 Valorar y profundizar en los diferentes mecanismos de acción del ozono en el organismo.

2.2.4 Comparar el tratamiento habitual utilizado con el tratamiento con O₃ en un intoxicado con CO.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Tipo de Estudio

Para llevar a cabo este trabajo se ha realizado una amplia búsqueda bibliográfica durante los meses de Febrero a Mayo de 2013 y su posterior actualización hasta Enero 2016 de los siguientes apartados:

- Fisiología celular.
- Radicales, Especies Reactivas de Oxígeno, Antioxidantes.
- Intoxicación por monóxido de carbono.
- Ozono y su mecanismo de acción.

Se recurrió a diversas fuentes documentales como libros sobre fisiología celular, así como bases de datos electrónicas. Además se tuvo la colaboración del Dr. Gabriel Ruiz García, Licenciado en Medicina y Cirugía que utiliza ozono intravenoso (auto hemoterapia mayor) en su consulta, localizada en Aguilar de Campoo (Palencia).

3.2 Estrategia de Búsqueda

Se han consultado las siguientes bases de datos para su elaboración:

- Google Académico.
- Scielo.
- Elsevier.
- Dialnet.
- Pubmed.

Y se han introducido las siguientes palabras clave:

- Intoxicación por monóxido de carbono/ Carbon Monoxide poisoning.
- Ozonoterapia/ ozone therapy.
- Estrés oxidativo/oxidative stress.
- Antioxidantes/Antioxidants.
- Especies reactivas de oxígeno/ Reactive oxygen species.
- Radicales libres/ Free radicals.

3.3 Descripción por capítulos.

Se describirán los capítulos de la bibliografía consultada comenzando con un breve resumen de la fisiología celular, continuando con una descripción de la acción de los radicales y los sistemas antioxidantes del organismo. Finalmente se describirá la intoxicación por monóxido de carbono y el ozono como agente terapéutico.

4. RESULTADOS

4.1 Capítulo 1: La célula, la unidad básica de nuestra vida. Metabolismo celular.

Todos los organismos vivos están formados por células. La célula es la unidad morfológica y funcional de todo ser vivo.

Conocer el funcionamiento de la células y los componentes que la forman, es la parte esencial para poder entender y explicar la acción de la ozonoterapia en el organismo, ya que el ozono actúa a nivel celular mejorando el rendimiento energético de la célula.

Nuestras células necesitan oxígeno para producir energía y cumplir sus funciones, pero a veces este oxígeno puede ser dañino cuando hay una sobreproducción de sus especies derivadas agresivas y sus sistemas defensivos enzimáticos naturales están deprimidos¹⁷. Existen estudios sobre el daño que sufren nuestras células debidos a factores como la edad, el estrés, la contaminación ambiental²⁰...

En la vida de los organismos aerobios que usan el oxígeno como medio para conseguir energía, existe el peligro de que sus defensas antioxidantes se vean sobrepasadas por las fuerzas oxidantes. Esta situación se denomina estrés oxidativo, que se explicará en el siguiente capítulo.

La mayoría de las células posee tres partes básicas: la membrana celular, el citoplasma y el núcleo. Cada célula contiene varias mitocondrias, las cuales se localizan en el citoplasma, todas juntas son las responsables de proporcionar energía a la célula para llevar a cabo sus funciones¹⁶.

Las células intercambian continuamente materia y energía con el entorno para poder construir y mantener estructuras internas y poder realizar sus funciones, de modo que aseguran su supervivencia. Estas transformaciones ocurren mediante un conjunto de reacciones químicas, catalizadas por enzimas, que se denomina metabolismo. Mediante el metabolismo las células convierten los nutrientes, generalmente compuestos ricos en carbono, en componentes básicos a través de procesos de degradación o de síntesis, denominados catabolismo y anabolismo, respectivamente¹⁵.

Los animales ingieren alimentos en forma de hidratos de carbono, grasas y proteínas. Estas moléculas complejas se catabolizan y se absorben en el intestino. Los hidratos de carbono de la dieta provienen principalmente del almidón, que se descompone, formando glucosa; las grasas, al digerirse, dan ácidos grasos y el glicerol, y las proteínas, por su parte, se descomponen en sus aminoácidos constituyentes. Estos productos de degradación son utilizadas por las células del organismo para la producción de ATP, que constituye un buen método de aprovechamiento de la energía química¹⁴.

El ATP se puede sintetizar de dos formas: en primer lugar, a partir de la degradación glucolítica de la glucosa en piruvato y, en segundo lugar, gracias al metabolismo oxidativo del piruvato y el acetato a través del ciclo de Krebs¹⁴.

En los sistemas vivos, la oxidación de la glucosa se desarrolla en dos etapas principales:
-La primera se conoce como glucólisis, que se desarrolla en el citoplasma de la célula.
-Y la segunda etapa es la respiración que, a su vez, consta de dos etapas: el ciclo de Krebs y el transporte de electrones, que ocurren dentro de la mitocondria.

Durante la glucólisis la molécula de glucosa de seis átomos de carbono se divide en dos moléculas de un compuesto tricarbonado llamado ácido pirúvico (o piruvato) (Es decir, una molécula de glucosa se convierte en dos moléculas de ácido pirúvico). La ganancia obtenida es dos moléculas de ATP y dos moléculas de NADH por molécula de glucosa¹⁶.

Las dos moléculas de ácido pirúvico contienen todavía una gran parte de la energía que se encontraba almacenada en la molécula de glucosa original. El ácido pirúvico puede seguir una de varias vías: una es la aeróbica (con oxígeno) y las otras son anaeróbicas (sin oxígeno). La vía aeróbica es la vía principal del metabolismo energético de la mayoría de las células y que, como su nombre indica, ocurre en presencia de oxígeno¹⁶.

En ausencia de oxígeno, el ácido pirúvico puede convertirse en etanol (alcohol etílico) o en uno de varios ácidos orgánicos diferentes, de los cuales el ácido láctico es el más común¹⁶.

En presencia de oxígeno, la siguiente etapa de la degradación de la glucosa implica la oxidación progresiva del ácido pirúvico a CO₂ y agua, proceso conocido como respiración. El término respiración tiene dos significados en biología. Uno es la inspiración de O₂ y la espiración de CO₂ o ventilación. Y el otro significado de respiración es la oxidación de moléculas de alimento por parte de la célula con la utilización de O₂¹⁶.

La respiración celular tiene lugar en dos etapas: el ciclo de Krebs y el transporte terminal de electrones. Estas reacciones se desarrollan dentro de las mitocondrias. En las mitocondrias, el ácido pirúvico derivado de la glucólisis se oxida a CO₂ y agua y, de esta manera, se completa la degradación de la molécula de glucosa¹⁶.

El ácido pirúvico que se encuentra en el citoplasma, donde se produce la glucólisis, es transportado en forma selectiva hacia la matriz mitocondrial. Antes de ingresar en el ciclo de Krebs, la molécula de tres carbonos del ácido pirúvico se oxida. Los átomos de carbono y de oxígeno del grupo carboxilo se eliminan en forma de CO_2 y queda un grupo acetilo de dos carbonos¹⁶.

La molécula de glucosa original ahora se ha oxidado a dos moléculas de CO_2 y dos grupos acetilo y, además, se han formado cuatro moléculas de NADH (dos en la glucólisis y dos en la oxidación del ácido pirúvico). Cada grupo acetilo es aceptado momentáneamente por un compuesto conocido como coenzima A (CoA). Como muchas otras coenzimas, la coenzima A es una molécula grande, parte de la cual es un nucleótido y la otra una vitamina. La combinación del grupo acetilo y la CoA se abrevia acetil-CoA. La formación del acetil-CoA es el nexo entre la glucólisis y el ciclo de Krebs¹⁶.

