

artículo original

Ozonoterapia en la Insuficiencia Cardíaca Crónica Ozonotherapy in chronic heart failure

Dra. Vivian Borroto Rodríguez

Instituto de Neurología y Neurocirugía, La Habana, Cuba

Dr. Luis Reinaldo Suárez Fleitas

Hospital General Clínico Quirúrgico, Hermanos Ameijeiras, Centro Habana, Cuba

M.D Velio Bocci

Departamento de Fisiología, Universidad de Siena, Italia

Prof. Luisa B. Lima Hernández

Policlínico Universitario, Rampa, Vedado, Cuba

Lic. Roosevelt Cámara Peña

Centro Nacional de Rehabilitación, Hospital "Julio Díaz", Fontanar, Cuba

Lic. Sandra Lima González

Escuela Latinoamericana de Medicina; Playa. Cuba

Palabras clave

*insuficiencia
cardíaca crónica,
ozonoterapia,
calidad de vida.*

Resumen

Introducción: La insuficiencia cardíaca representa el estado terminal de la cardiopatía isquémica, valvular, hipertensiva y de otras enfermedades cardíacas, habiéndose convertido en un problema asistencial de primera magnitud en los países desarrollados, haciendo de este síndrome una de las epidemias cardiovasculares del siglo XXI, ya que a pesar de todos los avances científicos los tratamientos actuales no son suficientes para el control y prevención de esta enfermedad. **Objetivo:** Determinar el efecto de la ozonoterapia en la insuficiencia cardíaca crónica. **Método:** se realizó un estudio en un total de 30 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica izquierda con trastorno sistólico ventricular grado II y III según la definición de la Asociación del Corazón de Nueva York, que acudieron a la consulta de la sección de insuficiencia cardíaca del Departamento de Trasplante del Corazón y Servicio de Cirugía Cardiovascular en el Hospital Hermanos Ameijeiras, en Ciudad de la Habana, Cuba, en el periodo comprendido desde enero de 2010 hasta diciembre de 2012, la muestra se dividió en dos grupos de 15 pacientes cada uno, un grupo estudio que fue tratado con 32 aplicaciones de autohemoterapia mayor con ozono, dos veces a la semana, como coadyuvante de la terapia convencional y un grupo control en el que solo se usó el tratamiento convencional. Los parámetros evaluados fueron, Calidad de Vida por EUROQOL-5 D, la Clase Funcional de la NYHA, Consumo de oxígeno por prueba ergométrica y la Fracción de Eyección calculado por ecocardiografía. Las evaluaciones se realizaron antes y después de los tratamientos.

Resultados: Los resultados fueron comparados mediante el test de Fisher con el método estadístico Fisher's Exact Test for Count Data y por cálculos de los intervalos de confianza para proporciones, comprobándose que el grupo tratado con ozono tuvo una respuesta mejor que el grupo control en todos los parámetros evaluados y no se presentaron eventos adversos durante los tratamientos.

Conclusiones: La autohemoterapia mayor con ozono resultó útil, beneficiosa y segura como coadyuvante en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica izquierda con trastorno sistólico ventricular grado II y III según la definición de la Asociación del Corazón de Nueva York

Keywords

Chronic heart failure

Ozone therapy,

Life Quality.

Abstract

Introduction: Coronary heart failure represents the end stage of ischemic, valvular or hypertensive heart disease, having become a first-rate care problem in developed countries, making this syndrome one of cardiovascular epidemics of the century, as despite of all scientific treatments are not sufficient for the control and prevention of this disease. **Objective:** To determine the effect of the ozone therapy in the chronic heart failure. **Method:** a study was carried out in a total of 30 patients with left chronic deficiency of the heart with dysfunction systolic ventricular degree II and III according to the definition of the Association of the Heart of New York that went to the consultation of the section of heart deficiency of the department of Transplant of the Heart and Service of cardiovascular surgery in the Hospital Hermanos Ameijeiras, in City of the Havana, Cuba, in the period from January of 2010 until December of 2012; the sample was divided in two groups of 15 patients each one, a group study that was treated with 32 applications of autohaemotherapy with ozone, twice a week, as helping of the conventional pharmacological therapy and a control group only with conventional pharmacological therapy. The evaluated parameters were Quality of Life for EUROQOL-5 D, the Functional Class of the NYHA and Oxygen Consumption by ergometric test, and the Ejection Fraction calculated by echocardiography. The evaluations were made before and after the treatments. **Results:** The obtained results were compared by means of the test of Fisher with the statistical method Fisher's Exact Test for Count it Dates and for calculations of the intervals of trust for proportions being proven that the group tried with ozone had an answer significantly better than the group control in all the evaluated parameters; adverse events were not presented during the treatments. **Conclusions:** the autohaemotherapy with ozone was useful, beneficial and sure as helping in the control of left chronic deficiency of the heart with dysfunction systolic ventricular degree II and III according to the definition of the Association of the Heart of New York

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Borroto, Vivian. (2016). Ozonoterapia en la Insuficiencia Cardíaca Crónica. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 6, nº 1, pp 9-26

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es una afección compleja caracterizada por la incapacidad del corazón para responder con un gasto cardiaco acorde a la demanda metabólica del resto de los tejidos. Esta enfermedad representa el estado terminal de las cardiopatía isquémica, valvular e hipertensiva¹ fundamentalmente, habiéndose convertido en un problema asistencial de primera magnitud en los países desarrollados, haciendo de este síndrome una de las epidemias cardiovasculares del siglo XXI².

