

ESTUDIO TERATOGENICO DEL OZONO ADMINISTRADO POR INSUFLACION RECTAL
A RATAS WISTAR

H. D Rodríguez , S. Henéndez, H. Gómez y H. García

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

RESUMEN. Se estudia el efecto del ozono en ratas Wistar gestantes . El gas se administró por insuflación rectal desde el sexto hasta el decimoquinto día de la gestación. No hubo efectos teratogénicos ni ningún otro tipo de toxicidad embrionaria. En las condiciones de este experimento el ozono no tuvo efectos adversos sobre el desarrollo en el útero.

INTRODUCCION

Son numerosas las aplicaciones en la medicina de la mezcla O₃/O₂, como bactericida, fungicida, virucida y estimuladora de la circulación.¹ Este último efecto es resultado de la influencia directa de la mezcla sobre el metabolismo del oxígeno, lo cual se traduce en un mayor suplemento de oxígeno a los tejidos.²

Aunque la terapia con ozono es generalmente utilizada en alteraciones de la circulación arterial periférica, se ha usado con resultados prometedores en el tratamiento de embarazadas con insuficiencia placentaria crónica.³ Estos mismos autores refieren haber demostrado que el ozono carece de efectos teratogénicos o tóxicos en ratas.

Sin embargo, la exposición de ratas por vía inhalatoria durante la gestación produjo aumento de las reabsorciones embrionarias⁴ y un retardo del crecimiento neonatal.⁵ En el ratón se observaron también efectos embriotóxicos por exposición crónica de la pareja al ozono.⁶⁻⁸

La ampliación del uso terapéutico del ozono hacia su utilización en pacientes embarazadas señala la necesidad de continuar estudiando su toxicología reproductiva. El propósito de este trabajo es evaluar los posibles efectos teratogénicos del ozono administrado por insuflación rectal que es la vía de uso clínico propuesta para mujeres embarazadas.

MATERIALES Y METODOS

Se emplearon ratas Wistar de ambos sexos, con un peso entre 200 y 250 g. Las ratas se aclimataron a las condiciones experimentales en los 15 días previos al apareamiento.

Hembras y machos se aparearon en la relación 2:1. La preñez fue confirmada 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. Los animales se mantuvieron en condiciones convencionales de laboratorio recibiendo agua y alimento comercial *ad libitum* y se repartieron al azar en los diferentes grupos. El período de tratamiento se extendió desde el sexto hasta el decimoquinto día de la preñez.

Las dosis de ozono se calcularon tomando en cuenta las empleadas en mujeres embarazadas.³ La de 34 g (1 mL de O₃/O₂ a la concentración 34 g/mL) se corresponde con la dosis terapéutica y la de 360 g (4 mL de O₃/O₂ a la concentración de 90 g/mL), fue 10 veces mayor. El ozono se administró por insuflación rectal por medio de una sonda que se introdujo 4 cm dentro del recto. El generador de ozono (OZOMED), fue construido en el CNIC.

Las ratas fueron sacrificadas al decimonoveno día de su preñez con una sobredosis de éter y se obtuvieron los fetos por cesárea. Se registraron los datos siguientes : número de cuerpos lúteos, implantaciones, fetos vivos y

muertos, reabsorciones, así como 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 Wilson⁹ en aproximadamente la mitad de la camada. El resto de los fetos fue teñido con alizarina¹⁰ para realizar el examen del esqueleto.

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante el test de ANOVA clasificación simple. Los fetos muertos fueron incluidos en el grupo de las reabsorciones.

RESULTADOS

En la Tabla I se muestran los índices reproductivos después de la administración de ozono.

Tabla I
Índices reproductivos después de la administración de ozono por insuflación rectal a ratas Wistar

	Control	34 g Ozono	360 g
Cantidad de madres	15	17	17
Ganancia en peso materno (g)	53,7 ± 22,2	54,0 ± 24,5	60,7 ± 25,5
Cuerpos lúteos/madre	10,5 ± 2,8	10,8 ± 1,7	10,8 ± 1,5
Implantaciones/madre	9,1 ± 2,5	8,8 ± 3,6	9,9 ± 1,6
Fetos vivos/madre	8,9 ± 2,7	8,6 ± 3,6	9,4 ± 1,8
Reabsorciones/madre	0,1 ± 0,4	0,2 ± 0,5	0,6 ± 1,7
NR/MR	(2/2)	(3/2)	(10/2)
Peso fetal	2,5 ± 0,36	2,7 ± 0,44	2,5 ± 0,53
Talla fetal	3,1 ± 0,32	3,1 ± 0,23	3,1 ± 0,30
Pérdidas preimplantación ^a	0,12 ± 0,14	0,20 ± 0,31	0,08 ± 0,08
Pérdidas postimplantación ^b	0,03 ± 0,09	0,02 ± 0,06	0,05 ± 0,13

NR/MR Número de reabsorciones/ madres con reabsorciones

^aDiferencia entre el número de cuerpos lúteos e implantaciones/ cuerpos lúteos

^bDiferencia entre el número de implantaciones y fetos vivos/ implantaciones

No se observaron efectos tóxicos en las ratas preñadas sometidas al tratamiento.

