

## Ozonoterapia enteral: una posible opción segura y económica para pacientes con COVID-19

Enteral Ozone Therapy: a Possible Safe and Economical Option for COVID-19 Patients

Vivian Borroto Rodríguez<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0001-7651-9835>

Antonio Jiménez Tapia<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0002-0956-7930>

María Esther Dragustinovis Ruiz<sup>3</sup> <http://orcid.org/0000-0003-3347-2242>

<sup>1</sup>Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Centro de Tratamiento Hope4Cancer. Cancún, México.

<sup>3</sup>Laboratorios de Diagnóstico Molecular y Genómico Inmunología SIDMOL. DF, México.

\*Autor para la correspondencia: [dra.vivianborroto@gmail.com](mailto:dra.vivianborroto@gmail.com)

### RESUMEN

La infección por el SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, es una pandemia para la cual actualmente no hay vacunas o tratamientos farmacéuticos específicos disponibles. La ozonoterapia ha sido propuesta para tratar esta enfermedad. Se revisó la literatura disponible desde el año 2000 hasta el 2020 con el objetivo de identificar revisiones y estudios preclínicos y clínicos que aporten información sobre los efectos biológicos y terapéuticos de la administración sistémica del ozono por vía enteral tipo insuflación rectal que pudieran ser útiles en las diferentes fases, etapas y grados de severidad de esta enfermedad, así como en la prevención y rehabilitación de posibles secuelas. Se empleó el motor de búsqueda Google Académico y se consultaron artículos de las bases de datos PubMed y SciELO de la Biblioteca Virtual de Salud. Se encontró información que indica que la aplicación rectal de ozono tiene acciones biológicas y terapéuticas que pueden ser útiles para tratar la COVID-19 en dos fases clínicas, en los grados de severidad leve, moderado y grave; así como para la prevención y rehabilitación de las posibles secuelas. También pudiera servir para tratar a pacientes con altos factores de riesgos que estén expuestos a esta infección.

**Palabras clave:** ozonoterapia; COVID-19; rectal; prevención.

## **ABSTRACT**

SARS-CoV-2 infection causing COVID-19 disease is a pandemic for which there are currently no specific vaccines or pharmaceutical treatments available. Ozone therapy has been proposed to treat this disease. The literature available from 2000 to 2020 was reviewed, with the aim of identifying preclinical and clinical reviews and studies that provide information on the biological and therapeutic effects of systemic administration of ozone by enteral rectal insufflation, which could be useful in the different phases, stages and degrees of severity of this disease, as well as in the prevention and rehabilitation of possible sequelae. The Google Academic search engine was used and articles from the PubMed and SciELO databases of the Virtual Health Library were consulted. Information was found that indicates that the rectal application of ozone has biological and therapeutic actions that could be useful to treat COVID-19 in two clinical phases, in the degrees of mild, moderate and severe severity. As well as for the prevention and rehabilitation of possible sequels. It could also be used to treat patients with high risk factors who are exposed to this infection.

**Keywords:** ozone therapy; COVID-19; rectal; prevention.

Recibido: 25/06/2020

Aceptado: 11/09/2020

## **INTRODUCCIÓN**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado como una pandemia a la infección por el virus SARS-CoV-2 por tener una alta tasa de contagio que se ha extendido por muchos países. Hasta la fecha no existen vacunas o tratamientos específicos disponibles para esta enfermedad. Según los análisis de expertos, esta situación se puede extender en el tiempo, lo que traería como consecuencia el aumento de la cantidad de infectados y el número de muertes.<sup>(1)</sup>

El confinamiento en los domicilios y el aislamiento físico han demostrado ser medidas eficaces para reducir la tasa de contagios, pero no pueden prolongarse indefinidamente y ante la relajación de estas medidas pueden sobrevenir nuevas oleadas epidémicas de esta enfermedad.

En un informe de COVID-19, realizado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de China, se resumen los hallazgos de 72 314 casos. En el documento se señala que el 81 % eran de naturaleza leve con una tasa de letalidad general del 2,3 %. Un pequeño subgrupo (5 %) presentó insuficiencia respiratoria, shock séptico y disfunción multiorgánica que resultó en la muerte en la mitad de estos casos.<sup>(2)</sup>

En otro estudio que incluyó a 138 pacientes hospitalizados en Wuhan, China, se reportó que el 26 % de ellos fueron a una Unidad de Cuidados Intensivos y el 4,3 % murió.<sup>(3)</sup> Sin embargo, a lo largo de la evolución de la pandemia estas cifras han variado, los casos han sobrepasado la capacidad de los sistemas de salud, lo que ha traído como consecuencia que muchos pacientes no han tenido acceso a los servicios de salud, aun necesiéndolos. Los datos cambian rápidamente y los costos en salud son millonarios, así como la afectación a la economía mundial.