Al entrar en el ciclo de Krebs, el grupo acetilo de dos carbonos se combina con un compuesto de cuatro carbonos (el ácido oxalacético) y produce un compuesto de seis carbonos (el ácido cítrico). En el curso de este ciclo, dos de los seis carbonos del ácido cítrico se oxidan a CO_2 y se regenera el ácido oxalacético y, de esta serie, se forma un ciclo¹⁶.

La molécula de glucosa está ya completamente oxidada. Parte de su energía se usó en la transformación de ADP y fosfato en ATP. Pero la cantidad más importante de energía se encuentra en los electrones que se separaron de los átomos de carbono y fueron conducidos a los aceptores NAD^+ y FAD , que se redujeron a NADH y FADH_2 ¹⁶.

Durante el transporte terminal de electrones, que es la etapa final de la respiración, estos electrones del nivel energético alto son conducidos, paso a paso, al nivel energético inferior y son captados por el oxígeno. Este movimiento es posible gracias a la cadena transportadora de electrones, constituida por una serie de aceptores de electrones, cada uno capaz de aceptar electrones a un nivel electrónico ligeramente inferior al precedente. Entre los componentes principales de la cadena transportadora de electrones se encuentran los citocromos. Aunque las estructuras de los citocromos son todas parecidas, cada una difiere lo suficiente como para poder tomar electrones con diferente nivel energético¹⁶.

En relación con la intoxicación por monóxido de carbono, se comprobó la unión del CO al citocromo a_3 de la citocromo-c-oxidasa, que es el último complejo (C-IV)²⁴ de la cadena de transporte electrónico mitocondrial y por lo tanto esta alteración de la cadena respiratoria mitocondrial tiene un papel clave en este desequilibrio, al favorecer la formación de radicales libres²⁸.

Cuando los electrones se mueven por la cadena transportadora, saltando a niveles energéticos inferiores, se libera energía. Esta energía es reconducida por la mitocondria y se utiliza para sintetizar ATP a partir de ADP, es un proceso denominado fosforilación oxidativa. Las medidas cuantitativas muestran que de cada dos electrones que pasan del NADH al oxígeno, se forman tres moléculas de ATP a partir de ADP y fosfato. Por cada dos electrones que pasan del FADH_2 que se recogen a un nivel energético algo menor, se forman dos moléculas de ATP¹⁶.

Con la síntesis del ATP durante la fosforilación oxidativa, el proceso que comenzó con la molécula de glucosa llega a su fin.

Las células son las unidades estructurales y funcionales de todos los organismos vivos y constituyen la parte esencial de nuestra vida. Las investigaciones de la administración de ozono a dosis terapéuticas adecuadas son capaces de formar cantidades discretas de radicales libres ejerciendo funciones positivas a nivel celular. La ozonoterapia estimula la producción de energía a nivel celular, mantiene un ambiente oxigenado y estimula el metabolismo y el mecanismo antioxidante de la célula.

4.2 Capítulo 2: Radicales libres

Desde el punto de vista bioquímico se considera oxidación a todo proceso en el que ocurre pérdida de electrones, captación de oxígeno o una cesión de hidrógeno (deshidrogenación) y reducción a aquel otro en el cual se captan electrones o se pierden oxígenos. Todo proceso de oxidación va siempre acompañado de otro de reducción. Son reacciones de óxido-reducción o reacciones redox entre pares conjugados¹⁷.

En la naturaleza casi todo es oxidado por el oxígeno. Estas reacciones de óxido-reducción son muy importantes en bioquímica, puesto que los seres vivos obtienen la mayor parte de su energía libre a partir de ellas¹⁷.

En el metabolismo aeróbico, realizado por los eucariotas y muchos procariotas, tiene lugar un proceso que permite almacenar la energía libre producida en la oxidación de los carbohidratos y de otros compuestos orgánicos, en forma de ATP. Pero este oxígeno que es imprescindible para la vida, puede ser también fuente de enfermedad a través de una producción incontrolada de radicales libres de oxígeno (RLO) que dañan las macromoléculas (lípidos, proteínas, hidratos de carbono y ácidos nucleicos) y alteran los procesos celulares (funcionalidad de las membranas, producción de enzimas, respiración celular, etc.)¹⁷.

En el año 1956 Harman propuso la teoría de los radicales libres en el envejecimiento, sugiriendo que los radicales libres producidos durante la respiración aerobia causan daño oxidativo que se acumula, y resulta en una pérdida gradual de los mecanismos homeostáticos, en una interferencia de patrones de expresión génica y pérdida de la capacidad funcional de la célula, lo que conduce al envejecimiento y a la muerte¹⁸.

La mitocondria se considera la fuente generadora de especies reactivas del oxígeno (ERO) más importante^{18 19} a nivel de la cadena de transporte de electrones. Los investigadores afirman que las ERO generadas pueden producir daño tanto a la membrana interna de la mitocondria como a los componentes de la cadena de transporte de electrones o al ADN mitocondrial, incrementando más la producción de ERO y consecuentemente más daño a la mitocondria y un incremento del estrés oxidativo por aumentar la producción de oxidantes¹⁸.

También existen otras fuentes generadoras de RL como por ejemplo los peroxisomas (organelas del citoplasma muy ricas en oxidasa) que generan H₂O₂, el cual es depurado por enzimas específicas (catalasas) y transformado en agua; los leucocitos polimorfonucleares (cuando se activan por diversas proteínas que actúan sobre ellos). Los leucocitos poseen en sus membranas la enzima NADPH oxidasa generadora de O₂ que en presencia de hierro se transforma en el altamente tóxico OH⁻ (los procesos inflamatorios). Y por último otra fuente generadora es la enzima xantina deshidronasa, que se encuentran en los endotelios¹⁹.

Los radicales libres son átomos o grupos de átomos que tienen un electrón desapareado o libre, siendo muy reactivos ya que tienden a captar un electrón de moléculas estables con el fin de alcanzar su estabilidad electroquímica. Una vez que el radical libre ha conseguido sustraer el electrón que necesita, la molécula estable que se lo cede se convierte a su vez en un radical libre por quedar con un electrón desapareado, iniciándose así una verdadera reacción en cadena que destruye nuestras células²⁰.

Los radicales libres no son intrínsecamente dañinos; de hecho, nuestro propio cuerpo los produce en cantidades moderadas para luchar contra bacterias y virus. Estas acciones se dan constantemente en las células del cuerpo, proceso que debe ser controlado con una adecuada protección antioxidante. Un antioxidante es una sustancia capaz de neutralizar la acción oxidante de los radicales libres mediante la liberación de electrones en nuestra sangre, los que son captados por los radicales libres. El problema para la salud se produce cuando el organismo tiene que soportar un exceso de radicales libres durante años, producidos mayormente por contaminantes externos, como son principalmente la contaminación atmosférica y el humo de cigarrillos, los que producen distintos tipos de radicales libres en nuestro organismo. Igualmente ciertos alimentos de nuestra dieta contribuyen a un aumento de RL, como son el consumo de aceites vegetales hidrogenados tales como la margarina y el consumo de ácidos grasos trans como los de las grasas de la carne y de la leche²⁰.

