



Reporte de caso

La ozonoterapia en la prevención y tratamiento de las secuelas de pacientes de Covid-19. Reporte de casos

Ozone therapy in the prevention and treatment of long-term health consequences of Covid-19 patients. Cases report

Iván Alexis Pacheco Cárdenas

Médico traumatólogo y ortopedista centro médico profesional clínica Caracas-Venezuela.

Gregorio Martínez-Sánchez

Asesor científico, Freelance, Italia.

Palabras clave

*ozonoterapia,
Covid-19,
SARS Co-V2*

Resumen

Los aspectos relativos a la prevención de la infección por Covid-19 y la pronta rehabilitación del paciente Covid-19 siguen siendo temas de gran actualidad. La ozonoterapia constituye un tratamiento complementario de gran ayuda en estas situaciones. El presente estudio tuvo como objetivo trata dos grupos de pacientes: 60 con un esquema de medicina preventiva y 60 post-Covid-19 en fase de rehabilitación. En ambos casos los grupos se dividieron en 4 subgrupos de tratamiento donde se utilizaron las vías de administración de ozono: auto hemoterapia menor, terapia rectal, auto hemoterapia mayor (MAH) o solución salina ozonizada (SSO3). Todos los tratamientos se siguieron sobre la base de los protocolos internacionales estándar, establecidos en la Declaración de Madrid. El estudio tuvo lugar en Caracas, Venezuela con pacientes que dieron su consentimiento a participar. La aplicación del ozono por las diferentes vías de administración estudiadas en los pacientes en el grupo de prevención, mostró un 0 % de contagios, durante el tratamiento y 12 semanas posteriores. Después de 12 semanas el 16 % de los pacientes se contagiaron con síntomas leves. En el grupo en rehabilitación, la recuperación total de los síntomas tuvo lugar entre 1 a 2 meses en dependencia de la vía de administración seleccionada. Las vías más efectivas en este caso fueron la MAH y la SSO3 en las cuales la recuperación tuvo lugar en 1 mes. A pesar de las limitaciones de este estudio, los resultados son alentadores para promover estudios clínicos con un mayor número de pacientes.

.
.
...

Keywords

ozone therapy,
Covid-19, SARS CoV2

Abstract

Aspects related to the prevention of Covid-19 infection and the prompt rehabilitation of the Covid-19 patient remain highly topical issues. Ozone therapy is a very helpful complementary treatment in these situations. The present study aimed to treat two groups of patients: 60 with a preventive medicine scheme and 60 post-Covid-19 in the rehabilitation phase. In both cases, the groups were divided into 4 treatment subgroups using the ozone administration routes: minor auto hemotherapy, rectal therapy, major auto hemotherapy (MAH) or ozonated saline solution (O3SS). All treatments were followed on the basis of standard international protocols, established in the Madrid Declaration. The study took place in Caracas, Venezuela with patients who gave their consent to participate. The application of ozone by the different routes of administration in the patients in the prevention group, showed 0% infections, during the treatment and 12 weeks later. After 12 weeks, 16% of the patients were infected with mild symptoms. In the rehabilitation group, full recovery from symptoms took place within 1 to 2 months depending on the selected route of administration. The most effective routes in this case were MAH and O3SS in which the recovery took place in 1 month. Despite the limitations of this study, the results are encouraging to promote clinical studies with a larger number of patients.

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Iván Alexis Pacheco Cárdenas et al. (2021). La ozonoterapia en la prevención y tratamiento de las secuelas de pacientes de Covid-19. Reporte de casos.. *Ozone Therapy Global Journal* Vol. 11, n° 1, pp 125-139

-
1. Autor para correspondencia Iván Alexis Pacheco Cárdenas, Médico traumatólogo y ortopedista centro médico profesional clínica Caracas-Venezuela. *E.mail: lyapache14@hotmail.com

Introducción

La epidemia por el virus SARS CoV-2 ha originado hasta el momento más 100 millones de contagios en todo el mundo con más de 2,4 millones de muertes. La posibilidad de lograr una vacuna realmente segura y eficaz está aún lejana.¹ En cuanto a la terapia convencional los glucocorticoides probablemente reducen la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con Covid-19, mientras que la hidroxiclороquina no ha demostrado reducir los síntomas. La efectividad de las intervenciones es incierta, porque la mayoría de los ensayos controlados aleatorios han sido pequeños y tienen limitaciones importantes.² Un total de 17 manuscritos de revisión bibliográfica soportan los posibles mecanismos sobre los cuales la ozono terapia puede servir como complemento en la prevención y tratamiento del paciente Covid-19.³⁻⁶ Desde la etapa aguda hasta su completa rehabilitación.^{3,6-17} Al mismo tiempo se cuenta con 16 estudios clínicos con resultados publicados que demuestran de manera general los beneficios del ozono en el tratamiento del Covid-19, aplicado por vías sistémicas: vía rectal,¹⁸⁻²⁰ gran auto hemoterapia²¹⁻²⁹ o solución salina ozonizada.^{20,30,31} Y además en el la rehabilitación del paciente del Covid-19 con el uso de la auto hemoterapia menor.³² En los estudios clínicos con resultados publicados, se han tratado con ozono al menos 424 pacientes (259 con solución salina ozonizada, 131 con auto hemo mayor, 6 con terapia rectal). El resultado común es la disminución de los indicadores de inflamación, la reducción del tiempo de respiración asistida y la negativización del PCR en periodos breves.