A pesar de los numerosos avances en el manejo de este síndrome, los pacientes siguen sufriendo el impacto negativo en su pronóstico y su calidad de vida³.

La prevalencia actual de IC descrita en la población general en los países desarrollados es de un 1%, con un 2% adicional de pacientes con síntomas y signos de IC tras una exploración exhaustiva (un 3% en total)^{4,5}. En la población añosa la prevalencia de IC es más elevada⁶.

Según los datos del estudio de Framingham⁷ la incidencia aumenta con la edad y se comporta de forma parecida a la prevalencia. En el estudio Rotterdam⁸ la incidencia global anual era de 14,4 por mil personas, fue más elevada en hombres que en mujeres, así como con la mayor edad. La incidencia de IC fue más elevada en hombres que en mujeres en todas las edades.

El pronóstico general de la IC es malo. La media de supervivencia en el estudio Rotterdam⁸ fue de 2,1 años, sin diferencias en la supervivencia acumulada entre ambos sexos. En otro estudio, se constató que en los pacientes de 67 a 74 años la media de supervivencia variaba entre 2,3 y 3,6 años, en los 75 a 84 años entre 1,7 y 2,6 años, mientras que en mayores de 84 años se situaba entre 1,1 y 1,6 años.

En un amplio estudio realizado en la comunidad durante 3 décadas se ha evidenciado que la principal causa de muerte son las enfermedades cardiovasculares⁹. En los pacientes con función sistólica deprimida la causa principal de defunción fue cardiovascular (76% en hombres y 70% en mujeres), en pacientes con función sistólica conservada predominaron las de origen no cardiovascular (61% en hombres y 51% en mujeres).

En EE.UU. los costes totales estimados (directos e indirectos) por IC en 2006 fueron de 29,6 billones de dólares¹⁰, aumentando en 2009 a 37,2 billones¹¹. El costo del tratamiento aumenta conforme progresa la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y la severidad de la enfermedad¹². En pacientes con una clase funcional IV de la escala New York Heart Association (NYHA) los costos sanitarios son entre 8 y 30 veces más elevados que en pacientes con clase II de la NYHA¹³.

Durante los últimos 24 años, los mecanismos de acción de ozono en sangre humana se han clarificado¹⁴, Se plantea que sus propiedades terapéuticas son: mejorar el metabolismo del oxígeno, modular el estrés oxidativo biológico, modular el sistema inmunológico, intervenir en la síntesis y/o liberación de autacoides (sustancias endógenas con diversas acciones fisiológicas y farmacológicas), regular el metabolismo, además de ejercer un gran efecto germicida¹⁵.

En estudios preliminares realizados en pacientes tratados con ozono con diversas patologías (asma, retinosis pigmentaria, atrofia del nervio óptico, glaucoma, demencia senil) se encontró un aumento en la relación prostaciclina/tromboxano una vez concluido el tratamiento, lo cual pudo haber influido en la mejoría clínica por vasodilatación obtenida mediante esta terapéutica¹⁶.

En otro estudio se evaluaron los efectos hemodinámicos y microcirculatorios de la ozonoterapia en pacientes con enfermedad isquémica del corazón, y se obtuvo como resultado un aumento de 10,4% de la función contráctil del miocardio usando como indicador la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así como un aumento de la capacidad física de trabajo según datos de la ergometría, siendo el crecimiento del volumen de trabajo realizado de un 31,6% entre los hombres y de un 38,7% entre las mujeres, después del tratamiento con ozonoterapia.¹⁷

En un modelo de corazón de rata aislado, se pudo observar que el tratamiento con ozono permite una mejor recuperación durante la reperfusión que en los controles¹⁸. Se ha podido observar que la terapia de ozono produjo un efecto cardioprotector en corazones de ratas diabéticas sometidos a lesión por isquemia reperfusión, se constató la reducción en TNF-alfa, lo que puede representar un mecanismo para tal protección, disminuyendo la adherencia leucocito-endotelial¹⁹.

Un trabajo reciente²⁰ reporta que la ozonoterapia resultó útil como coadyuvante en el control de la cardiopatía isquémica. Ha sido demostrado no solo la utilidad de este procedimiento para el tratamiento de diversas enfermedades sino también su adecuado margen de seguridad y la frecuencia muy baja de reacciones adversas en los pacientes tratados con sangre ozonizada por vía endovenosa, observándose que la incidencia encontrada ha sido de solo 0,000 7% una de las más bajas en medicina. En general es una terapia muy segura si se realiza correctamente y a la dosis recomendada.²¹

De todo lo anterior se deriva que a pesar de todos los avances científicos los tratamientos actuales no son suficientes para el control de la insuficiencia cardiaca crónica, por lo que es importante buscar nuevas estrategias terapéuticas y trabajar en la prevención de esta enfermedad, sobre todo en los primeros estadios para evitar que ésta avance y que las personas que la padecen puedan tener una mejor calidad de vida. Por su parte los efectos biológicos del ozono, que han sido demostrados en múltiples investigaciones, pueden tener un efecto beneficioso como coadyuvante en el tratamiento de la IC, favoreciendo a los pacientes que la presentan.

