

ESTUDIO TERATOGENICO DEL AGUA OZONIZADA ADMINISTRADA INTRAGASTRICAMENTE

N.D. Rodríguez, S. Nenéndez, N. Gómez, H. García y L. Eng

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONE CIENTIFICAS

RESUMEN. Se administró ozono a ratas grávidas, desde el sexto hasta el décimoquinto días post-coito. El ozono se disolvió en agua destilada hasta una concentración de 10 µg/mL y se administró 0,6 mL/d y 3 mL/d. Las ratas aumentaron de peso durante la gestación. No se observaron diferencias entre los grupos experimentales en cuanto al número de cuerpos lúteos, implantaciones, **fetos vivos y reabsorciones embrionarias**. En cuanto al estudio morfológico, se estudiaron 578 fetos de madres tratadas con ozono y 274 controles, sin que se **se observaran malformaciones externas, viscerales o esqueléticas, con incidencia estadísticamente significativa**.

INTRODUCCION

En la literatura se pueden encontrar numerosos trabajos acerca de los efectos tóxicos producidos en los animales de laboratorio y en el hombre por la inhalación de ozono¹, no así con el empleo de otras vías.

Los pocos estudios realizados acerca de la toxicidad prenatal del ozono han sido llevados a cabo empleando preferentemente la vía inhalatoria^{2,3}, aunque también se ha estudiado su efecto tras la administración por vía de la insuflación rectal.^{4,5}

Su efecto estimulante sobre los procesos de metabolización del oxígeno y la circulación sanguínea, han sugerido el empleo del ozono en el campo de la medicina.⁶⁻⁹ El agua ozonizada ha encontrado aplicaciones en cirugía dental, en casos de gastritis o carcinoma gástrico y en la inflamación intestinal crónica.¹⁰

Con este trabajo se pretende aportar nuevos datos acerca de la toxicidad del ozono, estudiando los efectos del agua ozonizada sobre la organogénesis de la rata.

MATERIALES Y METODOS

Se emplearon ratas Sprague-Dawley de ambos sexos con un peso de 200 ± 10 g. Los animales se mantuvieron en condiciones convencionales de laboratorio, recibiendo agua y alimento comercial ad libitum.

Hembras y machos se aparearon en la relación 2:1. La gravidez se confirmó por la presencia de espermatozoides en el exudado vaginal. Se consideró que los animales con exudado positivo estaban en el día 0 de la gestación.

El período de tratamiento se extendió desde el sexto hasta el décimoquinto día de gravidez.

La concentración de ozono en el agua fue de $10 \mu\text{g/mL}$, que es la máxima admisible. El agua ozonizada se administró por intubación gástrica a dos grupos de ratas en volúmenes de $0,6 \text{ mL}$ ($6 \mu\text{g}$) y 3 mL ($30 \mu\text{g}$) respectivamente.

El 19 día de gestación las ratas fueron sacrificadas con una sobredosis de éter y se obtuvieron los fetos por cesárea. Se registraron los siguientes datos: número de implantaciones, de fetos vivos y muertos, de reabsorciones, el peso y la longitud cráneo-caudal de cada feto vivo.

Se examinaron los fetos vivos en busca de malformaciones externas. Los defectos viscerales fueron evaluados por la técnica de Wilson¹¹ y los esqueletos por medio de la coloración con rojo alizarina.¹²

El análisis estadístico de los datos se realizó con el uso de un ANOVA, clasificación simple. Los fetos muertos fueron incluidos en el grupo de las reabsorciones.

RESULTADOS Y DISCUSION

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Todas las ratas sobrevivieron al tratamiento. Las ratas que recibieron agua ozonizada no mostraron signos de toxicidad durante el experimento y aumentaron de peso sin que hubiera diferencia significativa respecto al control.

El promedio de cuerpos lúteos por grupo, el promedio de implantaciones y la incidencia media de reabsorciones calculada en base a la camada y el grupo fueron comparables entre todos los grupos.

La media de peso del cuerpo y la longitud cráneo-caudal fetal calculada en base a la camada y al grupo fueron comparables entre el control y los grupos experimentales.