El presente trabajo tuvo como objetivo la aplicación de ozono terapia de manera preventiva a 60 sujetos en riesgo de infección y el tratamiento de 60 pacientes en la fase post Covid-19, con ozono, utilizando diferentes vías de administración, para obtener resultados preliminares sobre la eficacia y seguridad de las vías de suministración en la prevención o el tratamiento de rehabilitación.

Materiales y métodos

El estudio se llevó a cabo entre el 15/4/2020 y 15/9/2020 en pacientes post-Covid-19 en fase de rehabilitación y personal de riesgo a exposición a SARS-CoV2 que acudieron a la consulta privada del Centro Clínico Profesional Caracas (Av. Panteón, Piso 3, Cons. 308. San Bernardino, Caracas, Venezuela). El protocolo de estudio fue avalado por el comité de ética institucional y estaba en consonancia con los principios éticos referidos por la asamblea médica mundial.³³ Los pacientes antes de enrolarse en el estudio recibieron un consentimiento verbal y por escrito sobre las características del estudio. Se realizaron dos tipos de estudios, uno fue dirigido a la prevención en un grupo de sujetos bajo riesgo de infección y otro estudio analizó la evolución de la recuperación de pacientes post-Covid-19 durante su rehabilitación.

Los criterios de inclusión para el personal de riesgo fueron: Personal médico, paramédico o en contacto con público o ambientes de alto riesgo de contagio. Sujeto dispuesto a dar su consentimiento informado para participar en el estudio. Hombre o mujer, de 18 a 80 años. Persona con detección negativa a la prueba de ácido nucleico para el nuevo coronavirus. Persona que no participaba en otros ensayos clínicos dentro de los tres meses anteriores a este estudio. Persona que, según el investigador, era capaz y estaba dispuesto a cumplir con todos los requisitos del estudio. Los criterios de exclusión para este grupo fueron similares a los criterios de exclusión tomados en cuenta para el grupo de pacientes post-Covid-19.

Los criterios de inclusión para los pacientes post Covid-19 fueron: Paciente dispuesto a dar su consentimiento informado para participar en el estudio. Hombre o mujer, de 18 a 80 años. Paciente con la infección negativizada (PCR para SARS-CoV2 negativo) dentro de 1 semana del inicio del estudio. Pacientes con previa detección positiva en la prueba de ácido nucleico para el nuevo coronavirus. Pacientes que no participaron en otros ensayos clínicos dentro de los tres meses. Paciente que, según el investigador, era capaz y estaba dispuesto a cumplir con todos los requisitos del estudio.

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron: El participante no podía ingresar al estudio si tenía una de las siguientes condiciones: participante femenina que estaba embarazada, amamantando o planeaba un embarazo durante el estudio. Con insuficiencia renal o hepática significativa. Cirugía programada u otros procedimientos que requieran anestesia general durante el estudio. Haber participado en otro estudio de investigación sobre un producto de prueba en las últimas 12 semanas. Defecto de G-6PD (favismo). Pacientes que usaban inmunosupresores continuamente, o que se someterían a un trasplante de órganos dentro de los 6 meses. Pacientes con hipertiroidismo no controlado. Pacientes con coagulación anormal, trombocitopenia o sangrado activo. Anemia severa; hipocalcemia. Período de inestabilidad severa de enfermedades cardiovasculares. Diabetes no controlada. Cualquier situación que no le permita proceder de manera segura.

Cada uno de los grupos se dividió en 4 subgrupos que fueron sometidos a diferentes modalidades de tratamiento (Fig. 1A y 1B). En el caso del grupo al que se les administró ozono de forma preventiva el número total de sesiones fue de 10 a 12 en un tiempo de 5 semanas. El grupo de pacientes post-covid-19 fue tratado por un tiempo de 6 semanas y el número de sesiones fue de 10 a 20 según la vía de aplicación. El seguimiento fue de 12 semanas. En el caso de la auto hemoterapia mayor (MAH) en el esquema preventivo las dosis de ozono fueron crecientes: 10 µg/mL en las sesiones 1 a la 3; 15 µg/mL, para las sesiones 4 a la 6 y 20 µg/mL hasta la sesión 10. En el esquema de rehabilitación la MAH se aplicó también en concentraciones crecientes: 20 µg/mL en las sesiones 1 a la 2; de la 3 a la 4, 25 µg/mL, de la 5 a la 6, 30 µg/mL; de la 7 a la 8, 35 µg/mL para las sesiones 9 a la 10, 40 µg/mL.