Consideraciones éticas generales de la investigación:

El estudio fue revisado y aprobado por un Comité de ética, cumplió con lo establecido en la Declaración de Helsinki, última versión correspondiente a la Asamblea General de Edimburgo, Escocia, de Octubre del 2000. Para realizar el estudio se les pidió a los pacientes el consentimiento informado por escrito y oral por parte del investigador según establecen las Normas de Buenas Prácticas Clínicas, después de haber sido informados sobre lo que se le realizaría durante la investigación, se garantizó no divulgar los datos personales de los pacientes al informar o publicar los resultados de esta.

El personal médico que participó en el estudio tiene experiencia clínica en el manejo de la ozonoterapia y fue entrenado en el manejo y evaluación de los pacientes y la aplicación del tratamiento. La información relacionada con la identidad de los sujetos del estudio fue tratada confidencialmente, empleándose códigos para identificarlos, esta fue manejada sólo por el personal especializado que participó en la investigación.

Materiales y Métodos

El Universo de estudio estuvo constituido por 30 pacientes con diagnóstico clínico y ecocardiográfico de Insuficiencia Cardíaca Crónica, con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo grado II y III según la clasificación de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) por sus siglas en Inglés, que acudieron a la consulta de la sección de insuficiencia cardíaca del departamento de Trasplante del Corazón y Servicio de Cirugía Cardiovascular en el Hospital Hermanos Ameijeiras, en la Habana, Cuba, en el periodo comprendido desde septiembre de 2011 hasta septiembre del 2012.

No se incluyó la Categoría I por ser pacientes que no tienen manifestaciones clínicas y se excluyó la Categoría IV por la menor posibilidad de obtener una mejoría clínica en los mismos, dado lo avanzado de la enfermedad y también porque estos pacientes tienen grandes limitaciones de salud, lo que no les permitió trasladarse con facilidad y sin riesgos al lugar de tratamiento.

La muestra se dividió en dos grupos de 15 pacientes:

Grupo control, que recibieron el tratamiento específico establecido para la insuficiencia cardíaca, que incluyó medicamentos, orientaciones generales y educativas. Los medicamentos utilizados fueron Enalapril, Furosemida, Digoxina, Sinvastatina, Espironolactona, Carvedilol y Aspirina.

Grupo de estudio, a los que se les hicieron 32 aplicaciones de autohemoterapia mayor con ozono, dos veces a la semana, como coadyuvante de la terapia farmacológica convencional, se comenzó con una concentración de ozono de 25 µg/mL y un total de 1250 µg la cual se fue escalando 5 µg/mL de concentración cada dos aplicaciones en las primeras tres semanas hasta llegar a 40µg/mL y 4000 µg a partir de la séptima sesión hasta la treinta y dos.

Tabla 1: Dosificación de ozono utilizada

Número de aplicaciones	Volumen Total gas	Concentración de ozono	Dosis Total de ozono
2 (primera semana)	50 mL	25µg/mL	1250 µg
2 (segunda semana)	50 mL	30 µg/mL	1500 µg
2 (tercera semana)	50 mL	35 µg/mL	1750 µg
26 (4ta a 11na semana)	100 ml	40 µg/mL	4000 µg

Se utilizaron 500 sets para la Autohemoterapia mayor, de acuerdo con las pautas de la Sociedad Alemana para el Uso de Ozono en Prevención y Terapia"

El ozono medicinal se obtuvo de un equipo Ozomed 400 (CNIC, La Habana, Cuba). a partir de oxígeno médico.

Los Criterios de inclusión fueron: pacientes entre 40 y 75 años de edad con diagnóstico de ICC con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo grado II y III de la NYHA, que aceptaron voluntariamente participar en el estudio.

Los Criterios de Exclusión fueron: pacientes que no deseen participar en el estudio o que presentaran alguna de las siguientes afecciones: hepatopatía, etilismo crónico activo, enfermedad debilitante asociada, favismo, trastornos de la coagulación, anemia moderada o severa.

Los Criterios de Salida fueron: salida voluntaria del estudio, ausencia a más de dos sesiones consecutivas de tratamiento, irregularidad en el tratamiento, pacientes que no acudieron a la evaluación final, o recibieron otros medicamentos no incluidos en el estudio durante el tratamiento y seguimiento.

Los parámetros evaluados fueron Calidad de Vida mediante el EUROQOL-5D, Clase Funcional de la NYHA y Consumo de O₂ mediante la Prueba Ergométrica y por último la Fracción de Eyección calculada por Ecocardiografía. Esta evaluación se realizó antes de recibir el tratamiento y durante las primeras dos semanas del quinto mes, calificando el resultado en mejor, igual o peor.

La clasificación funcional de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) define lo siguiente:

Clase I: No presencia de síntomas clínicos

Clase II: Limitación ligera de actividad física. Brevedad apacible de respiración y/o angina, disnea, fatiga presentes a esfuerzos moderados como caminar 100 o 200 metros.

Clase III: Marcada limitación de la actividad física. Dificultad para realizar esfuerzos ligeros y cotidianos como bañarse.

Clase IV: Disnea, fatiga y/o angina de pecho en reposo.