TABLA I
*Indices reproductivos después de la administración de ozono por vía oral
a ratas Sprague-Dawley*

	Ozono		
	Control	6 µg/d	30 µg/d
Número de madres	21	24	24
Incremento peso materno	74 ± 29,8	60 ± 28,5	72 ± 32,3
Cuerpos lúteos/madre	14,1 ± 1,4	14,0 ± 2,4	13,7 ± 2,6
Implantaciones/madre	13,1 ± 1,8	12,7 ± 2,9	12,7 ± 2,3
Fetos vivos/madre	13,0 ± 1,9	12,7 ± 3,0	12,5 ± 2,4
Reabsorciones /madre	0,19 ± 0,40	0,0	0,16 ± 0,64
Peso fetal (g)	2,3 ± 0,49	2,3 ± 0,58	2,4 ± 0,56
Talla fetal (cm)	2,9 ± 0,25	3,0 ± 0,35	3,0 ± 0,21
Pérdidas			
pre-implantación (%)	8	9	8
Pérdidas			
post-implantación (%)	1	0	1

$\frac{\text{Cuerpos Lúteos-implantaciones}}{\text{Cuerpos lúteos}}$
 $\frac{\text{Implantaciones-fetos vivos}}{\text{Implantaciones}}$

El examen de las vísceras y esqueletos no evidenció malformaciones en ninguno de los fetos estudiados.

En el grupo tratado con la dosis de 30 µg/mL se observó un feto con espina bífida. En este grupo se revisaron 289 fetos. En el control positivo con aspirina se encontraron 14 fetos con craneoraquisquisis, de 45 fetos estudiados. El análisis de estos hechos indica que la aparición de dicha única malformación puede incluirse dentro de la incidencia espontánea de malformaciones de esta línea. Además, teniendo en cuenta el factor de conversión entre especies, que para las ratas es de 6 y la dosis máxima administrada al humano por esta vía que es de 1 mg, da una dosis de estudio de 22 µg, y en este caso se utilizó hasta 30 µg, dosis superior a la requerida.

Los resultados obtenidos permiten afirmar que el agua ozonizada no causó efectos embriotóxicos ni teratogénicos en la rata Sprague-Dawley.

CONCLUSI ON

No se observan efectos embriotóxicos ni teratogénicos al administrar intragástricamente agua ozonizada, a las ratas Sprague-Dawley, a dosis superiores a la terapéutica.

BI BLIOGRAFI A

1. Henzel B.D. Ozone: An overview of its toxicity in man and animals. Hemisphere Publishing Corporation. 183 (3)-204 (24), 1984.

2. *Kavlock R.J., Daston G. and Grabowski C.T.* Toxicol. Appl. Pharmacol., 48, 19, 1979.
3. *Kavlock R.J., Heyer E., Grabowski C.T.* Toxicol. Lett., 5, 3, 1980.
4. *Hetka H., Enzelsberger H., Salzer H. and Rokitansky A.* OzoNachrichten 7 Heft, 1/2, 1988.
5. *Rodríguez H.D., Henández S., Gómez H. y García H.* Estudio teratogénico del ozono administrado por insuflación rectal. I Congreso Nacional de Aplicaciones del Ozono. La Habana, Cuba, 1988.
6. *Dorstewitz H.* The treatment of virus hepatitis with ozone. Congress Report of the Physicians Society for Ozone Therapy. Baden-Baden, 1981.
7. *Hattassi R.* Ozone therapy in virus infections. Congress Report of the Physicians Society for Ozone Therapy. Baden-Baden 1981.
8. *Rilling S.* OzoNachrichten, 2, 26, 1983.
9. *Rokitansky O.* Ozone/Oxygen therapy for arterial circulation disorders. Ozone Science and Engineering, Pergamon Press, 1982.
10. *Sunnen G.V.* Ozone in Medicine. Overview and Future Directions. Vol 3. Proceedings of the Ninth Ozone World Congress, New York, USA, 1989.
11. *Wilson J.G.* Embryological considerations in teratology. Teratology Principles and techniques. The University of Chicago Press, 251, 1965.
12. *Dawson A.B.* Stain Tech., 1, 123, 1926.