Cuando se habla en porcentajes quizás no se percibe la magnitud de esta pandemia, pero es más impactante cuando al cierre de este número se conoció que han enfermado en el mundo más de 27 800 000 personas y han fallecido más de 903 990 por COVID-19, ambas cifras aumentan todos los días.

Los más susceptibles de llegar a fases más graves de la enfermedad son los mayores de 60 años y los que tienen comorbilidades tales como hipertensión arterial, cardiopatías, diabetes, enfermedades pulmonares, obesidad y cáncer.<sup>(4)</sup> Muchos países tienen una población envejecida y son muy frecuentes las enfermedades crónicas que aumentan los riesgos. En Cuba, por ejemplo, el 20,4 % de la población tiene más de 60 años, el 30,9 % padece hipertensión, el 23,7 % son asmáticos y el 10 % padece diabetes.<sup>(5)</sup>

Un sistema inmune no competente, con desbalance en la respuesta de los linfocitos T cooperadores, deriva la respuesta antiviral, a predominio de una respuesta inflamatoria (Th17), más que a una inmunidad celular (Th1), mecanismo por excelencia en la eliminación de un microorganismo patógeno intracelular; resulta en una hipercitoquinemia proinflamatoria, activación de alternativas biológicas que amplifican la respuesta inflamatoria, como la cascada de coagulación que genera más daño hístico, responsable, junto a la linfopenia, de una mayor gravedad clínica. Quienes traen de base una disfunción endotelial por inmunosenescencia y comorbilidades constituyen un riesgo para esta evolución.<sup>(6)</sup>

Se han descrito varios mecanismos moleculares del ozono por los que pudiera ser efectivo para el tratamiento de la COVID-19. Esta terapéutica puede generar una acción moduladora de la vía NFκB/Nrf2 y la expresión de IL-6/IL-1β, lo que promueve un efecto citoprotector y puede producir bloqueo de la replicación viral. Esta acción del ozono se ha demostrado en otras infecciones virales. Estos efectos se pueden obtener con diferentes vías de administración sistémica.<sup>(7,8,9,10)</sup>

Se realizan ensayos clínicos sobre la aplicación de ozonoterapia por autohemoterapia mayor y sueros de solución salina ozonizada a pacientes con COVID-19 en estado moderado y grave, de los cuales aún no se dan los informes de resultados finales. De uno de estos estudios se realizó un reporte preliminar, donde se pudo comprobar que la autohemoterapia ozonizada se asoció con un tiempo significativamente más corto para la recuperación clínica en pacientes con neumonía grave por COVID-19.<sup>(11)</sup>

La aplicación de ozono por vía enteral rectal también está ampliamente estudiada. Esta tiene los mismos efectos básicos descritos para las otras vías mencionadas.<sup>(12)</sup> Esta vía es muy usada en el mundo, por ejemplo, en Cuba cada año se realizan un promedio de 1 250 000 aplicaciones de ozonoterapia que son registradas en un modelo oficial estadístico en el Ministerio de Salud Pública. De estas aplicaciones más

del 50 % son por vía rectal. Esta vía se considera efectiva, económica y generalizable en la atención primaria.<sup>(13)</sup>

Considerando todos estos aspectos se puede pensar que es importante buscar estrategias terapéuticas de prevención efectivas, seguras y económicas que puedan estar al alcance de la población. No solo para tratar a los pacientes graves con SARS-CoV-2, sino para atender tempranamente a los pacientes de riesgos y evitar avancen a una fase más grave de la COVID-19, así como prevenir las posibles secuelas de esta enfermedad. “Ir delante del virus, no detrás del virus”.

La aplicación de ozono puede ser una opción terapéutica y la vía enteral es de estas la más económica. Siguiendo esta línea de pensamiento, en este trabajo tiene el objetivo de identificar en la literatura disponible en los últimos 20 años los efectos del ozono administrados por vía enteral por insuflación rectal que pudieran beneficiar a los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

El objetivo de la presente investigación es identificar revisiones y estudios preclínicos y clínicos que aporten información sobre los efectos biológicos y terapéuticos de la administración sistémica del ozono por vía enteral tipo insuflación rectal que pudieran ser útiles en las diferentes fases, etapas y grados de severidad de la COVID-19, así como en la prevención y rehabilitación de posibles secuelas.