Criterios de evaluación clínica según NYHA

Se considera

- Mejor: Cambio a un nivel inferior
- Igual: Se mantiene en el mismo nivel
- Peor: Cambio a un nivel superior

Consumo de oxígeno

Cambio de más de 3 unidades.

- Mejor: 3 o más valores por encima
- Igual: el mismo valor \pm 2
- Peor: 3 o más valores por debajo

Correspondencia de la NYHA con los valores de consumo de oxígeno (ml/kg/min)

- Clase I por encima de 20
- Clase II de 15 a 20
- Clase III de 10 a 15
- Clase IV por debajo de 10

Criterios para fracción de eyección

- Mejor: aumenta más de un 5% del valor inicial
- Igual: cuando esta 5% \pm del valor inicial
- Peor: cuando es por debajo de un 5% del valor inicial

Criterios para EUROQOL-5D

- Mejor: cuando disminuye el valor respecto al valor inicial
- Igual: cuando se mantiene en el valor inicial.
- Peor: Cuando aumenta el valor respecto al valor inicial

La magnitud de mejoría se obtiene de la diferencia, mientras más vaya hacia abajo más mejora, o sea un número menor es mejor.

Caracterización de la muestra

La selección de los pacientes para su inclusión en cada grupo fue realizada al azar, se encontró que todos los pacientes tratados fueron del sexo masculino con una edad mínima de 53 años y una máxima de 75 años con un promedio de 65.47

La distribución de la muestra según la causa de la insuficiencia cardíaca fue: 46,6 % de miocardiopatía dilatada, 46,6% cardiopatía isquémica y 6,7% cardiopatía hipertensiva para el grupo de estudio y 53,3 % de miocardiopatía dilatada, 40% cardiopatía isquémica y 6,7% cardiopatía hipertensiva para el grupo control.

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos fueron comparados mediante el test de Fisher con el método estadístico *Fisher's Exact Test for Count Data* y por cálculos de los intervalos de confianza para proporciones.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En todos los parámetros evaluados se obtuvo una mejoría en el grupo tratado con ozono sobre el grupo control, considerando como buenos los resultados de parámetros que se mantuvieron iguales y los que mejoraron y malo los que empeoraron. En las tablas 3 y 4 se dan los valores de antes y después del tratamiento por cada paciente de ambos grupos en todos los parámetros evaluados.

El concepto de Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) tiene un componente de subjetividad muy importante. El estado de salud autopercebido es uno de los componentes de la CVRS que puede ser valorado mediante el cuestionario EuroQol-5D (EQ-5D), y así se ha utilizado en estudio de poblaciones con patologías médicas tan variadas como el cáncer de mama²², diabetes²³, bronquitis crónica²⁴, insuficiencia cardíaca²⁵ o cardiopatía isquémica²⁶

El EQ-5D²⁷ también es una escala de CVRS validada para su uso general, diseñada por el grupo EuroQol, pertenece al grupo de escalas basadas en medidas de utilidad provenientes de la aplicación de la teoría económica a la evaluación de los resultados en salud. Una descripción completa está accesible en <http://www.euroqol.org>.

Para analizar la evolución de los pacientes durante el transcurso de este estudio se evaluó la calidad de vida aplicando el test EUROQOL-5D, La escala consta de cinco apartados que motivan su nombre y una escala analógica visual de tipo global. Los cinco apartados valoran la motilidad, la actividad cotidiana, la necesidad de cuidados, el dolor y la ansiedad. Cada apartado se puede valorar en tres grados de libertad, uno como completa normalidad, otro como completa alteración y un tercero intermedio.

Este test contempla 3 niveles para cada dimensión y cada dimensión tiene 3 niveles, generando un total de 243 estados de salud teóricamente posibles. Los 3 niveles reflejan grados crecientes de gravedad, es decir, ningún problema (nivel 1), algunos o moderados problemas (nivel 2), y muchos problemas (nivel 3). De esta forma, cada estado de salud queda definido por un número de 5 dígitos. Por ejemplo, el estado 11111 indica que la persona no tiene problemas en ninguna de las 5 dimensiones.²⁷

El test estadístico utilizado para evaluar este parámetro fue la Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, constatándose diferencia significativa ($p \leq 0,05$) entre la evaluación de la calidad de vida antes y después del tratamiento para los pacientes tratados con ozono ($p = 0,003$). En el grupo control se observó lo contrario, es decir, no hay diferencia significativa en los pacientes antes y después del tratamiento sin Ozono ($P = 0,607$)

De lo anterior se puede inferir que la aplicación del ozono resultó beneficiosa para incrementar la calidad de vida de estos pacientes, mejorando la motilidad, la actividad cotidiana, la necesidad de cuidados, el dolor y la ansiedad.

Al analizar los resultados según la clasificación funcional de los pacientes con IC considerando el nivel de esfuerzo físico requerido para la aparición de los síntomas descritos, establecidos por la Asociación del corazón de Nueva York NYHA, que permite comparar grupos de pacientes, así como a un mismo paciente a lo largo del tiempo, en la evaluación realizada se pudo observar que en el grupo de los pacientes que se trataron con Ozono, de los sujetos que estaban evaluados inicialmente con II, 5 de ellos pasaron a evaluación I y 7 se quedaron con evaluación II y de los evaluados inicialmente con III, todos pasaron a evaluación II.