Un exceso de RL rompe el equilibrio produciendo el llamado estrés oxidativo. De los inorgánicos los más importantes son el oxígeno molecular O₂, el radical-anión superóxido (O₂⁻), el radical hidroxilo (HO⁻) y su precursor inmediato el peróxido de hidrógeno (H₂O₂). De los secundarios u orgánicos, el radical peroxilo (ROO⁻), el hidroperóxido orgánico (ROOH) y los lípidos peroxidados¹⁷.

Para combatir y neutralizar estos RL existen una serie de sistemas de defensa, que se dividen en dos grandes grupos: en primer lugar los sistemas enzimáticos antioxidantes capaces de metabolizar los RL generados en los procesos redox celulares. Estos son la catalasa de los peroxisomas, la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa¹⁷.

Y en segundo lugar, los no enzimáticos o exógenos (provenientes de la dieta), entre los que nos encontramos la vitamina C o ácido ascórbico y la vitamina E o alfa tocoferol son los principales^{17, 19, 20} que actúan neutralizando el oxígeno singulete y capturando radicales libres hidroxilos¹⁹.

Las funciones de los sistemas enzimáticos que están presentes en el organismo de los seres vivos protegiéndole contra la formación de nuevos RL son las siguientes²¹:

-Superóxido dimutasa (SOD) cataliza la dismutación del anión superóxido, originando peróxido de hidrógeno.

-Catalasa (CAT) es una enzima tetramérica que cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno en agua. Está presente en la mayoría de las células eucariotas, localizándose a nivel de los peroxisomas.

-Por último, está glutatión peroxidasa (GPX) que también contribuye a la eliminación del peróxido de hidrógeno pero, a diferencia de la CAT, que usa el peróxido de hidrógeno como dador de electrones, utiliza el glutatión reducido.

Por otro lado, todas las células están rodeadas por una membrana que las separa del medio extracelular. La estructura básica de todas las membranas biológicas es la bicapa lipídica, la que funciona como una barrera de permeabilidad selectiva (Goodam, 1998). Éstas son ricas en ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) y por lo tanto vulnerables al ataque de radicales libres que traen como consecuencia la peroxidación lipídica. Esta es generalmente inducida por un radical hidroxilo que sustrae un hidrógeno a la cadena lateral de un ácido graso formando un radical carbonado, lo que genera una cadena de reacciones oxidativas²⁰.

Existen numerosas patologías que han sido asociadas a un desbalance entre oxidantes y antioxidantes. Este daño a las biomoléculas que determinan los RL se haya implicado en la génesis o exacerbación de numerosos procesos¹⁹.

-Aparato cardiovascular: arterosclerosis, infarto del miocardio, cirugía cardíaca, diabetes, cardiopatía alcohólica.

-Sistema neurológico: enfermedad de Parkinson, Alzheimer, neuropatía alcohólica, hiperoxia, isquemia o infarto cerebral, traumatismos craneales.

-Aparato ocular: cataratas, daño degenerativo de la retina, fibroplasia retrolental.

-Aparato respiratorio: estrés respiratorio (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), tabaquismo, cáncer de pulmón, enfisema.

-SOMA: artritis reumatoide.

-Riñón: síndrome autoinmune, nefrotoxicidad por metales.

Estas alteraciones fisiológicas derivadas del estrés oxidativo, pueden prevenirse con mecanismos de defensa antioxidantes, comentados anteriormente, tanto de naturaleza enzimática como no enzimática, y que están presentes tanto en el propio organismo como en la dieta ingerida.

Este apartado tiene especial importancia a la hora de explicar el mecanismo de acción del ozono en el organismo y su papel en el estrés oxidativo, estimulando los sistemas enzimáticos antioxidantes protectores contra la acción de las especies reactivas o metabolitos del oxígeno.

4.3 Capítulo 3: Intoxicación monóxido de carbono

El monóxido de carbono es un químico producido a partir de la combustión incompleta de gas natural u otros productos que contengan carbono⁴ es decir, una combustión de material orgánico o inorgánico que contiene átomos de carbono y que se quema en unas condiciones de relativa falta de oxígeno, dando lugar a la formación de CO en vez de dióxido de carbono (CO₂). Este fenómeno se observa en los motores de explosión de los vehículos y en los aparatos de calefacción y calderas de agua caliente instaladas en las viviendas. El humo de los incendios es rico en CO, pero también en otros gases como el cianuro, que son tan o más peligrosos como el primero.²²

El CO es un gas tóxico, inodoro e incoloro, más liviano que el aire y no irritante⁴⁰. Dado que su inhalación no es perceptible algunos autores lo denominan “el enemigo oculto” o “asesino invernal imperceptible”^{6, 11}.

La toxicidad del CO depende, esencialmente, de la capacidad que tiene esta molécula para unirse a los grupos hemo que contienen algunas proteínas. Su interacción con dos de ellas reviste esencial importancia desde el punto de vista fisiopatológico^{2, 11}.

Los principales mecanismos fisiopatológicos de la intoxicación por CO son la hipoxia tisular y el daño celular directo mediante:

-Formación de carboxihemoglobina (la afinidad del CO por la hemoglobina es de 200-240 veces mayor que para el oxígeno, desplazando a éste y originando hipoxia hística)^{5, 39, 41}. Además de esta mayor afinidad, el CO también produce un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación del oxígeno con la Hb, con lo que el poco oxígeno que la Hb transporta tiene una cesión más dificultosa al llegar a los tejidos².

-Unión a otras proteínas (como la mioglobina muscular y la cardíaca alterando la función muscular, por tanto, la disfunción del miocardio hipóxico origina mala perfusión).

-Y daño celular directo⁵: el factor capital para explicar las muertes por CO y las secuelas neurológicas características de esta intoxicación es su capacidad inhibitoria, profunda y sostenida del complejo IV, de la cadena de transporte electrónico mitocondrial y, por tanto, su repercusión negativa sobre el metabolismo aerobio de las mitocondrias, especialmente en los órganos y tejidos más dependientes del oxígeno, como el sistema nervioso central¹¹.

Esta alteración mitocondrial ya había sido sospechada por Haldane a comienzos de este siglo²³ y fue en 1939 cuando se comprobó por primera vez *in vitro* la unión del CO al citocromo a_3 de la citocromo-c-oxidasa, que es el último complejo (C-IV) de la cadena de transporte electrónico mitocondrial²⁴. Sin embargo, no fue hasta el año 1990 cuando pudo constatar *in vivo* en modelos animales esta unión del CO a la citocromo-c-oxidasa mitocondrial²⁵.

Esta disfunción mitocondrial también tiene lugar en el ser humano²⁶. Así, en tres personas intoxicadas de forma aguda por CO, pudieron objetivar una acusada inhibición (del 76%) de la actividad de la citocromo-c-oxidasa de linfocitos de sangre periférica, y que dicha enzima tardó 12 días en recuperar sus valores basales de actividad, a pesar de que con OHB (Oxígeno Hiperbárico) la concentración de carboxihemoglobina se normalizó en pocas horas. A la vez, es de destacar la persistencia de algunos síntomas, especialmente neuromusculares (cefalea, náuseas, debilidad), durante todo este período de tiempo. Además, en un estudio posterior también han podido constatar cómo aumenta la peroxidación lipídica de las membranas de dichos linfocitos²⁷, hecho que sugiere que la intoxicación aguda por CO puede alterar el equilibrio fisiológico que existe entre estrés oxidativo y defensas antioxidantes en favor del primero. En este sentido, la alteración de la cadena respiratoria mitocondrial tendría un papel clave en este desequilibrio, al favorecer la formación de radicales libres²⁸.