## MÉTODOS

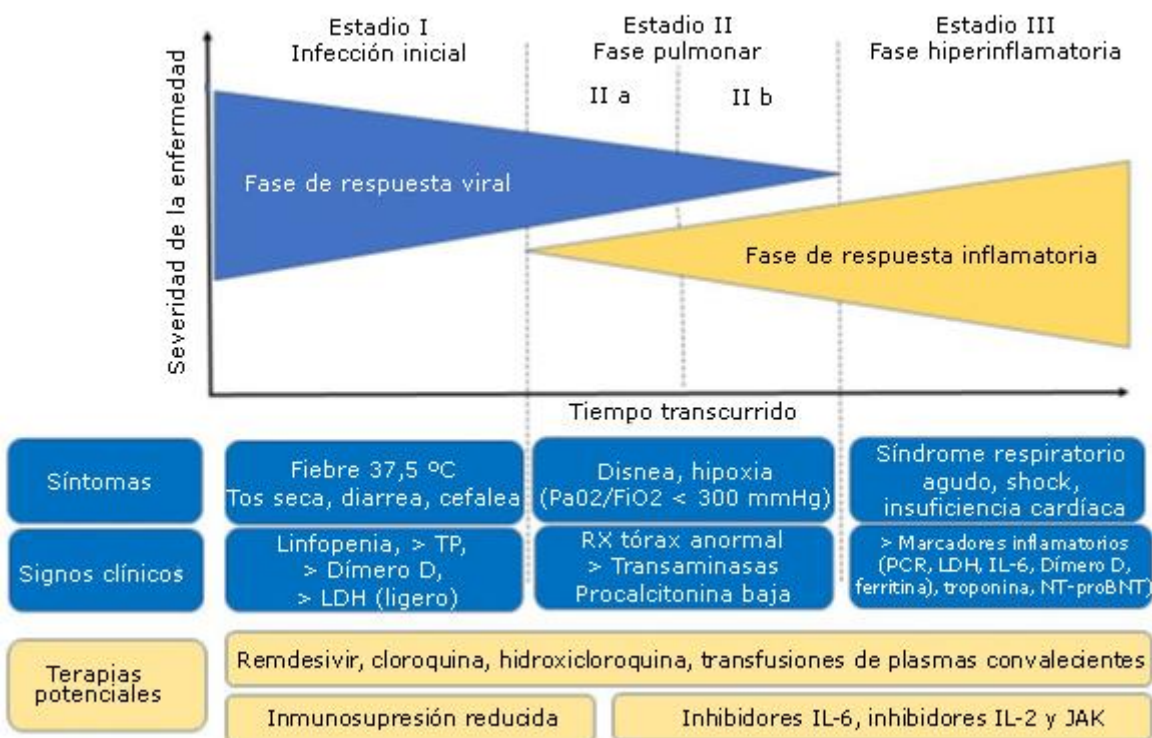
Se analizó la literatura disponible desde el año 2000 hasta el 2020, incluyendo revisiones y estudios preclínicos y clínicos que aportaron información sobre los efectos biológicos y terapéuticos del ozono en general, y de manera específica sobre la administración sistémica del ozono por vía enteral tipo insuflación rectal que pudieran ser útiles en la fase de respuesta viral y la fase de respuesta inflamatoria en sus diferentes estadios y grados de severidad de la COVID-19, así como en la prevención y rehabilitación de posibles secuelas.

Los efectos biológicos tenidos en cuenta fueron los relacionados con la modulación del estado redox celular y plasmático, la inmunomodulación, efecto antiinflamatorio, disminución de la hipoxia y acción antiviral, así como la protección y recuperación de órganos dianas, que pueden ser afectados en esta enfermedad. Se empleó el motor de búsqueda Google Académico y se consultaron artículos de las bases de datos PubMed y SciELO de la Biblioteca Virtual de Salud.

## DESARROLLO

### Características clínicas generales y particularidades de la infección por SARS-CoV-2

Para hacer una estrategia de intervención terapéutica y confeccionar un protocolo es significativo tomar en consideración la fisiopatología de la enfermedad a tratar y las diferentes fases y estadios clínicos en las que se puede intervenir. *Siddiqi* y otros propusieron un sistema de clasificación de tres estadios, que puede ser útil para definir la terapia a utilizar en cada una. Reconocieron que la COVID-19 exhibe tres grados de gravedad creciente que corresponden con distintos hallazgos clínicos y diferentes respuestas al tratamiento (**Fig. 1**).<sup>(14)</sup>



**Fig. 1-** Clasificación en 3 estadios, reconociendo que la enfermedad COVID-19 exhibe tres grados de gravedad creciente, que corresponden con hallazgos clínicos distintos y diferentes respuestas al tratamiento. (*Siddiqi* y otros. Modificado por Manuel Revuelta).