En los tratamientos donde se practicó la solución salina ozonizada (SSO3), en fase de prevención las dosis (concentración de ozono a la salida del generador) fueron de 1 a 2 µg/mL, el volumen de solución salina de 250 mL, se practicaron 2 sesiones por semana por 4 semanas. En el tratamiento de rehabilitación las concentraciones de ozono fueron de 3 a 5 µg/mL, se practicaron entre 10 a 16 sesiones según la evolución del paciente y la frecuencia fue de 2 por semana. En el caso de la auto hemoterapia menor (MiAH), en el estudio de prevención se practicaron 5 sesiones espaciadas con una frecuencia semanas con 5 mL de sangre y 5 mL de ozono a 40 µg/mL. En el estudio de seguimiento de pacientes en rehabilitación se incrementó la frecuencia a 2 por semana, se practicaron de 5 a 10 sesiones según la evolución del paciente y las concentraciones y volúmenes de sangre y ozono fueron las mismas que en el estudio de prevención.

En el caso de la terapia con ozono rectal, el estudio de prevención previó 10 sesiones con frecuencia bisemanal utilizando un volumen de 100 mL a una concentración de ozono de 40 µg/mL. Mientras que en el estudio de tratamiento al paciente en rehabilitación el número de sesiones fue entre 10 a 20, según la evolución, la frecuencia bisemanal, el volumen de 150 mL y la concentración de ozono de 40 µg/mL.

Los procedimientos de aplicación del ozono para cada vía y las concentraciones utilizadas fueron las sugeridas en la Declaración de Madrid.³⁴ El ozono fue generado por un dispositivo medico de clase IIb CE (Ozonette, SEDECAL, España).

Para la evaluación y seguimiento de los pacientes post-Covid-19 se tomó en cuenta la TAC pulmonar antes y después del tratamiento, oximetría antes y después del tratamiento, laboratorio: ferritina, dímero D, prueba serológica rápida (NOVA TEST® Covid-19 IgG/IgM Antibody Test (Colloidal Gold, Atlaslink Beijing Technology Co Ltd, China) y PCR-TR. En el caso del grupo donde se aplicó ozono como prevención, se registró el consumo de suplementos nutricionales y en el caso de los pacientes Covid-19 en rehabilitación, la terapia concomitante fue: Por vía parenteral, dos veces por semana: glutatión 1 g, ácido ascórbico 1 g, ácido alfa-lipoico 9,0 g (en 250 mL de solución salina 0,9%). Por vía oral, con frecuencia diaria: vitamina D 2000 unidades, zinc 40 mg y magnesio: 400 mg.

Para el análisis estadístico de los datos se aplicó la prueba preliminar para la detección de errores / valores atípicos OULIERS. Posteriormente, los datos se analizaron con un análisis de varianza unidireccional (ANOVA) seguido de una prueba de homogeneidad de varianza (Bartlett-Box). Además, se utilizó una prueba de comparación múltiple (prueba de Duncan). Los resultados se presentarán como media \pm desviación estándar.

Las variables continuas y categóricas se presentan como mediana (IQR) y n (%), respectivamente. La prueba U de Mann-Whitney, la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher se utiliza para comparar las diferencias entre los valores antes y después. Un α de dos lados fue menor a 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando SPSS Estadísticas de IBM SPSS software (versión 2015), a menos que se indique lo contrario.