La sintomatología de la intoxicación por CO es muy variada, poco específica y afecta a diversos sistemas, de ahí la dificultad en el diagnóstico. Los órganos que necesitan una alta concentración de oxígeno, como el cerebro (órgano más sensible a la inhalación por CO) y el corazón, pierden funcionalidad fácilmente por esta intoxicación. Los síntomas neurológicos más frecuentes son: cefalea, mareo, debilidad, ataxia, irritabilidad, somnolencia y, en los casos graves, convulsiones y coma. No hay que olvidar el síndrome neurológico tardío, en el que los pacientes tras recuperarse de una intoxicación grave, al cabo de semanas o meses presentan de nuevo síntomas neurológicos³⁹. Respecto al sistema cardiovascular, la sintomatología más frecuente es la disnea, el corazón se afecta rápidamente y se producen arritmias y alteraciones isquémicas. En el aparato digestivo se producen frecuentemente náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. En el sistema muscular, debilidad y dolor muscular consecuencia de la rabiomólisis producida por el CO⁵.

Por lo tanto, los órganos con la demanda más alta de oxígeno son los más susceptibles a las lesiones, y el cerebro y los efectos cardíacos dominan las características clínicas agudas y también de evaluación del riesgo de los efectos tardíos o permanentes⁴⁰.

La sintomatología variará dependiendo de las características de la exposición (concentración del CO en el ambiente y tiempo de exposición al gas) y de la persona afectada, evolucionando de una sintomatología leve con cefalea, náuseas, vómitos y sensación de mareo, a la que se añaden, cuando aumenta la exposición al tóxico, somnolencia, irritabilidad, acúfenos, a formas graves donde se pueden producir síncope, convulsiones, hipotensión, coma y muerte^{5, 11}.

El tratamiento principal de la intoxicación por monóxido de carbono es la administración de oxígeno en condiciones normobáricas o hiperbáricas según el caso. El oxígeno desplaza el CO de la COHb, que acelera la eliminación y disminuye su llegada a la célula desde el torrente sanguíneo. Así mismo, potencia la disociación del CO con proteínas extravasculares (Hb, mioglobina, citocromos) y disminuye la producción de radicales libres. Dado que el oxígeno en condiciones normobáricas no tiene efectos secundarios, se debe administrar ante cualquier diagnóstico de sospecha, sin esperar la confirmación analítica.

Con respecto a la aplicación de oxígeno normobárico, éste se debe administrar cuanto antes, en las concentraciones más altas posibles (100%), de forma continua y con mascarilla reservorio. En casos graves, se debe utilizar la cámara hiperbárica. Hay que pensar que la vida media de la COHb es de 4 a 6 h con O₂ al 21%, disminuye a 60-90 min con O₂ al 100% y con O₂ hiperbárico a 2-3 atmósferas la vida media de la COHb es de 23 min⁵.

La semivida de eliminación de la COHb es mucho menor que la eliminación intracelular del tóxico y la neutralización del daño oxidativo causado.

El uso de la cámara hiperbárica es controvertido debido a la falta de evidencias suficientes de eficacia sobre la cámara hiperbárica pudiendo empeorar las secuelas del síndrome neurológico tardío (Chiew A.L, Buckley N.A, 2014)³⁹

La HBO también podría aumentar factible el estrés oxidativo durante la recuperación y es sustancialmente más caro que el oxígeno normobárico. Además la utilización de esta terapia puede ser complicada por barotrauma, convulsiones, edema pulmonar, y la claustrofobia³⁹

Igualmente, se ha investigado sobre el uso de ciertos medicamentos como tratamiento para disminuir las secuelas del síndrome neurológico tardío. Entre ellos se encuentran la N-Acetilcisteína antioxidante que restaura los niveles intracelulares de glutatión y la capacidad de las células para resistir los mecanismos de especies reactivas del oxígeno. Así como los esteroides anti-inflamatorios y inmuno-supresoras tales como dexametasona o metilprednisolona que podría ser utilizado para las inflamaciones severas en el envenenamiento por CO^{39, 40}.

Por lo tanto, actualmente se sugiere una serie de tratamientos en combinación para conseguir una buena recuperación de pacientes intoxicados por monóxido de carbono. La cámara hiperbárica se ha convertido en polémica para que sólo sea aceptado como tratamiento óptimo estándar en la ICO además del gran coste que supone la utilización de este tratamiento.

4.4 Capítulo 4: El ozono, mecanismo de acción en el organismo.

El aire es una mezcla gaseosa compuesta por un 78% de nitrógeno, un 21% de oxígeno y 1% de diferentes compuestos (tales como argón, dióxido de carbono y ozono)²⁹. El ozono es el gas más importante de la estratosfera, alcanzando su máxima concentración (por encima de los 1000 ug/m³) a una altura de 20-30 km. Es un gas de naturaleza inestable, color azul cielo, 1,6 veces más denso y 10 veces más soluble en agua que el oxígeno y es el tercer oxidante más potente después del flúor y el perisulfato¹².

El ozono se produce por tres fuentes fundamentales de energía: Electrolisis química, descargas eléctricas y radiaciones de luz UV. Debido a la inestabilidad de este gas, no puede ni envasarse ni almacenarse, por tanto, debe usarse de inmediato pues tiene una semivida de 40 min a 20°C¹².

La palabra ozono deriva del vocablo griego “ozein” que significa tener olor¹⁰. Es típico su olor fosforado característico en el aire después de una tormenta eléctrica intensa o a la orilla del mar en el atardecer de un día soleado y caluroso de verano. Su denominación es *peróxido de oxígeno* y su símbolo químico es “O₃”. El O₃ siempre se obtiene a partir del oxígeno molecular (O₂), el cual por acción de fuerzas electromagnéticas producidas natural o artificialmente es literalmente dividido en dos oxígenos atómicos (O₁), los cuales son forzados por estas mismas fuerzas a unirse a otras moléculas de O₂ quedando conformadas así las moléculas de O₃. El O₃ es una forma alotrópica del O₂, inestable en condiciones habituales y que rápida y nuevamente se convierte en oxígeno molecular: “O₃ = O₂+O₁”³⁰.

Entre los efectos biológicos del ozono destaca su capacidad antioxidante.

El ozono reacciona inmediatamente cuando se disuelve en el agua biológico (suero fisiológico, plasma, linfa y orina), actuando el oxígeno atómico como radical muy reactivo. Inmediatamente, debido a su alta reactividad, el ozono reacciona con compuestos tales como antioxidantes, carbohidratos, proteínas, y ácidos grasos poliinsaturados (PUFA preferiblemente), ácido ascórbico y compuestos úricos. En estas reacciones, los peróxidos orgánicos, peróxido de hidrógeno (H₂O₂), ozono y aldehídos se generan, que en cantidades adecuadas y controladas ejercen diferentes acciones biológicas que dan al ozono un conjunto de propiedades terapéuticas³¹. Esto quiere decir, que el ozono disuelto en el agua plasmática actúa como un pro-fármaco, generando mensajeros químicos capaces de acelerar la transferencia de electrones y el metabolismo en general³².

Durante los últimos quince años, mediante el uso de generados modernos de ozono médico, se ha estudiado con precisión las reacciones del ozono con la sangre humana y esto ha aclarado que la toxicidad del ozono depende de su dosis³². Más concretamente, en 1998 aparecieron los primeros generadores fotómetros de ozono capaces de medir con precisión la concentración de ozono, y además se aclaró cómo funciona el ozono cuando se mezcla la sangre ex vivo, debido a que existía una falta de conocimiento respecto a las reacciones bioquímicas del ozono con la sangre³³.

