



## Supervit-C y Ozonoterapia



### VITAMINA C Y OZONOTERAPIA

#### Ácido Ascórbico

La vitamina C (ácido ascórbico) es un carbohidrato simple de bajo peso molecular con una estructura eno-diol que la transforma en un donador de electrones soluble en agua.

Existen dos importantes formas biológicas de vitamina C, la forma reducida o ácido ascórbico y la forma oxidada DHA (ácido dehidroascórbico). La mayor concentración de vitamina C se encuentra a nivel tisular por lo que es importante su transporte. La forma reducida o ácido ascórbico se transporta a nivel intracelular a través de los transportadores SVCTs (sodio dependiente). El ácido dehidroascórbico se transporta por los GLUT (transportador de la glucosa) por la semejanza química que existe entre la glucosa (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>) y la vitamina C (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>). La forma oxidada de vitamina C (DHA) en el citosol sufre una reversión espontánea a su forma reducida o ácido ascórbico por la acción del glutatión.

La vitamina C dona electrones a diferentes tipos de enzimas, de las cuales 3 participan en la hidroxilación del colágeno (adiciona grupos hidroxilo a aminoácidos prolina y lisina de la molécula del colágeno) incrementando su estabilidad. De allí que los síntomas del escorbuto se asocian a alteraciones del tejido conectivo, como fragilidad capilar, equimosis, gingivorragias, hemorragias perifoliculares e inadecuada cicatrización de heridas. Otras dos enzimas que son reguladas por la vitamina C, a través de dos dioxigenasas, intervienen en la síntesis de carnitina, permitiendo el transporte de ácidos grasos para su oxidación. Tres enzimas restantes, participan en la formación de noradrenalina y en el metabolismo de la tirosina.

La función biológica de la vitamina C está relacionada con su forma reducida, el ascorbato y puede separarse en funciones enzimáticas y no enzimáticas. La función enzimática más conocida de la vitamina C es probablemente la de cofactor de las dioxigenasas dependientes del sulfato ferroso [Fe(II)] y del 2-oxoglutarato en la síntesis de colágeno. Estas enzimas catalizan la hidroxilación de los residuos de lisina y prolina en las cadenas de procolágeno desplegadas, que son los componentes básicos de la estructura de triple hélice del colágeno funcional maduro.

El ascorbato también actúa como donante de electrones para varias enzimas que catalizan la biosíntesis de carnitina y noradrenalina, la amidación de la hormona peptídica y el metabolismo de la tirosina. La hidroxilación mediada por ascorbato del factor inducible por hipoxia 1  $\alpha$  (HIF-1  $\alpha$ ) regula la transcripción de varios genes que codifican proteínas implicadas en la homeostasis del hierro, la angiogénesis y la proliferación celular.

Más recientemente, varios estudios han demostrado que la vitamina C desempeña un papel importante en la función vascular. El ascorbato modula la vasorrelajación al aumentar la síntesis o biodisponibilidad de NO de varias maneras. La NO sintetasa endotelial (eNOS) genera NO, que se difunde a la capa de células del músculo liso de la pared vascular y media la dilatación a través de su interacción con la guanilil-ciclase soluble. La tetrahydrobiopterina es un cofactor para la actividad de la eNOS, y la vitamina C parece reciclar la tetrahydrobiopterina a partir de su forma oxidada, manteniendo así la actividad de la enzima. Además, la vitamina C puede afectar la biodisponibilidad de NO a través de la desnitrosilación y fosforilación de la eNOS mediada por ascorbato. Otras funciones de la vitamina C en la función vascular incluyen la modulación de la barrera de células endoteliales y la regulación de la actividad de las oxidasas NADPH (NOX) involucradas en la respuesta génica inflamatoria.