Por otro lado, en el grupo control de los pacientes con tratamiento convencional sin ozono, de los pacientes que estaban evaluados inicialmente con II, 2 de ellos pasaron a evaluación I, 5 de ellos se quedaron con evaluación II y 4 pasaron a evaluación III, por otra parte de los evaluados inicialmente con III, 1 se quedó con evaluación III y el otro pasó a evaluación II. En el grupo tratado con ozono se perdió uno por muerte después de una infección respiratoria de

H1N1, en el grupo control hubo dos pérdidas por fallecimiento por descompensación cardiovascular.

En el análisis realizado aplicando la Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon se comprobó que hay diferencias significativas ($P= 0,008$) en la clasificación funcional según NYHA para los pacientes antes de comenzar el tratamiento y después del tratamiento con ozono, con una probabilidad de error de 0,05, sin embargo, la probabilidad para el grupo de pacientes del grupo control no muestra diferencia significativa en cuanto a la clasificación funcional de los pacientes antes y después del tratamiento ($P=0,705$)

Por tanto con la aplicación de la ozonoterapia se aprecia un efecto beneficioso en la evolución de estos pacientes en cuanto a la clase funcional según la definición de la Asociación del Corazón de Nueva York.

Otro parámetro evaluado fue el Consumo de O_2 mediante la Prueba Ergométrica. Para su evaluación se aplicaron intervalos de confianza para las medias de los diferentes grupos antes y después del tratamiento. En los pacientes que fueron tratados con ozono, podemos afirmar que existe diferencia significativa ($p= 0,000$) en cuanto al consumo de oxígeno antes y después del tratamiento, siendo 5% superior después del tratamiento, no así en los pacientes del grupo control en los que no hubo aumento significativo ($P= 0,728$)

Como resultado de investigaciones realizadas se ha establecido que el uso de ozono refuerza el consumo de glucosa por los tejidos y órganos, disminuye el contenido de metabolitos parcialmente oxidados en el plasma, disminuye la frecuencia de la respiración, aumenta el volumen y el consumo de la respiración²⁸.

Se conoce que se produce un reforzamiento de las reacciones aeróbicas en el proceso de administración del ozono.²⁹ En primer lugar, se ha mostrado la activación de las enzimas de la vía hexosa-monofosfato y del ciclo de Krebs, la beta oxidación de los ácidos grasos, así como el aumento de los niveles de ATP.^{30, 31}

En la activación del acoplamiento de los procesos respiratorios con la fosforilación oxidativa se muestra el aumento de la actividad de la adenosina trifosfatasa protonada (ATPasa H) en las mitocondrias del miocardio. En experimentos realizados sobre el modelo de muerte clínica de ratas, durante la corrección de trastornos por hipoxia del metabolismo con la utilización del ozono se detectó un aumento significativo de la actividad de esta enzima en comparación con la hipoxia.³²

Ante la activación del intercambio de glucosa en los eritrocitos por la acción del ozono, se refuerza la formación del 2,3 difosfoglicerato, cuyo aumento desplaza la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha, y posibilita una mejor entrega de oxígeno a los tejidos. Los eritrocitos son uno de los principales objetos de la interacción del ozono con la sangre.³³

Esto puede estar relacionado con que la membrana de los eritrocitos contiene gran cantidad de fosfolípidos con cadenas de ácidos grasos poliinsaturados los cuales por la acción del ozono con los dobles enlaces de los ácidos grasos, se transformen de compuestos de cadena larga en compuestos de cadenas cortas. Como resultado la membrana de los eritrocitos se vuelve más elástica lo que posibilita el aumento de la plasticidad y la movilidad de los eritrocitos y conduce al mejoramiento de las características reológicas de la sangre y la microcirculación.³⁴

Bajo la acción del sistema del glutatión ocurre la activación de la glicolisis, que conduce al aumento del contenido de 2-3 difosfoglicerato y de los iones hidrógeno, lo que constituye el mecanismo fundamental de la acción terapéutica del ozono, ya que como resultado se debilita el enlace hemoglobina-oxígeno, lo que facilita el desprendimiento de oxígeno a los tejidos circundantes.^{32, 35,36,}

El efecto antihipóxico del ozono mediante la corrección de los cambios en los procesos de transporte y en la utilización del oxígeno en los tejidos también ha sido demostrado³⁷⁻³⁹ en estudios de la cinética del metabolismo del oxígeno por el método de polarografía transcutánea en pacientes con enfermedad isquémica crónica.

La Fracción de Eyección del ventrículo izquierdo fue calculada por Ecocardiografía, considerándose mejor cuando la fracción aumenta más de un 5% del valor inicial, igual cuando está $5\% \pm$ del valor inicial y peor cuando es por debajo de un 5% del valor inicial. Al aplicar la Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon obtuvimos diferencia significativa ($p = 0,001$) para los pacientes antes de comenzar el tratamiento con los pacientes después del tratamiento con ozono, con una probabilidad de error de 0,05 (o del 5 por ciento); sin embargo no hay diferencia significativa ($p = 0,698$) en cuanto a la Fracción de Eyección del ventrículo izquierdo de los pacientes antes y después del tratamiento en el grupo control con tratamiento convencional sin ozono.