El ozono es uno de los gases más controversiales porque es útil en la estratosfera para bloquear las radiaciones UV pero tóxico en la troposfera durante la inhalación de aire crónica. Esto es debido porque en los seres humanos la gran extensión de la superficie alveolar (alrededor de 70 m²) está protegida sólo por un escaso volumen (aproximadamente 25 mL) de líquido que, al tener un contenido de antioxidantes pequeño, no puede saciar la actividad fuerte oxidante del ozono de la guarnición³⁵.

Lo contrario es para la sangre, porque el plasma y las células de la sangre tienen una notable cantidad de antioxidantes³⁴.

Existen diferentes revisiones que demuestran un análisis comparativo del ozono entre los pulmones y la sangre y esto aclaró la posibilidad de utilizar el ozono como agente terapéutico, teniendo siempre en cuenta la dosis utilizada³⁴.

Las numerosas investigaciones sobre las propiedades del ozono muestran su capacidad de reaccionar con la mayoría de sustancias orgánicas e inorgánicas hasta su oxidación completa, así como se estableció la influencia de este gas sobre las sustancias que poseen enlaces dobles y triples, entre las que se relacionan las proteínas, los aminoácidos y los ácidos grasos insaturados, formando parte de la composición de los complejos lipoproteicos del plasma y de las capas dobles de las membranas celulares¹².

Debido a la potente capacidad antioxidante de la sangre por sus antioxidantes hidrofílicos, lipofílicos y enzimas celulares, algunas de las dosis de ozono disueltas en el agua del plasma son neutralizadas instantáneamente por antioxidantes libres (principalmente ácido úrico, ácido ascórbico, glutatión reducido-AGG, cisteína y albúmina), mientras que el ozono restante reacciona con ácidos grasos poliinsaturados³⁴.

Así, la energía potencial del ozono se transfiere finalmente en dos mensajeros fundamentales que son H_2O_2 como una especie de oxígeno reactiva (ERO) y LOP (producto de la lipoperoxidación)³⁵. Por lo tanto el ozono actúa como un profármaco porque durante estas reacciones rápidas el ozono desaparece pero genera dos mensajeros cruciales³³.

Debido a la reactividad del ozono, estas reacciones bioquímicas ocurren en pocos segundos y de hecho, dentro de los cinco minutos en los que se mezcla un promedio de 200 ml de sangre humana *ex vivo* en un frasco estéril con el volumen correspondiente de 200 ml de la mezcla de gases ($O_2 + O_3$), el ozono está totalmente agotado mientras que aproximadamente el 95% de oxígeno, disuelto en el agua del plasma, satura totalmente la hemoglobina (Bocci V, Traglabi V, Zanardi I, 2011).

La oxigenación de la sangre se eleva aproximadamente hasta 400 mm Hg, lo cual es útil en la botella, pero tiene sólo una poca relevancia práctica porque la oxigenada-ozonizada se infunde por vía venosa en el donante durante los próximos 20 minutos y se diluye abundantemente con la sangre venosa. Por lo tanto, el ozono representa el fármaco médico, mientras que el oxígeno puro es sólo necesario para la generación de ozono (Bocci V, Traglabi V, Zanardi I, 2011)^{33, 34}.

La "ventana terapéutica" ha sido cuidadosamente determinada y oscila entre 10 y 80 $\mu g/ml$ (0.21-1.68 $\mu mol/ml$) ozono por mililitro de sangre. Esto asegura un estrés oxidativo pequeño y preciso capaces de provocar la eficacia médica, pero ninguna toxicidad³³.

El concepto de umbral es fisiológicamente importante y significa que una dosis de ozono por debajo de 10 $\mu g/ml$ de gas por mililitro de sangre, en la mayoría de los casos, es biológicamente ineficaz porque la dosis de ozono es totalmente neutralizada por los antioxidantes del plasma. En otras palabras, el concepto de un umbral ayuda a entender que una dosis muy baja de ozono puede ser ineficaz mientras que una dosis mayor que la terapéutica puede ser tóxico (Bocci V, Sagai M, 2011)³³.

El comportamiento y farmacodinamia de H_2O_2 han sido comprobada: la formación inicial de un degradado entre plasma y agua intracelular permite su entrada en los eritrocitos, linfocitos y plaquetas, pero su concentración se mantiene alrededor de unos micromoles porque se reduce rápidamente a H_2O por libre GSH, catalasa y GSH-Px. Su vida media es de menos de 60 segundos y sin embargo su intracelular concentración es fundamental, con el fin de activar algunas vías bioquímicas (formación de GSSG con la consiguiente activación del ciclo pentosa en el glóbulo rojo y la activación de una quinasa de tirosina en linfocitos), debe alcanzar un umbral crítico, sin embargo, no es citotóxico (Bocci V, Sagai M, 2011)³³. Es decir, el peróxido de hidrogeno actúa como una molécula señalizadora en el medio intracelular, un mensajero que el ozono ha dosis terapéuticas ha disparado¹².

La generación de estos productos secundarios, los cuales ejercen diversas acciones biológicas en el organismo, le confieren al ozono diferentes propiedades terapéuticas, tales como: germicida, modulador del estrés oxidativo y del sistema inmunológico, además de su acción mejorando el flujo sanguíneo¹². El ozono incrementa la presión parcial de oxígeno en sangre, en el tejido, sobre el metabolismo aeróbico, mejora la respiración celular ya que actúa estimulando la actividad de enzimas como la de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa^{12, 32}.

Además se reconoce que un estrés oxidativo moderado y controlado induce defensa enzimática antioxidante por lo que se ha señalado al precondicionamiento oxidativo como un mecanismo que pudiera explicar las acciones farmacológicas del ozono en las enfermedades mediadas por las especies reactivas del oxígeno³⁵, como ocurre en una persona intoxicada por monóxido de carbono.

Igualmente el efecto del ozono sobre el metabolismo del oxígeno, tiene especial importancia en este trabajo.

El ozono provoca un aumento en la tasa de glucólisis de glóbulos rojos. Esto conduce a la estimulación de 2,3-difosfoglicerato que conduce a un aumento en la cantidad de oxígeno liberado a los tejidos. Además, el ozono activa el ciclo de Krebs mediante la mejora de carboxilación oxidativa de piruvato, estimulando la producción de ATP. La curva de disociación de HbO₂ se desplaza hacia la derecha debido al efecto Bohr, es decir, una reducción de pH pequeño y un ligero aumento de 2,3 DPG. También provoca una reducción significativa de NADH y ayuda a oxidar citocromo C. Hay una estimulación de la producción de enzimas que actúan como captadores de radicales libres y protectores de pared celular: glutatión peroxidasa, catalasa y superóxido dismutasa³⁶.

Las principales aplicaciones médicas del ozono, según las especialidades, son: dermatología, medicina interna, nefrología/diálisis, neurología, odontiatría, reumatología ortopedia, angiología, ginecología e inmunología¹².

4.5 Capítulo 5: Tratamiento de Urgencia con O₃ en intoxicado con Monóxido de Carbono.

El monóxido de carbono se produce por la combustión incompleta de materiales carbonados que tras su absorción pulmonar se une rápidamente a la hemoglobina, teniendo la molécula de CO una mayor afinidad por la hemoglobina que la que tiene el oxígeno^{4, 5}.

Hoy en día, el tratamiento de urgencia es la administración de oxígeno a alto flujo, el cual desplaza el monóxido de carbono de la hemoglobina, acelerando su eliminación y disminuyendo su llegada a la célula desde el torrente sanguíneo^{2, 5}.

Debido a las propiedades que le confieren a la molécula de ozono en una amplia gama de utilidades terapéuticas, su utilización como tratamiento en un paciente intoxicado por monóxido de carbono obtendría buenos resultados.