Además de sus funciones en los procesos enzimáticos antes mencionados, el ascorbato es un poderoso antioxidante con la capacidad de reducir o “eliminar” radicales libres y especies reactivas de oxígeno modulando el estrés oxidativo. Además, la vitamina C puede regenerar la vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) a partir de su forma oxidada (radical  $\alpha$ -tocoferoxilo), lo que permite que la vitamina C inhiba indirectamente la peroxidación lipídica. El ascorbato también puede reducir los radicales urato y glutatión como parte de la red antioxidante en las células y los fluidos extracelulares. La importancia clínica en la acción antioxidante del ascorbato se ha demostrado en una extensa literatura clínica que demuestra su efecto antioxidante protegiendo eficazmente a las macromoléculas biológicas del daño oxidativo que de otro modo podría contribuir causalmente al inicio y progresión de numerosas patologías agudas o crónicas.

## Ozonoterapia

El ozono reacciona de inmediato en cualquier fluido biológico y debido a su alta afinidad por los dobles enlaces covalentes (carbono-carbono) localizados en los ácidos grasos poliinsaturados que se adhieren a moléculas de albúmina, de modo que crea metabolitos de vida media prolongada llamados ozónidos, especies reactivas de oxígeno y productos de oxidación lipídica incluidos los peróxidos, hidroperóxidos y aldehídos.

Estas moléculas actúan como mensajeros de los efectos bioquímicos e inmunomoduladores clave de la terapia con ozono. El ozono reacciona rápidamente con las biomoléculas que poseen este doble enlace y causa una rápida reacción de oxidación, con la consiguiente formación de moléculas secundarias, que son las causantes de su acción terapéutica (Peróxido de Ozono).}

La eficacia terapéutica de la ozonoterapia se debe a un bajo estrés oxidativo controlado producido por las reacciones que genera con varios componentes biológicos.

Además, el ozono tiene una función de inmunomodulación sobre el sistema inmune a través de la activación por segundos mensajeros de diversos factores de transcripción en el citoplasma: el factor de hipoxia inducible tipo 1 alfa (FHI-alfa), el factor nuclear Kappa B (NF- $\kappa$ B) y el factor de transcripción Nrf2; dichos factores pondrán en marcha la expresión genética en el núcleo celular de interleucinas antiinflamatorias y células linfocitarias que actuarán modulando el sistema inmune. Fig. 1