Este aumento en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo puede explicarse por los efectos que tiene el ozono sobre la contractilidad del corazón reportados en la literatura⁴⁰, lo que podría interpretarse como un efecto inotrópico positivo, quizás como resultado de una mejoría en el metabolismo del músculo cardíaco y un potencial efecto cardioprotector del

ozono médico, demostrado en modelos de isquemia y daño por reperfusión, en corazón aislado extraído de animales normales⁴¹, así como en estudios realizados en corazón de animales con diabetes experimental por streptozotocina⁴². Se ha informado que aumenta la función contráctil del corazón debido a que, por un lado, mejora el metabolismo del músculo cardíaco, y por otro, aumenta la serotonina circulante, a lo que se une un mayor aporte de ácidos grasos. También se ha observado que su aplicación en pacientes con fibrilación auricular y refractarios al tratamiento farmacológico convencional mejora la probabilidad de restauración del ritmo sinusal⁴³.

La energía del fosfato de creatina y la del ATP se emplean en el trabajo de los canales de calcio y de potasio-sodio, que transportan los iones en contra del gradiente de concentración y abastecen los procesos de acoplamiento y contracción de las miofibrillas, así como en los procesos de síntesis que ocurren en el núcleo del cardiomiocito⁴⁴.

Tanto en estudios clínicos como preclínicos se ha demostrado que en el corazón insuficiente existen alteraciones en el manejo de los sustratos metabólicos, la producción de ATP y el ciclo de la creatina.⁴⁵ Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen concentraciones reducidas de fosfocreatina, lo que genera un estado de depleción energética que se correlaciona con la progresión clínica de la enfermedad. Estos hallazgos han motivado estudiar el metabolismo energético del corazón como un nuevo blanco terapéutico⁴⁶.

El ozono participa en profundos procesos de intercambio, en particular influye en los procesos de oxidación-reducción que tienen lugar en la cadena respiratoria de las mitocondrias.⁴⁷ La formación del ATP (fosforilación oxidativa) transcurre en las mitocondrias. De las mitocondrias el ATP pasa al citoplasma y se transforma en fosfato de creatina, el cual se transporta hacia los sustratos que requieren energía. Allí con ayuda del oxígeno pasa de nuevo a ATP. Por consiguiente la acumulación y la velocidad del gasto de energía dependen directamente de la velocidad de resíntesis del ATP, que a su vez está condicionada por el grado de ingreso de oxígeno.

CONCLUSIONES

La ozonoterapia aplicada con el protocolo utilizado resultó útil como coadyuvante en el control de la insuficiencia cardíaca crónica izquierda con trastorno sistólico ventricular grado II y III según la definición de la Asociación del Corazón de Nueva York.

No se reportaron eventos adversos con el uso de la ozonoterapia.

RECOMENDACIONES

Se recomienda la autohemoterapia mayor con ozono como coadyuvante del tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica izquierda con trastorno sistólico ventricular grado II y III según la definición de la Asociación del Corazón de Nueva York. A su vez se considera interesante seguir la evolución futura de los pacientes que participaron en este estudio, tratando de volverles a aplicar ozonoterapia luego de 4 meses de terminado este estudio.

También es importante realizar un estudio semejante al realizado en este trabajo con una muestra mayor y con más tiempo de seguimiento.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Renate Viebhan por aportar los sets para autohemoterapia usados en esta investigación.

Al personal de la Sección de insuficiencia cardíaca del Departamento de Trasplante del Corazón y Servicio de Cirugía Cardiovascular en el Hospital Hermanos Ameijeiras por su colaboración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramani GV, Uber PA, Mehra MR. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:180–95..
2. Roger VL. The heart failure epidemic. *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7:1807-30.
3. S.J. Pocock et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *European Heart Journal* (2013) 34, 1404–1413
4. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
5. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al: European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-2414
6. Judgutt BI. Aging and heart failure: changing demographics and implications for therapy in the elderly. *Heart Fail Rev.* 2010;15(5):401-5.
7. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy DJ. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(Suppl A):6-13.
8. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004;25:1614-9.
9. Croft JB, Giles WH, Pollard RA Keenan NL, Casper ML, Anda RF. Heart failure survival among older adults in the United States: a poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population. *Arch Intern Med.* 1999;159:505-10.
10. Lee DS, Gona P, Albano I, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D, et al. Impact of age at death, time period, and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2011;4:36-43.
11. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics-2006 update. *Circulation.* 2006;113(6):e85-151.
12. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update. *Circulation.* 2009;119:e21-181.
13. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJV. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:283-91.
14. V. Travagli, I. Zanardi, P. Bernini, S. Nepi, L. Tenori, V. Bocci. Effects of ozone blood treatment on the metabolite profile of human blood. *International Journal of Toxicology* **2010**, 29: 165-174.
15. Sagai and Bocci: Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Medical*
16. Menéndez S, González R, Ledea OE, Hernández F, León OS, Díaz M. Ozono. Aspectos básicos y aplicaciones clínicas. La Habana, Cuba: Editorial CENIC; 2008:10-320.
17. Re L, Mawsouf MN, Menéndez S, León OS, Sánchez GM y Hernández F. Ozone Therapy: Clinical and Basic Evidences of its Therapeutic Potential. *Arch Med Res* 2008;39:17-26.
18. Sicheva E.I. Aspectos hemodinámicos y microcirculatorios de la ozonoterapia en pacientes con enfermedad isquémica del corazón. // *El ozono en la Biología y la Medicina.* N. Nóvgorod.-2003.-p.62.-63.
19. Barackat SAE, Saleh NKM, Thabet SS, Salej HA, Fayez MA. Effect of medical ozone therapy on diabetes-induced cardiac dysfunction. *JASMR* 2008; 3: 167-175.
20. Borroto V, Lima LB, Lima S, Marín M, Castellanos JC, Cambara R. Prevención del ictus con la aplicación de ozonoterapia. *Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación.* 2013; 5(1)
21. Jacobs MT .Untersuchung uber Zwischenfalle und typische Komplikationen in der Ozon – Sauerstoff – therapie. *OzoNachrichten* 1982;1:5-7

22. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res.*2007;16(6):1073-81.
23. Mata Cases M, Roset Gamisans M, Badia Llach X, Antoñanzas Villar F, Ragel Alcázar J. Impacto de la diabetes mellitus tipo 2 en la calidad de vida de los pacientes tratados en consultas de atención primaria en España. *Aten Primaria* 2003;31(8):493–9.
24. Rutten-van Mölken MP, Oostenbrink JB, Tashkin DP, Burkhart D, Monz BU. Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQol five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages? *Chest* 2006;130(4):1117-28.
25. De Rivas B, Permanyer-Miralda G, Brotons C, Aznar J, Sobreviela E. Health-related of life in unselected outpatients with heart failure across Spain in two different health care levels. Magnitude and determinants of impairment: The INCA study. *Qual Life Res* 2008;
26. Kiessling A, Henriksson P. Time trends of chest pain symptoms and health related quality of life in coronary artery disease. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:13.
27. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *Med Clin (Barc)* 1999; 112 (Supl 1): 79-85.
28. Viebhahn-Hänsler R. The use of ozone in Medicine .5th English edition. Germany: ODREI Publishers, 2007:148-155.
29. V. Bocci, C. Aldinucci. Biochemical modifications induced in human blood by oxygenation-ozonation. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 2006, 20: 133-138.
30. Madej P, Plewka A, Madej JA. , Nowak M, Plewka D, Franik G and Golka D. (2007) Ozone therapy in an Induced Septic Shock. I. Effect of Ozonotherapy on Rat Organs in Evaluation of Free Radical Reactions and Selected Enzymatic Systems. *Inflammation*: 30 (1-2):52-58.
31. Alekseeva L.N., Rodnikova A.A., Zaitsev V.Ya., Sinegub G.A. Influencia del ozono en algunos sistemas bioquímicos del organismo de ratones.El ozono en Biología y Medicina: Resúmenes de la 1era conferencia de toda Rusia.- N. Nóvgorod- 1992.- p.19-20
32. Kontorschikova K.N. Oxidación peroxídica de lípidos en la corrección de estados hipóxicos por factores fisicoquímicos. Resumen de la Tesis de Doctor en Ciencias Biológicas.- San Petersburgo.-1992. 30 p.
33. V. Travagli, I. Zanardi, P. Bernini, S. Nepi, L. Tenori, V. Bocci. Effects of ozone blood treatment on the metabolite profile of human blood. *International Journal of Toxicology* 2010, 29: 165-174.
34. Peretiagin S.P. Mecanismos de la acción curativa del ozono en la hipoxia. // El ozono en Biología y Medicina. N. Nóvgorod.1992. p. 4-5.
35. Boiarinov G.A. Influencia de los antioxidantes en la reversibilidad de los cambios patológicos en la pérdida de sangre.// Resumen de la tesis de Doctor en Ciencias Médicas.- Kazán.-1987
36. Peretiagin S.P. Fundamentación fisiopatológica de la ozonoterapia del periodo posterior a la hemorragia. Resumen de la tesis de Doctor en Ciencias Médicas.- Kazán.- 1991.
37. Shadia AE Barakat , Nermine KM Saleh , Sahar S Thabet , Hanan A Saleh, Mohamed A Fayed: Effect of medical ozone therapy on diabetes induced cardiac dysfunction; *JASMR*, 3 (2):167-175 (2008)
38. León OS, Ajamieh HH, Berlanga J, Menéndez S, Viebahn R, Re Lamberto, Carmona AM. Ozone oxidative preconditioning is mediated by A₁ Adenosine receptors in a rat model of liver ischemia/reperfusion. *Transplant International*, 21:39-48, 2008.
39. V. Bocci, I. Zanardi, V. Travagli. Ozone as a potential therapeutic for cardiovascular disorders. *Current Opinion in Investigational Drugs*, submitted **2010**.
40. Masik AA, Kamisheva EP, Peretiagin SP, Kuliakova EP. Experiencias en la aplicación de la ozonoterapia en el tratamiento de la enfermedad isquémica del corazón. // Ozono y métodos de terapia eferente en medicina. Resúmenes de la 3ra Conferencia científico-práctica de toda Rusia.- N. Nóvgorod.- 1998.- p. 101.