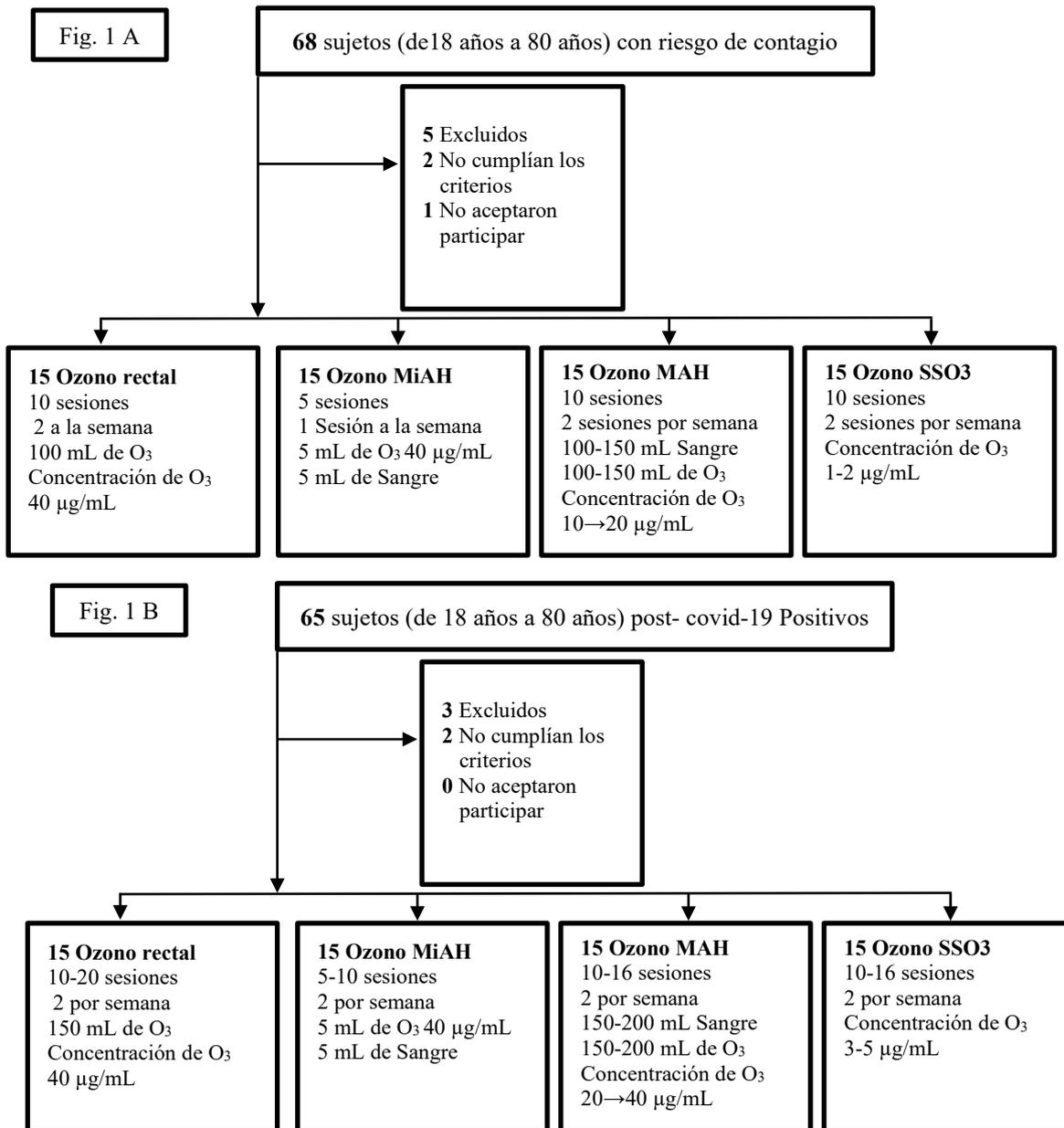


Figura 1. Esquema de trabajo y tratamiento de los sujetos estudiados. A. Esquema de tratamiento preventivo. B. Esquema de tratamiento de intervención en pacientes post Covid-19. MiAH, auto hemoterapia menor; MAH, auto hemoterapia mayor; SSO3, solución salina ozonizada.

Resultados

En el estudio de prevención participaron 60 sujetos que fueron tratados por 5 semanas. Los datos demográficos y clínicos se muestran en la Tab. 1. En el momento de la incorporación de los participantes al estudio todos eran negativos para Covid-19 según el PCR y la prueba serológica. El número de sujetos hombres fue de 35 (58 %) y mujeres 25 (41 %). Durante el periodo de estudio ninguno de los sujetos estudiados presentó síntomas de Covid-19. El estudio siguió la evolución de los pacientes por 12 semanas después del tratamiento con ozono, atendiendo a la presencia de síntomas. En ese periodo ninguno de los sujetos mostró síntomas indicativos de la infección. La mayor parte de los sujetos tratados (85 %) (personal no médico), eran personas con una vida laboral / estudiantil, activa con altos niveles de exposición.

Tabla 1. Datos demográficos de los sujetos en el estudio de prevención.

Variable	Total
n	60
Edad, Media (Min-Max) años	27-70
Fumadores n (%)	12 (20 %)
Comorbilidades n (%)	
Hipertensión	16 (26 %)
Asma	8 (13 %)
Obesidad	9 (15 %)
Diabetes	15 (25 %)
Presión arterial (mm Hg)	
Sistólica, Media (Min-Max)	120 (130-110)
Diastólica, Media (Min-Max)	75 (70-90)
O ₂ saturación, Mediana (Min-Max) %	96 (95-97)
Nivel de riesgo de exposición	
Personal médico n (%)	2 (3 %)
Personal para médico n (%)	4 (6 %)
Administrativo n (%)	2 (3 %)
Otros n (%)	52 (86 %)

En el estudio de intervención con ozono en la fase de rehabilitación participaron 60 pacientes (35 hombres y 25 mujeres) que fueron tratados por 2 semanas. Los datos demográficos y clínicos se muestran en la Tabla 2. Se evidenció que el 100 % de los pacientes, no presentaron fiebre (temperatura axilar menor de 37,5 °C). El síntoma clínico fundamental fue el cansancio que se manifestó en el 58 % de los pacientes. Síntomas como sensación de resfriado y diarrea no se presentaron en este grupo de pacientes. Solo un 8 % de los pacientes necesitó la respiración asistida (ventilación mecánica controlada).