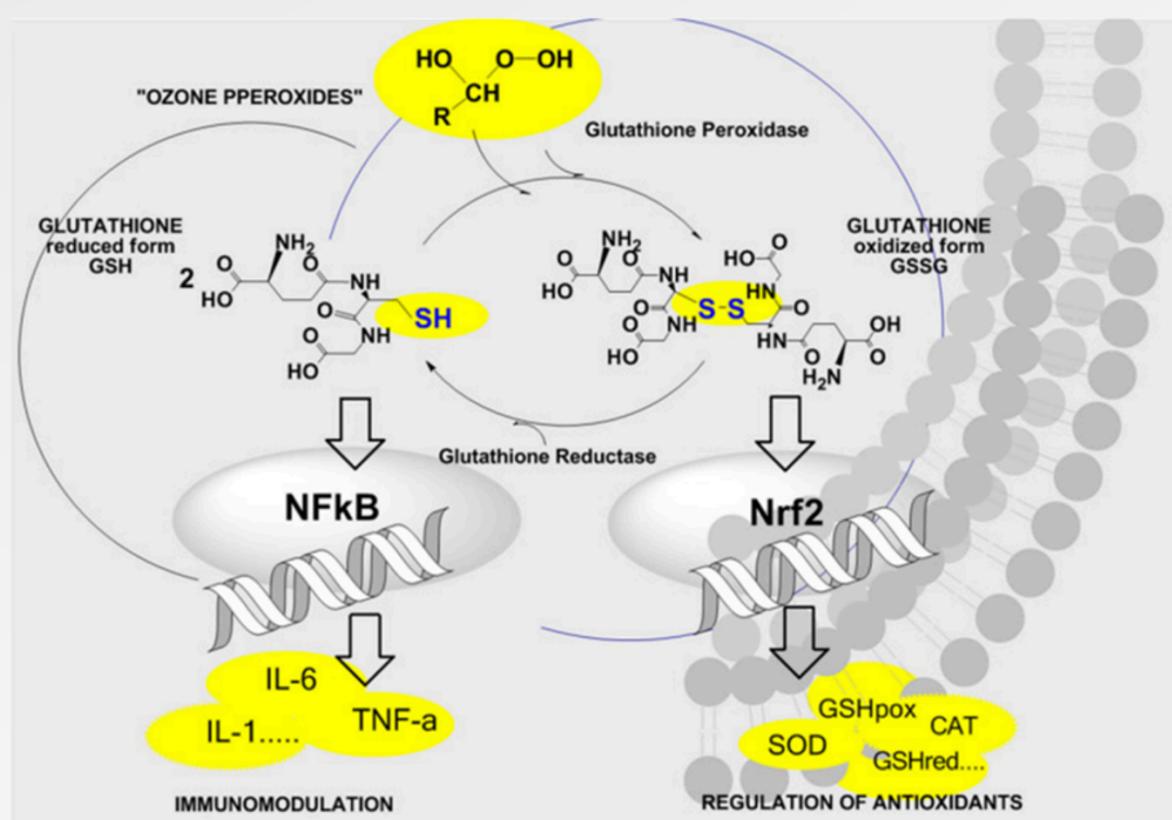


Fig. 1 Traducción de señales a través del glutatión y los “peróxidos de ozono”.

Un equilibrio intacto de GSH/GSSG es el factor limitante de la concentración de ozono y la base para la revisión del concepto de ozono a dosis baja.

A nivel tisular mejora la oxigenación debido a que el ozono eleva la oxihemoglobina por aumento del 2-3 DPG, que a nivel del eritrocito le permitirá mantener y mejorar la cesión de oxígeno a los tejidos más hipóxicos; también se estimula la glucólisis, esto supondrá un aumento de la tasa energética, en forma de ATP.

Se ha comprobado que la ozonoterapia en los leucocitos puede mejorar la actividad fagocítica de los neutrófilos además de aumentar la capacidad de lítica de la membrana citoplasmática bacteriana o la cápside vital.

Dentro de los monocitos y linfocitos, el peróxido de hidrógeno es reconocido como un compuesto señalizador intracelular, capaz de activar una tirosín quinasa que fosforila al NF-κB con la consecuente síntesis de diferentes proteínas a nivel nuclear. El NF-κB juega un papel clave en la regulación de la respuesta inmune debida a la infección y en la respuesta inflamatoria además puede inducir la liberación y modulación de interferones y de algunas citocinas que disminuyen la inflamación (IL-4, IL-6, IL-10, TNFβ). Fig. 2