41. Merin O, Attias E, Elstein D, Schwalb H, Bitran D, Zimran A, and Silberman S. Ozone administration reduces reperfusion injury in an isolated rat heart model. *J Card Surg* 2007; 22:339-342.
42. Barackat SAE, Saleh NKM, Thabet SS, Salej HA, Fayez MA. Effect of medical ozone therapy on diabetes-induced cardiac dysfunction. *JASMR* 2008; 3: 167-175.
43. Artemenko AV. Ozonoterapia en el tratamiento de enfermos con fibrilación auricular persistente. Conferencia científico-práctica Ruso-Ucraniana. Sebastopol. 2006; p. 13-14.
44. Bikov A.T., Kontorschikova K.N., Sicheva E.I. Influencia del ozono en los indicadores bioquímicos de la sangre en pacientes con enfermedad isquémica cardiaca. // Ozono y métodos terapéuticos eferentes en la medicina.- N. Nóvgorod.- 2000.- p. 47.
45. Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel. *NEngl J Med*. 2007; 356:1140–1.
46. Kuzmicic J, et al. Dinámica mitocondrial: un potencial nuevo blanco terapéutico para la insuficiencia cardiaca. *Rev. Esp. Cardiol*. 2011. doi: 10.1016/j.recesp.2011.05.018.
47. Artemenko A.V. Influencia de la ozonoterapia en la disfunción endotelial y en el estado de la OLP en enfermos con tensión estenocardiaca estable.// El ozono en Biología y Medicina. Resúmenes de la 2da conferencia científico-práctica Ruso-Ucraniana .- Odesa.- 2004.-p. 8-9.

ANEXOS

Tabla 2: Resumen general de resultados a corto plazo en un grupo de pacientes con Insuficiencia Cardiaca tratados sin Ozono. Grupo ozono

Pte.	Causa	Edad	NYHA (P= 0,008)		EUROQOL-5D (p= 0,003)		O ₂ (VO ₂ máx) ml/kg/min (p= 0,000)		% Fracción de Eyección (p= 0,001)	
			antes	después	antes	después	antes	después	antes	después
1.	CH	69	II	I	10	5	17	23	20	26
2.	CI	65	II	II	11	6	16,2	19,3	31	32
3.	CI	70	II	II	13	9	16,3	19	34	35
4.	CI	68	II	II	14	10	14	14	29	30
5.	CI	73	II	II	10	10	14,8	16	31	32
6.	MCD	55	II	I	12	6	18,1	25,8	32	38
7.	MCD	68	II	II	12	12	16,4	18,3	35	36
8.	MCD	52	II	II	12	10	18,3	18,9	40	41
9.	MCD	67	II	I	12	6	16,6	24,3	37	42
10.	CI	69	II	I	10	5	17,6	23,4	28	46
11.	MCD	61	II	I	10	5	15,3	18,2	26	37
12.	CI	72	II	II	11	11	15,6	16,1	25	26
13.	CI	75	III	-	14	-	12,4	-	22	falleció
14.	MCD	65	III	II	14	8	11,9	16,1	23	27
15.	MCD	56	III	II	14	8	12,6	18,3	21	36

Estadística: Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon probabilidad de error de 0,05

Leyenda: MCD: miocardiopatía dilatada CI: Cardiopatía isquémica CH: cardiopatía hipertensiva

NYHA: Asociación del Corazón de Nueva York EUROQOL-5D: test de calidad de vida

O₂ (VO₂máx) ml/kg/min: Volumen máximo de Oxígeno Pte.: paciente

% Fracción de Eyección: Porcentaje de fracción de Eyección

Tabla 3: Resumen general de resultados a corto plazo en un grupo de pacientes con Insuficiencia Cardíaca tratados sin Ozono. Grupo control

Pte.	Causa	Edad	NYHA (p=0,705)		EUROQOL-5D (p= 0,607)		Consumo de oxígeno (p= 0,728)		%Fracción de Eyección (p = 0,698)	
			antes	después	antes	después	antes	después	antes	después
1.	CI	53	II	II	11	11	17,2	19,3	28	31
2.	CI	67	II	II	12	12	16,2	15,8	29	30
3.	CI	74	II	III	10	12	17,3	14,1	31	28
4.	CI	71	II	II	13	13	16,3	19	34	35
5.	MCD	67	II	II	12	12	16,1	18	35	36
6.	MCD	75	II	III	10	14	19,3	14,5	36	31
7.	MCD	69	II	I	11	6	17,6	23	33	39
8.	MCD	66	II	III	10	12	17	13,3	31	26
9.	MCD	70	II	I	10	6	19	25	32	37
10.	CH	53	II	II	12	12	18	19	27	28
11.	MCD	58	III	III	14	14	12,6	12,1	21	20
12.	CI	65	II	III	12	14	18	14	36	32
13.	CI	72	III	-	14	-	13,6	-	17	Falleció
14.	MCD	65	III	II	14	10	14	16	28	32
15.	MCD	57	III	-	14	-	12,4	-	19	Falleció

Estadística: Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon con probabilidad de error de 0,05

Leyenda: MCD: miocardiopatía dilatada CI: Cardiopatía isquémica CH: cardiopatía hipertensiva

NYHA: Asociación del Corazón de Nueva York EUROQOL-5D: test de calidad de vida

O₂ (VO₂máx) ml/kg/min: Volumen máximo de Oxígeno Pte.: paciente

% Fracción de Eyección: Porcentaje de fracción de Eyección