Para poder explicar esto, se ha realizado una amplia búsqueda bibliográfica en busca de algún estudio que aborde este tema.

A día de hoy, no existe un estudio en el que se haya comprobado la eficacia del ozono como tratamiento para un intoxicado con monóxido de carbono. Actualmente los estudios se basan en la utilización de oxígeno a alto flujo, utilización de la cámara hiperbárica y la combinación de ciertos medicamentos disminuyendo la aparición de secuelas.

Por otra parte, se ha llevado a cabo una amplia búsqueda bibliográfica sobre la función del ozono en el organismo, así como las características principales de esta molécula.

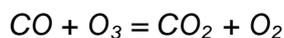
Los artículos consultados, relacionado a su vez, con la fisiología celular y molecular, explicaría la acción de la administración del ozono en un paciente intoxicado por monóxido de carbono, teniendo en cuenta las limitaciones de este estudio.

Según los estudios encontrados que explican la acción del ozono en el organismo, un aspecto importante es que el ozono entre sus funciones destaca la de restaurar y mejorar las funciones defensivas naturales de las células contra los oxidantes y los radicales, mediante la estimulación de los sistemas enzimáticos protectores básicos, tales como Glutatión peroxidasa, Glutatión Catalasa y Superóxido dismutasa³⁷.

Además otra de las acciones de la ozonoterapia es mejorar la metabolización del oxígeno provocando cambios en las propiedades reológicas de la sangre, un incremento de la velocidad de la glicólisis, una activación de la cadena respiratoria mitocondrial y por lo tanto se produce un aumento de 2-3 DGP y por consiguiente más ATP. Así, la curva sigmoidea se desplaza hacia la derecha debido al efecto Bohr, hecho que sería de especial importancia ya que el CO produce un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación del oxígeno con la hemoglobina^{12, 32, 36}.

Igualmente, la aplicación controlada del ozono médico mejora la maquinaria antioxidante celular y por lo tanto actúa como un verdadero “basurero celular”³⁷, limpiando radicales libres, lo cual es otro aspecto a tener en cuenta en un intoxicado por monóxido de carbono que produce la formación de radicales libres y un posterior daño en nuestras células.

El ozono es una molécula muy reactiva. En los capítulos anteriores se ha explicado como la introducción de ozono en el organismo reacciona con la mayoría de sustancias orgánicas e inorgánicas hasta su oxidación completa. Además destaca su influencia sobre las sustancias con enlaces dobles y triples entre las que se encuentran las proteínas, los aminoácidos y los ácidos grasos insaturados¹². Esta capacidad de reacción tendrá influencia sobre la molécula de CO teniendo en cuenta la siguiente reacción:



La introducción de O₃ en el organismo en un paciente intoxicado por monóxido de carbono produciría una reacción directa sobre la molécula de CO por la que tendrá afinidad y por lo tanto ese oxígeno atómico derivado de la molécula de O₃ tiene un papel muy importante para transformar la molécula de CO en CO₂ y su eliminación a través de los pulmones.

Figura 1

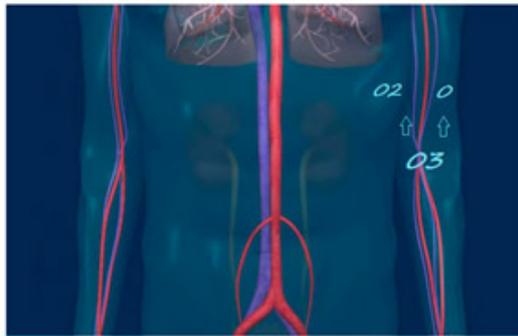
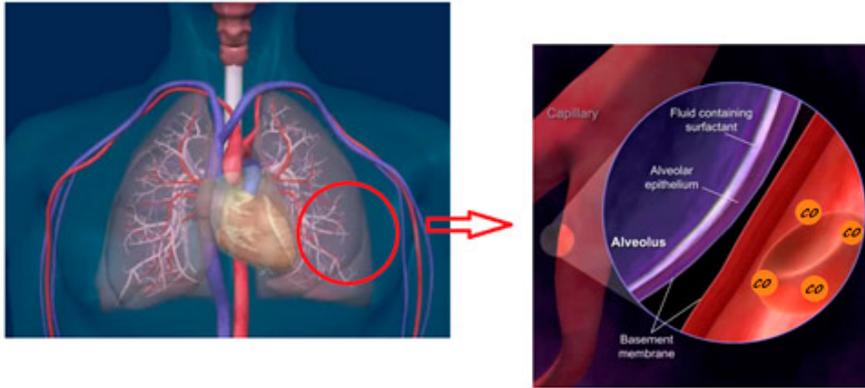
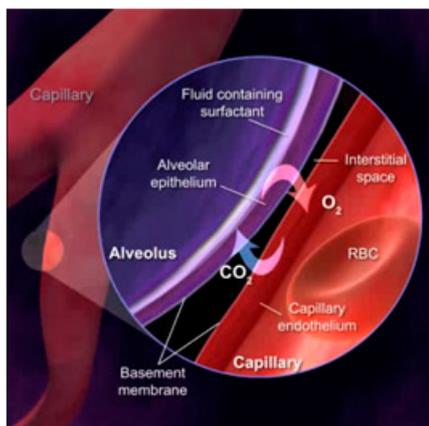
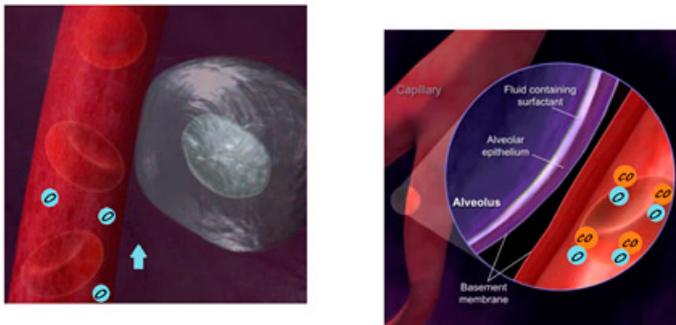


Figura 2



Esta explicación está solamente basada en las propiedades del ozono y su acción en el organismo de las investigaciones realizadas a lo largo de los años, por lo que sería necesario llevar a cabo un estudio en un laboratorio para demostrar si se produciría esta reacción explicada.

El tratamiento del O₃ proporcionaría un posible tratamiento en la intoxicación por monóxido de carbono utilizando la auto hemoterapia mayor como vía de administración. Esta vía consiste en la canalización de una vía venosa y la consecuente extracción de unos 200 ml de sangre en un recipiente estéril para su posterior introducción en el organismo. Su acción sería la transformación del CO que está fijado en la hemoglobina en CO₂ para su eliminación del organismo. Además con un tratamiento continuado posterior de esta terapia se evitaría las secuelas del síndrome neurológico tardío que constituyen un grave problema en aquellas personas que han sufrido esta intoxicación. La utilización de la ozonoterapia proporciona una regulación del estrés oxidativo y su efecto sobre el metabolismo del oxígeno, consiguiendo la supervivencia de nuestras células.

5. DISCUSION

A través de la bibliografía consultada y expuesta en el presente trabajo, se puede explicar la importancia que tiene el tratamiento con ozono en un intoxicado por CO. Esto ofrece muchas ventajas, que como se ha comentado antes, es de bajo coste debido a que la producción de ozono es muy sencilla, además de disponer generadores de ozono a través de los cuales se controla la dosis terapéutica. Esto unido a sus acciones beneficiosas en el organismo lo convierten en un posible tratamiento en un ICO, además de la utilización continuada de esta terapia, mejorando el metabolismo celular, limpiando los radicales libres y asegurando la supervivencia de las células previniendo la aparición de futuras alteraciones en nuestro organismo.