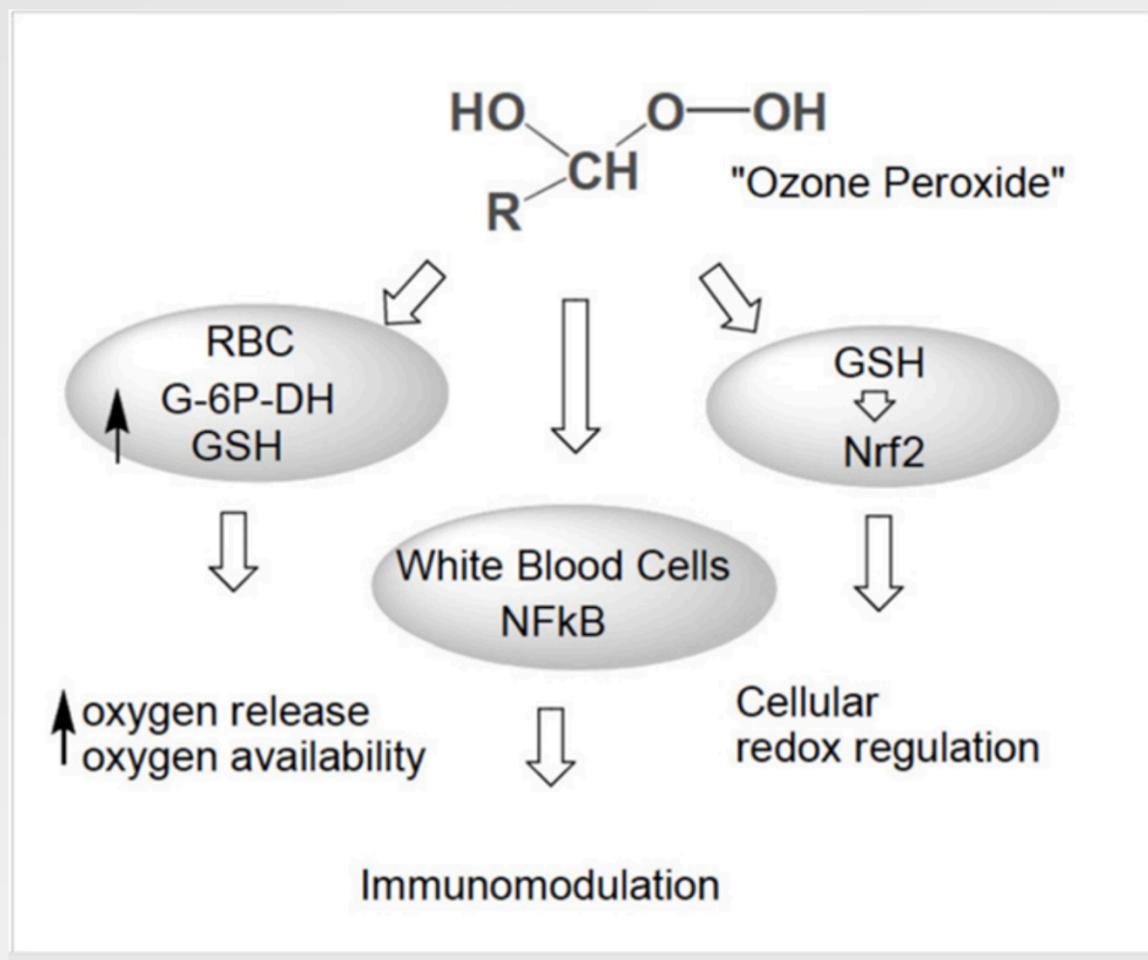


Fig.2 Efectos farmacológicos del ozono médico a través de los peróxidos producidos por el ozono que son: 1. Mejora la liberación de oxígeno por parte de los glóbulos rojos (RBC) a través de la activación del metabolismo de los globular. 2. Inmunomodulación a través de la activación de los flóbulos blancos (WBC) y la trasducción de señales a través de factores nucleares. 3. Regulación de los antioxidantes celulares a través de la señalización Nrf2

Por último el ozono produce la expresión genética en el núcleo celular de factores de crecimiento como Factor de crecimiento del fibroblasto (FGF), factor de crecimiento plaquetario (PDGF), Factor de crecimiento endotelial (EGF), Factor de crecimiento del queratinocito (KGF), Factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) y Factor de crecimiento β1 procolágeno (TGF-β1), todos ellos involucrados en la reparación y cierre de las heridas o tejidos dañados y en la neovascularización.



## Asociación de Vitamina C y Ozonoterapia

Es muy interesante la asociación de ambas terapias en forma alterna para un mejor tratamiento del paciente, ya que si bien el ozono actúa a través de sus metabolitos como antioxidante, también lo hace la Vitamina C; pero de darse simultáneamente se anularían sus efectos antioxidantes; de modo que dependiendo de la patología a tratar se manejaría su aplicación.