Tabla 2. Datos demográficos de los sujetos en el estudio de utilización del ozono como terapia complementaria en la rehabilitación del Covid-19.

Variable	Total
n	60
Edad, Media (Min-Max) años	48 (25-70)
Fumadores n (%)	17 (28 %)
Comorbilidades n (%)	
Hipertensión	13 (21 %)
Asma	9 (15 %)
Obesidad	6 (10 %)
Diabetes	15 (25 %)
Necesidad de respiración asistida durante la admisión	5 (8 %)
Presión arterial (mm Hg)	
Sistólica, Media (Min-Max)	135 (130-140)
Diastólica, Media (Min-Max)	84 (80-95)
O ₂ saturación, Mediana (Min-Max) %	88-96
Síntomas	
Cansancio n (%)	35 (58 %)
Dipnea n (%)	10 (16 %)
Polimialgia n (%)	8 (13 %)
Dolor de cabeza n (%)	7 (11 %)

Los datos de laboratorio de los pacientes en rehabilitación por Covid-19 antes del tratamiento complementario con ozono se muestran en la Tab. 3. Se evidenció una marcada leucocitosis, aumento de LDH, ALT, ferritina y dímero D. Prevalían en este grupo entre un 5 % a un 20 % de síntomas relativos al compromiso de la función respiratoria. Aún con PCR negativo para SARSCoV2 un 8 % de los pacientes se encontraba en condiciones severas y un 23 % en un estado de gravedad medio.

Tabla 3. Datos de laboratorio y radiológico del grupo de 60 pacientes Covid-19 bajo estudio.

Variable	Intervalo de referencia	Valor (media \pm D.E.)
Leucocitos, mean \pm SD	(4,5 – 11) x 10 ⁹ cel. /L	13, 5 \pm 3,6
Linfocitos, media \pm SD	(1,0 – 4,8) x 10 ⁹ cel. /L	1,9 \pm 0,3
Plaquetas, media \pm SD	(150-450) x 10 ⁹ cel. /L	164 \pm 15
Eosinófilos, media \pm SD	(0-0,4) x 10 ⁹ cel. /L	0,1 \pm 0,0
Hemoglobina, media \pm SD	Hombre 138-172 g/L Mujer 120-156 g/L	162 \pm 12
Ferritina, media \pm SD	Hombre 18-350 μ g/L Mujer 18-204 μ g/L	521,7 \pm 45,7
Fibrinógeno, media \pm SD	2 – 4 g /L	3 \pm 0
D-Dímero, media \pm SD	< 250 μ g/L	1 700 \pm 0
LDH, mean \pm SD	< 270 U/L	290 \pm 23
ALT, mean \pm SD	< 48 U/L	53 \pm 6
AST, mean \pm SD	< 42 U/L	33 \pm 7
CRP, mean \pm SD	< 10 mg/L	8,5 \pm 0,8
Hallazgos Radiológicos		Número (%)
GGOI	Unilateral n (%)	12 (20 %)
	Bilateral n (%)	8 (13 %)
Auscultación pulmonar		
Estertores	Unilateral n (%)	7 ((11 %)
	Bilateral n (%)	5 (8 %)
Estertores / Ronquidos	Unilateral n (%)	5 (5 %)
Sibilancias	Bilateral n (%)	10 (16 %)
Severidad de la enfermedad		
Media ²	n (%)	14 (23 %)
Severa ²	n (%)	5 (8 %)

Legenda: ALT, Alanina aminotransferasa; AST, Aspartato aminotransferasa; GGOI, *Ground-glass opacity infiltration*; LDH, Lactato deshidrogenasa; CRP, Proteína C-reactiva; Criterio de severidad de acuerdo al Centro de Control y Prevención de Enfermedades de China.³⁵ Los parámetros evidenciados en negritas se encontraron fuera del intervalo de referencia normal.

La eficacia del tratamiento con ozono en los pacientes del grupo de prevención se evidenció porque a pesar del alto nivel de exposición del grupo, ningún sujeto se enfermó durante el periodo de tratamiento o en el periodo de seguimiento post tratamiento (12 semanas). En este grupo de pacientes, (fuera del periodo de 12 semanas de seguimiento), se presentaron infecciones 4 meses después del ciclo de tratamiento preventivo, en 10 pacientes (16 %). En este caso los síntomas clínicos fueron leves y la recuperación rápida y sin secuelas. En los 10 pacientes que se infectaron las vías que se habían utilizado eran: 4 por insuflación rectal y 6 con auto hemo terapia menor. Sin embargo, en pacientes que no recibieron tratamiento preventivo (grupo post-Covid-19) la gravedad de los síntomas fue mayor y su recuperación tardía dejando algunas secuelas. Con la aplicación de ozonoterapia fueron desapareciendo de acuerdo a la complicación presentada. En el estudio de prevención, incluida la fase de tratamiento y la fase de seguimiento de 12 semanas no se observaron diferencias en cuanto a la vía de administración de ozono aplicada y el nivel de prevención alcanzado.