La ganancia en peso materno no mostró diferencias significativas con respecto al control, ni tampoco se observaron entre los indicadores correspon-

dientes, a saber : número de cuerpos lúteos, implantaciones, fetos vivos y muertos más reabsorciones embrionarias.

En cuanto a la morfología de los fetos, no se apreciaron malformaciones externas, esqueléticas ni viscerales. El peso y la longitud cráneo-caudal de los fetos no mostraron diferencias significativas.

DISCUSION

En los trabajos de Kavlock y col.^{4 5} no se observaron efectos teratogénicos aunque sí, otros efectos embriotóxicos cuando las ratas fueron expuestas continuamente a concentraciones de ozono por encima de 1,26 ppm por inhalación durante varios días.

Probablemente debido a la condición de contaminante ambiental del ozono, la vía inhalatoria ha sido la más utilizada en los trabajos que abordan su toxicología.

Sin embargo, la creciente aplicación médica del ozono obliga al estudio de sus posibles efectos tóxicos usando formas de administración relacionadas con su empleo terapéutico.

Metka y col.¹¹ no encontraron teratogenicidad ni toxicidad en ratas sometidas a dosis altas de ozono (150 g) por vía intramuscular por largos períodos durante la gestación.

En este trabajo se emplea la insuflación rectal como vía de administración del ozono con el objetivo de aplicar dosis más elevadas. Los resultados demuestran que este gas no produce efectos teratogénicos, así como ningún otro efecto embriotóxico en las ratas.

Es notable el hecho de que los efectos tóxicos observados como resultado de la inhalación de ozono no se hayan observado cuando este gas es administrado por vías terapéuticas. La administración de ozono por estas vías conlleva a la formación de intermediarios oxigenados capaces de estimular los sistemas enzimáticos de defensa del organismo contra las oxidaciones excesivas.^{2,12} La ausencia de efectos embriotóxicos del ozono, encontrada en este trabajo, pudiera atribuirse a este importante mecanismo protector.

BIBLIOGRAFIA

1. Rilling S. The basic applications of ozone therapy. OzoNachrichten 4 Heft 1/2:, 1985.
2. Viebahn R. The biochemical process underlying ozone therapy. OzoNachrichten 4 1/2: 18-30, 1985.
3. Metka M., Schtnbauer M., Salzer H. 02/03: A new possibility for the treatment of chronic placental insufficiency? OzoNachrichten 4 1/2: 38-39, 1985.

4. Kavlock R.J. , Daston G. , GacAski C.T. Studies in the developmental toxicity of ozone. *Il. l'remst 10:fects. Toxicol. Appl. Pharmacol.* 48: 19-28, 1979
 5. Kavlock R.J. , Meyer E. , Grabowski C.T. Studies on the developmental toxicity of ozone: Postnatal effects. *Toxicol. Lett.* 5: 3-9, 1980.
 6. Kot in P and Thomas M. Effect of air contami nants on reproduction and offspring survival in mice. *Amer. Med. Ass. Arch. Ind. Health* 16: 411-413, 1957.
 7. Veninga T.S. Toxicity of ozone in comparison with ionizing radiation. *Strahlentherapie* 134: 469-477, 1967.
 8. Brinkman R. , Lamberts, H. and Veninga T. Radiomimetic toxicity of ozonized air. *Lancet* 1: 133-136, 1964.
 9. Wilson J.G. Embryological considerations in teratology. *Teratology Principles and Techniques.* The University of Chicago Press. 251, 1965.
 10. Dawson A.B. A note on the staining of the skeleton o, eared specimens with alizarin red S. *Stain Tech.* 1: 123, 1926.
 11. Metka M., Enzelsberger H. , Sa zer H. und Rokitansky A. Zur Frage der Teratogenität und Toxizität von mediziniscen Ozoneine Studie an Trächtigen Ratten. *OzoNachrichten* 7 Heft 1/2. 1988.
 12. Hernández F. Ozonoterapia en pacientes arteriticios y la actividad de los sistemas de defensa contra las lipoperoxidaciones. **I Congreso Nacional de Aplicaciones del Ozono**, La Habana, Cuba, 1988.
-