Tenemos como ejemplo a pacientes con cáncer avanzado, por lo que su organismo está muy oxidado; aquí debemos comenzar con la aplicación de Vitamina C previamente, ya que de dar ozonoterapia oxidaríamos al paciente aunque la dosis sea baja. Se aconseja una terapia previa con ácido ascórbico 2 a 4 gramos en solución fisiológica a 0.9% en 250 mL a pasar en media hora, 2 a 3 veces por semana por 2 semanas y luego comenzar con ozonoterapia sistémica (1 ciclo completo o más, según el estadio de la enfermedad) y volver a tratar con Vitamina C por otras 2 semanas. Los ciclos se ajustarán de acuerdo al paciente y se podrán hacer previa quimioterapia para mejor tolerancia de la misma. La combinación de ambos tratamientos en cáncer provoca el aumento de antioxidantes en las células sanas haciéndolas más resistentes a la quimioterapia, lo que evita el daño celular. En cambio las células cancerosas se oxidan, dado que son muy lábiles a la oxidación por ozono a nivel mitocondrial y así la quimioterapia las destruye más fácilmente, eso aunado a que evita la neovascularización y por lo tanto disminuye la posibilidad de metástasis.

La Vit. C complementaria aumenta también la oxidación de células cancerosas por daño mitocondrial.

Cuando tenemos pacientes diabéticos es aconsejable el tratamiento previo con 1 ciclo de ozonoterapia sistémica y terminado el mismo continuar por 1 o 2 meses con Vit. C 2 a 3 veces por semana a dosis de 2 a 4 gramos en solución fisiológica al 0.9% (250 mL) a pasar en ½ hora. La acción de ambas terapias no sólo aumenta la cantidad de antioxidantes disminuyendo inflamación, sino que ejercen un efecto reparador a nivel de endotelio vascular, generación de tejido de cicatrización en caso de pie diabético y por efecto del ozono vasodilatación, aumento de oxigenación tisular y mejor control metabólico. De modo que en casi cualquier patología es conveniente considerar el uso de ozonoterapia previa seguido de Vit. C por 1 o 2 meses para preservar el efecto antioxidante por lo menos 6 meses y repetir el ciclo aconsejado, es decir 2 veces al año.

Los pacientes “sanos” también deben seguir este esquema de tratamiento ya que estamos expuestos a la oxidación continuamente y para mantener la homeostasis del organismo y evitar adquirir alguna patología este tipo de tratamiento es ideal.

### Bibliografía

- 1) Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients* 2017; 9: E1211[PMID: 29099763 DOI:0.3390/nu9111211].
- 2) Ames A.M., Nungester W.J. The relationship between ascorbic acid and phagocytic activity. *J Bacteriol.* 1947; 54:53. [PMID: 20255149]
- 3) Van Gorkom GNY, Klein Wolterink RGJ, Van Elssen CHMJ, Wieten L, Germeraad WTV, Bos GMJ. Influence of Vitamin C on Lymphocytes: An Overview. *Antioxidants (Basel)* 2018; 7: E41[PMID: 29534432 DOI: 10.3390/antiox7030041]
- 4) Pauling L. Vitamin C and common cold. *JAMA.* 1971; 216: 332. [PMID: 5107925 DOI: 10.1001/jama.1971.03180280086025]
- 5) Jeong Y.J., Kim J.H., Kang J.S., Lee W.J., Hwang Y.I. Mega-dose vitamin C attenuated lung inflammation in mouse asthma model. *Anatomy and Cell Biology.* 2010;43: 294-302.
- 6) Likkesfelt J., Michels A. Vitamin C. 2014; American Society for Nutrition. 5:16-18
- 7) Hernandez A., Baeza J. Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvante en el paciente crítico infectado con Covi-19. *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación.* 2020 May; 67(5): 245-252.
- 8) Bocci V. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res* 2006; 37: 425-35.
- 9) Bocci V, Borelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Med Res Rev.* 2009; 29: 646-82.
- 10) Travagli V, Zanardi I, Silviotti A, Bocci V. A physicochemical investigation on the effects of ozone on blood. *Int J Biol Macromol.* 2007; 41: 504-11.
- 11) Díaz J, Martín N, Menéndez CS. Evaluación de la actividad inmunomoduladora del ozono sobre los leucocitos: in vivo e in vitro. *Vaccimonitor* 2011; 20 (1): 22-3.
- 12) Hernandez FA. To what extent does ozone therapy need a real biochemical control system? Assessment and importance of oxidative stress. *Arch Med Res.* 2007; 38(5):571-8.