En el estudio de tratamiento del paciente Covid-19 en fase de rehabilitación, al inicio del estudio se presentaron pequeños focos de infección en 25 pacientes. Al final del estudio la TAC de control se presentó completamente libre de infección en el 100 % de los casos. Los parámetros de oximetría de los pacientes con secuelas post-Covid 19 al inicio eran $92\pm 4\%$ luego de la terapia, al 5to día aumentó a $94\pm 1\%$ y a partir del 8vo día se regularizó a $98\pm 1\%$. Los valores de ferritina, dímero D fueron disminuyendo desde el 3er día de aplicación del tratamiento para finalmente entrar en los intervalos normales, al finalizar las 10 sesiones.

En los 30 pacientes tratados tanto con MiAH o RiO₃, la normalización de los síntomas clínicos (dolor articular, cansancio, fatiga, debilidad, olfato y gusto) además de Rx y los exámenes del laboratorio tomaron como promedio entre 7 a 8 semanas. Por otra parte, en los otros 30 pacientes que fueron tratados con MAH o SSO₃ los síntomas, indicadores de laboratorio y estudios imagenológicos se normalizaron en la totalidad de los pacientes entre la semana 3 y 4 de tratamiento. En este caso fue evidente que las vías de administración de ozono más efectivas fueron la MAH y la SSO₃.

Discusión

Con el tratamiento preventivo se busca disminuir la tasa de infección y complicaciones en caso de contagio. En este estudio, se evidenció que de 60 participantes que optaron por el protocolo de profilaxis por diversas vías de aplicación del ozono, ninguno resultó positivo al Covid-19 durante la etapa de tratamiento o en la ventana de post tratamiento de 12 semanas. Este valor está en concordancia con el 2,19 % de positividad encontrado por el único estudio de prevención de Covid-19 con ozono actualmente publicado.³² Anteriormente se había seleccionado como protocolo profiláctico la administración de ozono mediante la MIAH más una suplementación vitamínica.³² En el presente estudio no se encontraron diferencias en cuanto al porcentaje de prevención para las distintas vías de administración empleadas. Esto hace pensar que probablemente la vía de administración más recomendable sería un protocolo basado en la vía rectal, por su bajo índice de invasividad.³⁶

Los resultados de este estudio sugieren que los participantes bajo tratamiento preventivo con ozono eran menos susceptibles a la infección por Covid-19. Según los datos del Sistema Único de Información en Salud (SUIS) del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) de Venezuela, la tasa de incidencia de casos positivos de Covid-19 en el periodo de estudio en el distrito capital fue de aproximadamente 5,3%.³⁷ Se puede concluir a partir de la comparación de la tasa de incidencia de la comunidad y la población de estudio, hubo una disminución significativa ($p < 0,05$) en la tasa de incidencia de Covid-19 después del tratamiento con el protocolo de profilaxis con ozono, lo que sugiere que el tratamiento puede tener su papel en la prevención de Covid-19. En este estudio no se presentaron eventos adversos relacionados con la ozonoterapia lo que evidencia la seguridad de su aplicación. Los efectos positivos del ozono en el estudio de prevención pueden relacionarse con sus propiedades inmunomoduladoras.^{12,21,38}

La recuperación del paciente Covid-19 puede durar hasta seis meses después de la infección aguda. Los supervivientes de Covid-19 presentan principalmente problemas de fatiga o debilidad muscular, dificultades para dormir y ansiedad o depresión.³⁹ Los pacientes que estuvieron más gravemente enfermos durante su estancia hospitalaria tienen capacidades de difusión pulmonar más gravemente deterioradas y manifestaciones anormales en las imágenes del tórax, y son la principal población objetivo para la intervención de manera de acelerar su recuperación a largo plazo. En el grupo de pacientes en estado de recuperación, la intervención con ozono, básicamente con las técnicas de MAH y SSO3 logró su rehabilitación en un periodo no superior al mes de tratamiento. Lo anterior marca una diferencia significativa ($p < 0,05$) con respecto al curso natural de la rehabilitación de este tipo de paciente.