Según las explicaciones presentadas a lo largo del estudio, el ozono tendría fijación por la molécula de CO que se encuentra unida a la hemoglobina, para disociarla y que sea eliminado a través de los pulmones. Como se ha comentado al principio del estudio, existen limitaciones, debido a que el estudio está basado en la bibliografía consultada y tendría que confirmarse a través de un laboratorio.

Independientemente de la limitación expuesta, en el caso de que se confirmase este estudio, la ozonoterapia se convertiría en un tratamiento óptimo debido a su acción directa sobre la molécula de CO seguido de un tratamiento posterior continuado con ozono para restaurar el organismo e ir limpiando los radicales libres generados por la intoxicación, recuperando aquellas células dañadas y evitando el llamado "síndrome neurológico tardío".

Además la ozonoterapia proporcionaría a largo plazo la estabilización de nuestro organismo, mediante la estimulación de la producción de energía a nivel celular, manteniendo un ambiente oxigenado y estimulando el metabolismo y el mecanismo antioxidante de la célula.

En comparación con el tratamiento utilizado en la actualidad, la administración de oxígeno a alto flujo proporciona la mejoría de un ICO desplazando el CO de la COHb, que acelera su eliminación y disminuye su llegada a la célula desde el torrente sanguíneo. Sin embargo, tras una semana de la intoxicación no previene la aparición de los efectos adversos, acudiendo el paciente de nuevo al hospital para ser atendido por los mareos, cefaleas, y otros síntomas que presenta derivados de esa intoxicación, quedando esos radicales en nuestro organismo y a lo largo del tiempo pudiendo aparecer enfermedades. Esto podrían evitarse si se aplicase la utilización de otras medidas alternativas (como es la ozonoterapia) siendo una técnica sencilla, barata y con resultados beneficiosos que en nuestro estudio favorecería la recuperación del paciente a corto y largo plazo. Además el tratamiento utilizado en la actualidad constituye un alto coste para tratar a las personas que han sufrido una ICO.

Sin embargo, hoy en día, existen barreras para poder introducir la ozonoterapia debido a la competencia con la industria farmacéutica ya que disminuiría la venta de fármacos debido al fuerte poder que tiene el ozono en el organismo obteniendo excelentes resultados que se están demostrando a través de las investigaciones realizadas por diferentes profesionales que utilizan esta terapia.

El propósito con este proyecto es abrir una puerta de investigación para confirmar la utilización de ozono en un ICO y convertirse en un tratamiento eficaz y de bajo costo.

Hoy en día, esta terapia es cada vez más utilizada en diferentes países del mundo. No obstante, hay muchos profesionales que desconocen esta terapia por falta de conocimiento, además del antiguo concepto de que el ozono es tóxico. Está claro que el ozono a altas dosis es tóxico y particularmente la vía inhalatoria es muy dañina. Los efectos a bajas dosis han sido estudiados y presentados en publicaciones científicas. Con el continuo esfuerzo de muchos profesionales de la salud que utilizan la ozonoterapia, esperamos que la introducción de esta terapia sea aceptada en la medicina ortodoxa en un futuro próximo.

6. CONCLUSIONES

6.1 El O₃ es uno de los descubrimientos más notables durante los últimos años en el campo de la medicina como agente terapéutico, con alto grado de eficacia, bajo costo y muy práctico.

6.2 Es uno de los gases más controversiales porque es útil en la estratosfera para bloquear las radiaciones UV pero tóxico en la troposfera durante la inhalación de aire crónica.

6.3 Las numerosas investigaciones sobre las propiedades y los mecanismos de acción del ozono, han aclarado su utilidad como agente terapéutico, siempre teniendo en cuenta la dosis utilizada.

6.4 La formación de productos secundarios derivados del ozono, le confieren al ozono diferentes propiedades terapéuticas como germicida, moduladoras del estrés oxidativo y del sistema inmunológico, además de su acción mejorando el flujo sanguíneo.

6.5 El estrés oxidativo moderado y controlado induce defensa enzimática antioxidante, lo que explica las acciones del ozono en las enfermedades mediadas por las especies reactivas de oxígeno, como en un ICO.

6.6 El ozono al reaccionar con el plasma, hace que parte de las dosis de ozono sea neutralizada debido a la capacidad antioxidante de la sangre, mientras que el ozono restante reaccionará con ácidos grasos poliinsaturados, así como reacción con la molécula de CO para formar CO₂ y su eliminación al exterior a través de los pulmones.

6.7 Su aplicación ante un paciente intoxicado por CO proporcionaría un tratamiento a corto y largo plazo previniendo el síndrome neurológico tardío.

6.8 Actualmente el tratamiento ante un ICO consiste en la administración de oxígeno a alto flujo consiguiendo una mejoría a corto plazo produciendo la aparición de síntomas en las próximas semanas.

6.9 La utilización de la cámara hiperbárica sigue estando en polémica por el coste económico y la dificultad para su uso.

6.10 La ozonoterapia es un tratamiento rápido, sencillo y de bajo coste como tratamiento ante un paciente intoxicado por Monóxido de Carbono.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fonfría D, Negrillo M, Padilla S, Colominas G (2011). Tratamiento de urgencias en un intoxicado por monóxido de carbono en el medio laboral (a propósito de un caso). *Revista Científica de la Sociedad Española de Enfermería de Urgencias y Emergencias (SEEUE)* Vol 21, pp. 8.
2. Oliu G, Nogué S, Miró O (2010). Intoxicación por monóxido de carbono: claves fisiopatológicas para un buen tratamiento. *Emergencias*. Vol.22, pp. 451-59.
3. Periódico de la Comunidad Valenciana. El SAMU atiende a 658 personas intoxicadas por monóxido de carbono Febrero 2013.
Disponible en:
http://www.elperiodic.com/noticias/219661_samu-atiende-personas-intoxicaciones-monoxido-carbono.html
4. Biblioteca Nacional de Medicina. Intoxicación con Monóxido de Carbono. Disponible en:<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002804.htm>
5. Chayán Zas, M L (2009). Intoxicación por Monóxido de Carbono. *Prehospital Emergency Care*. Vol.2, N°3, pp. 239-40.
6. Vomero, A et al (2009). Intoxicación por monóxido de carbono: Análisis de tres casos clínicos. *Arch. Pediatr. Urug*. Vol.80, n°3, pp.203-08.
7. Santiago I (2003). Intoxicación por gases. *ANALES Sis San Navarra*. Vol. 26, pp.173-80.
8. Tellez J, Rodriguez A and Fajardo, A (2006). Contaminación por monóxido de carbono: un problema de salud ambiental. *Rev. salud pública*. Vol. 8, pp.108-17.
9. Intoxicaciones por monóxido de carbono. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses.
Disponible en:
https://www.administraciondejusticia.gob.es/paj/publico/ciudadano/informacion_institucional/organismos/instituto_nacional_de_toxicologia_y_ciencias_forenses/servicios/info_toxicologica/intoxicaciones_frecuentes/monoxido_carbono/
10. Arencibia R, Leyva Rodríguez Y, Collymore Rodríguez A y Araújo Ruiz J (2006). Producción científica sobre aplicaciones terapéuticas del ozono en el Web of Science. *ACIMED*. Vol. 14, n°1.
Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/aci/vol14_1_06/aci07106.htm
11. Nogué S, Dueñas A (2005). Monóxido de carbono: un homicida invisible y silencioso. *Medicina Clínica*. Vol.124, n°8, pp.300-301.
12. Scwhartz A. y Martínez-Sánchez G (2012). La ozonoterapia y su fundamentación científica. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 2, n°1, pp. 163-98.
13. Declaración de Madrid sobre Ozonoterapia. Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia (AEPROMO). 2ª Edición. Acceso Online.
Disponible en:
<http://aepromo.org/producto/declaracion-de-madrid-sobre-ozonoterapia-version-electronica/#>
14. Pocock G, Richards C (2005). *Fisiología Humana: la base de la medicina*. 2ª Edición. Masson.
15. Recio M.N (2012). *Bioquímica en Ciencias de la Salud*. Ediciones DAE "Difusión Avances de Enfermería" (Grupo Paradigma).
16. Curtis H (2006). *Invitación a la biología*. 6ª Edición. Médica panamericana.
17. Elejalde, J.I (2001). Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *ANALES de Medicina Interna*. Vol 18, n°6, pp.326-35.
18. Céspedes E, Rodríguez K, LLópez N, Cruz, N (2000). Un acercamiento a la teoría de los radicales libres y el estrés oxidativo en el envejecimiento. *Revista Cubana*. Vol.9, n°3, pp. 186-90.