En este caso, las hipótesis sobre los mecanismos de acción por los cuales puede favorecer el ozono este proceso son los siguientes: Modulación del balance Nrf2 / NF-κB, modulación de la liberación de citocinas, mejoría de la condición de hipoxia, mejoría del flujo sanguíneo, liberación de óxido nítrico, modulación del estrés oxidativo, efecto citoprotector y efectos sobre la normalización del microbiota intestinal.^{3,6,40} Todas las hipótesis se basan en estudios preclínicos previos, moleculares y clínicos que soportan el uso del ozono médico desde el punto de vista científico. De hecho, la biblioteca especializada del ISCO3 (www.isco3.org) contiene en la actualidad más de 3400 estudios sobre el uso médico del ozono, de los cuales 683 (21 %) son estudios básicos y 2 227 (70 %) son estudios clínicos.

Conclusiones

Los pacientes que recibieron tratamiento preventivo con ozono a pesar de estar expuestos al contagio, no se enfermaron de Covid-19. Durante el periodo posterior de seguimiento, los que contrajeron la enfermedad (16 %) manifestaron síntomas clínicos leves y la recuperación fue rápida y sin secuelas. En este caso la vía de administración del ozono no incidió en los resultados.

Se evidenció que en los pacientes a los que se le aplicó ozonoterapia post-covid-19, las secuelas fueron disminuyendo progresivamente con recuperación rápida del paciente, para una recuperación total en un periodo de 4 a 8 semanas. Los focos de infección determinados por el estudio imagenológico (TAC) desaparecieron totalmente; además la oximetría mejoró notablemente a partir de la aplicación de ozono al igual que los niveles de ferritina y dímero D. Los tiempos de recuperación fueron significativamente menores ($p < 0,05$) en los pacientes tratados con MAH o SSO3. Aun con un estudio limitado en cuanto a número de pacientes, los resultados en prevención y rehabilitación son alentadores. Dada la baja incidencia de reacciones colaterales de la ozonoterapia y estos resultados preliminares, se recomienda la realización de estudios clínicos más amplios que permitan establecer el valor del tratamiento con ozono en la prevención de la infección por Covid-19 y en la rehabilitación de los pacientes post-Covid-19.

Referencias Bibliográficas

1. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* Apr 10 2020;21(7).
2. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* Jul 30 2020;370:m2980.
3. Martínez-Sánchez G, Schwartz A, Di-Donna V. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(389).
4. Manjunath SN, Sakar M, Katapadi M, Geetha Balakrishna R. Recent case studies on the use of ozone to combat coronavirus: Problems and perspectives. *Environ Technol Innov.* Feb 2021;21:101313.
5. Cattel F, Giordano S, Bertiond C, et al. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. *Virus Res.* Oct 25 2020;291:198207.
6. Gavazza A, Marchegiani A, Rossi G, et al. Ozone Therapy as a Possible Option in COVID-19 Management. *Front Public Health.* 2020;8:417.
7. Valdenassi L, Franzini M, Ricevuti G, Rinaldi L, Galoforo AC, Tirelli U. Potential mechanisms by which the oxygen-ozone (O₂-O₃) therapy could contribute to the treatment against the coronavirus COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* Apr 2020;24(8):4059-4061.
8. Marini S, Maggiorotti M, Dardes N, et al. Oxygen-Ozone Therapy as Adjuvant in the Current Emergency in SARS-COV-2 Infection: A Clinical Study *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents.* 2020;34(3).
9. Menendez-Cepero S, Marques-Magallanes-Regojo J, Hernandez-Martinez A, Talló FH, Baeza-Noci J. Therapeutic Effects of Ozone Therapy that Justifies Its Use for the Treatment of COVID-19. *J Neurol Neurocrit Care.* 2020;3(1):1-6.
10. Hernandez A, Papadacos PJ, Torres A, et al. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* Apr 14 2020.
11. Bilal-Mohamad A-O. Ozone Autohemotherapy: Possible Mechanisms of Anti-Viral Action and Anti Oxidative. *J Infect Dis Epidemiol.* 2020;6(117).
12. Ricevuti G, Franzini M, Valdenassi L. Oxygen-ozone immunocutaneous therapy in COVID-19 outbreak: facts and figures. *Ozone Therapy.* 2020;5(1).
13. Farias J, Farias A, Souza A. Ozone therapy as an adjunct in the treatment to COVID-19. *Rev Bras Fisiol Exerc.* 2020;19(Supl 2):S5-S8.
14. Fernández-Cuadros ME, Albaladejo-Florín MJ, Peña-Lora D, Álava-Rabasa S, Pérez-Moro OS. Ozone (O₃) and SARS-CoV-2: Physiological Bases and Their Therapeutic Possibilities According to COVID-19 Evolutionary Stage. *SN Compr. Clin. Med.* 2020;2:1094 –1102
15. Borroto-Rodríguez V, Jiménez-Tapia A. Ozonoterapia, propuesta justificada para la prevención y rehabilitación en COVID-19 [Ozone therapy, a justified proposal for the prevention and rehabilitation in COVID-19] *Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación.* 2020;12(3):e520.
16. Borroto-Rodríguez V, Jiménez-Tapia A, Dragustinovis-Ruiz ME. Ozonoterapia enteral: una posible opción segura y económica para pacientes COVID-19 [Enteral Ozone Therapy: a Possible Safe and Economical Option for COVID-19 Patients]. *Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación.* 2020;12(3):e535.
17. Rinaldi GT, Villani ER, Franza L. Ozonotherapy: a multirole weapon, topical pathway against SARS-COV-2. *Pre print.* 2020.
18. Fernandez-Cuadros ME, Albaladejo-Florin MJ, Alava-Rabasa S, et al. Effect of Rectal Ozone (O₃) in Severe COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results. *SN Compr Clin Med.* Aug 3 2020:1-9.
19. Peña-Lora D, Albaladejo-Florín MJ, Fernández-Cuadros ME. Uso de Ozonoterapia en paciente anciana con neumonía grave por COVID-19. *Revista Española de Geriátria y Gerontología.* 2020;in press.
20. Schwartz A, Narros RM. COVID-19 Dermatological manifestations. Presentation of two cases. *Ozone Therapy Global Journal.* 2020;10(1):27-38.
21. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, et al. Oxygen-ozone (O₂-O₃) immunocutaneous therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *Int Immunopharmacol.* Aug 8 2020;88:106879.