19. Rodríguez J.M, Rogelio J, Trujillo Y (2001). Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Revista Cubana de Medicina Militar*. Vol.30, nº1.
20. Avello M, Suwalsky M (2006). Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Atenea* 494, pp.161-72.
21. Montero M (1996). Los radicales libres y las defensas antioxidantes. *ANALES de la facultad de Medicina*. Vol. 56, nº4.
22. Mir E, Azón E, Hernández J (2010). Intoxicación por monóxido de carbono. *Revista Científica de la Sociedad Española de Enfermería de Urgencias y Emergencias*. Nº4, pp.8.
23. Haldane J.B (1927). Carbon Monoxide as a Tissue Poison. *Biochem J*. Vol. 21, nº5, pp. 1068-1075.
24. Keilin D, Hartree EF (1939). Cytochrome and cytochrome c oxidase. *Proc R Soc Lond B biol Sci*. Vol.127, nº127, pp. 167-91.
25. Brown SD, Piantadosi CA (1990). In vivo binding of carbon monoxide to cytochrome c oxidase in rat brain. *Appl Physiol*. Vol. 68, pp. 604-10.
26. Miró O, Casademont J, Barrientos A, Urbano- Márquez A, Cardellach F (1998). Mitochondrial cytochrome c oxidase inhibition during acute carbón monoxide poisoning. *Pharmacol Toxicol*. Vol. 82, nº4, pp. 199-202.
27. Miró O, Alonso JR, Casademont J, Jarreta D, Urbano-Márquez A, Cardellach F (1999). Oxidative damage on lymphocyte membranes is increased in patients suffering from acute carbon monoxide poisoning. *Toxicol Lett*. Vol.110, nº3, pp.219-23.
28. Miró, Òscar; Cardellach, Francesc; Alonso, Josep R; Casademont, Jordi (2000). Acerca de la fisiopatología de la intoxicación aguda por monóxido de carbono. *Med Clin*. Vol.114, nº17, pp. 678.
29. Callderón D et al (2000). El ozono como molécula reactiva. Concepto actual. *Perinatol Reprod Hum*. Vol.14, pp.115-23.
30. Gladys C (2012). La ozonoterapia, nuevo elemento terapéutico en Dermatología. *Tendencias en Medicina*. Vol.40, nº1, pp. 101-06.
31. AEPRIMO. Efectos biológicos del ozono. Disponible en: <http://aepromo.org/el-ozono-medico/>
32. Bocci VA, Zanardi I, Travagli V (2011). Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *J Transl Med*. Vol. 9, pp.66.
33. Sagai M, Bocci V (2011). Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res*. Vol.1, pp.29.
34. Bocci V, Zanardi I, Travagli V (2011). Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Med Gas Res*. Vol.1, nº1, pp.6.
35. Calunga J L, Paz Y, Menéndez S, Martínez A, Hernández A (2011). La ozonoterapia en pacientes con enfisema pulmonar. *Rev Med Chile*. Vol.139, pp. 439-447.
36. Elvis A.M, Ekta J.S (2011). Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med*. 2011. Vol.2, nº1, pp. 66–70.
37. Hidalgo F.J (2009). Oxígeno-ozonoterapia: una realidad médica. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. Vol.16, nº3, pp. 190-91.
38. Dueñas-Laita, A. et al (2010). Bases del manejo clínico de la intoxicación por humo de incendios. *Medicina Intensiva*. 2010. Vol.34, nº9, pp. 609-19.
39. Chiew A.L, Buckley N.A (2014). Carbon monoxide poisoning in the 21st century. *Critical Care* Nº18, pp. 221.
40. Oh. S, Choi SC (2015). Acute carbon monoxide poisoning and delayed neurological sequelae: a potential neuroprotection bundle therapy. *Neural Regeneration Research*. Vol.10, nº1, pp. 36-8.
41. Wu P.E, Juurlink D.N (2014). Carbon monoxide poisoning. *CMAJ*. Vol.186, nº8, pp.611.
42. Schwartz A (2014). El camino recorrido. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol.4, nº1, pp.1-4.
43. Martínez-Sánchez G (2014). Los retos de la ozono terapia y el acceso a las fuentes de información. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol.1, nº1, pp. 83-85.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer el esfuerzo a la persona que me sumergió en el mundo de la ozonoterapia, transmitiéndome sus conocimientos y animándome con el proyecto. Gracias a su esfuerzo y entusiasmo, he aprendido mucho acerca de este campo para poder llevar a cabo este proyecto. Por todo ello le doy gracias al Dr. Gabriel Ruiz García, Licenciado en Medicina y Cirugía

Y por último, no podría finalizar mis agradecimientos sin citar a mi familia: a mis hermanas por animarme y apoyarme durante todo este tiempo y a mis padres que con su esfuerzo y dedicación durante todo este tiempo han hecho posible mi acceso a los estudios universitarios y el acceso a un Máster, ya que sin ellos no hubiese conseguido lo que soy hoy.

ACRÓNIMOS

ICO: Intoxicación por Monóxido de Carbono

CO: Monóxido de Carbono

CO₂: Dióxido de Carbono

O₂: Oxígeno

Hb: Hemoglobina.

COHb: Carboxihemoglobina.

HbO₂: Oxihemoglobina

OHB: Oxígeno hiperbárico.

RL: Radicales Libres

ERO: Especies Reactivas de Oxígeno

O₃: Ozono

PUFA: Polyunsaturated fatty acid

H₂O₂: Peróxido de Hidrógeno

2-3 DPG: 2,3-difosfoglicerato

ATP: Adenosin Trifosfato

ADP: Adenosin Difosfato

NADH: Nicotinamida Adenina Dinucleótido

FADH: Dinucleótido de Flavina-Adenina

CAT: Catalasa

GPX: Glucatió n Peroxidasa

SOD: Superóxido dimutasa

ANEXOS: FIGURAS

-Figura 1: Imagen procedente del libro "Estructura y función del cuerpo Humano". G.P Thibodeau ; K.T Patton. Elviesier, España, S.A; 2008. Imagen modificada con el Programa Paint.

-Figura 2: Imagen procedente del libro "Estructura y función del cuerpo Humano". G.P Thibodeau; K.T Patton. Elviesier, España, S.A; 2008. Imagen modificada con el Programa Paint.