22. Hernández A, Viñals M, Pablos A, et al. Ozone therapy for patients with SARS-COV-2 pneumonia: a single-center prospective cohort study. *Pre-pint*. 2020.
23. Zheng Z, Dong M, Hu K. A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19. *J Med Virol*. May 21 2020.
24. Wu J, Cherie T, Hongzhi Y, et al. Recovery of One ICU-Acquired COVID-19 Patient Via Ozonated Autohemotherapy. *Pre print SSRN*. 2020.
25. Hernandez A, Vinals M, Isidoro T, Vilas F. Potential Role of Oxygen-Ozone Therapy in Treatment of COVID-19 Pneumonia. *Am J Case Rep*. Aug 17 2020;21:e925849.
26. Hernandez A, Vinals M, Pablos A, et al. Ozone therapy for patients with COVID-19 pneumonia: Preliminary report of a prospective case-control study. *Int Immunopharmacol*. Dec 5 2020;90:107261.
27. Wu J, Tan CS, Yu H, et al. Recovery of Four COVID-19 Patients via Ozonated Autohemotherapy. *Innovation (N Y)*. Nov 25 2020;1(3):100060.
28. Tascini C, Sermann G, Pagotto A, et al. Blood ozonization in patients with mild to moderate COVID-19 pneumonia: a single centre experience. *Intern Emerg Med*. Nov 1 2020.
29. Araimo F, Imperiale C, Tordiglione P, et al. Ozone as adjuvant support in the treatment of COVID-19: A preliminary report of probiozovid trial. *J Med Virol*. Oct 28 2020.
30. Razzaq HA, Hasan MS, Al-Dhalemy MF, Al-Silaykhee WM, Alhmadi HB, Majeed ZA. Utilization of Ozone as a Complementary Therapy for COVID-19 Patients. *International Journal of Psychosocial Rehabilitation*. 2020;24(7):10577-10588.
31. Schwartz A, Martínez-Sánchez G, Menassa de Lucía A, Mejía Viana S, Alina Mita C. Complementary Application of the Ozonized Saline Solution in Mild and Severe Patients with Pneumonia Covid-19: A Non-randomized Pilot Study. *JPPR*. 2021;9(2):126-142.
32. Shah M, Captain J, Ganu G. Immunity prophylaxis with ozone therapy –review report *EJBPS*. 2020;7(12):86-88.
33. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. Nov 27 2013;310(20):2191-2194.
34. ISCO3. *Madrid Declaration on Ozone Therapy*. 3 ed. Madrid, Spain: ISCO3; 2020.
35. Shang Y, Pan C, Yang X, et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann Intensive Care*. Jun 6 2020;10(1):73.
36. Martínez-Sánchez G, Re L. Rectal administration and its application in ozonotherapy. *Int. J. Ozone Therap*. 2012;11:41-49.
37. Daniel-Antonio SB, M.B. E-C, G.U. F, G.R. J-M. Análisis Epidemiológico de COVID-19. República Bolivariana de Venezuela. *Observador del Conocimiento*. 2020;5(2):32-52.
38. Díaz-Luis J, Menéndez-Cepero S, Macías-Abraham C, Fariñas-Rodríguez L. Systemic Ozone Therapy by Rectal Insufflation for Immunoglobulin A Deficiency. 2018.
39. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. Jan 16 2021;397(10270):220-232.
40. Tommaso-Ranaldi G, Rocco-Villani E, Franza L. Rationale for ozone-therapy as an adjuvant therapy in COVID-19: a narrative review. *Med Gas Res*. 2020;10(3):134-138.