La Organización Mundial de la Salud clasifica a la COVID-19 en cuanto a la severidad en asintomático, síntomas leves sin factores de riesgo, síntomas leves con factores de riesgo, moderado, severo o grave y crítico. Además, reconoce seis principales formas clínicas: Enfermedad no complicada (mínimamente sintomática); infección no complicada de las vías respiratorias bajas (neumonía no complicada); neumonía grave; síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA); sepsis (disfunción orgánica causada por una respuesta no regulada del hospedador ante una infección sospechada o comprobada) y síndrome de choque séptico.<sup>(4)</sup>

Aunque se ha demostrado que mientras más edad tiene el paciente aumenta el riesgo de una forma grave de la enfermedad, se ha observado que algunos pacientes jóvenes infectados con la COVID-19, sin antecedentes de inmunodeficiencia ni de otra comorbilidad, se agravaron rápidamente y presentaron datos clínicos y de laboratorio compatibles con el síndrome de activación macrofágica (SAM).<sup>(15)</sup>

En la fisiopatología del SAM se observa proliferación incontrolada de las células T, activación excesiva de los macrófagos e hipersecreción de citocinas proinflamatorias, interleucina (IL) IL-1 $\beta$ , IL-6, interferón y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). De los parámetros de laboratorio la hiperferritinemia ha sido un indicador de la presencia de esta respuesta inmune exagerada.<sup>(16)</sup>

Cuando el SARS-CoV-2 ha penetrado al interior de las células, se detecta por los receptores Toll like-7 (TLR-7), que se encuentran a nivel de los endosomas. Este es el primer paso para la activación de la respuesta inmune innata, con estimulación de la producción de interferones tipo I, TNF-alfa e IL-6; al mismo tiempo se activan las células NK y macrófagos. Estos últimos juegan un papel fundamental por su capacidad fagocítica y por la presentación de antígenos virales a linfocitos TCD4 para desencadenar la respuesta inmune adaptativa, responsable del control definitivo sobre la infección viral.<sup>(17)</sup>

En un individuo inmunocompetente, la infección por el coronavirus será neutralizada entre dos y tres Semanas hasta entrar en una etapa de recuperación clínica.<sup>(18)</sup> Sin embargo, alrededor del 10 % de los pacientes no logran controlar y neutralizar la infección y el virus, que inicialmente se encontraba focalizado en el tracto respiratorio superior, avanza hacia el tracto respiratorio inferior y desarrolla una neumonía, que puede terminar en una sepsis.

La sepsis se describe como “disfunción multiorgánica causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección”, producida por una sobre activación (aumento de la inflamación) o supresión de la respuesta inmune (inmunosupresión). Esta puede llevar a la disfunción orgánica, lo que antes se denominaba como “sepsis severa.”<sup>(19)</sup>

La disfunción de las células endoteliales inducida por infección resulta en un exceso de generación de trombina y disminución de la fibrinólisis que se traduce en un estado de hipercoagulación en los pacientes con infección.<sup>(20,21)</sup> Además, la hipoxia que existe en la neumonía grave puede estimular la trombosis no solo a través de aumento de la viscosidad de la sangre, sino también por señalización vía de transcripción dependiente del factor inducible por hipoxia.<sup>(22)</sup> Se pudo observar en un estudio que los trastornos de la coagulación fueron más frecuentes en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 que en neumonías por otra infección.<sup>(23)</sup>

Quizás esto se deba al aumento reactivo de la trombotocina después de la inflamación pulmonar que puede generar una reacción inflamatoria más grave e hipercoagulabilidad. También se indica que el recuento de plaquetas puede no ser un marcador sensible para coagulopatía en COVID-19. Los pacientes que traen de base una disfunción endotelial por inmunosenescencia y comorbilidades constituyen de riesgo para esta evolución.

## **Efectos generales del ozono médico administrado por insuflación rectal que pudieran justificar su inclusión en los protocolos de atención a pacientes con infección por SARS-CoV-2**

Las insuflaciones rectales de ozono fueron propuestas por primera vez por Aubourg (1936) para tratar la colitis crónica y las fístulas.<sup>(24)</sup> Se ha aplicado el ozono por vía rectal, con resultados beneficiosos en pacientes diferentes enfermedades infecciosas, tales como osteomielitis crónica, infección por helicobacter pylori, tinea pedis, infección vaginal por clamidias y trichomonas, giardiasis, cryptosporidiosis, en enfermedades virales (hepatitis B y C, HIV, herpes zóster), así como en hepatitis viral tipo A, B y C y las infecciones por herpes simple, herpes zóster y papiloma virus.<sup>(25)</sup>

El efecto biológico de la insuflación rectal de ozono ha sido suficientemente estudiado para avalar su uso.<sup>(26)</sup> El ozono aplicado en forma de insuflación rectal se disuelve en el moco rectal y produce productos de oxidación de lípidos que son adsorbidos por las células rectales y van al sistema sanguíneo sin provocar daños en los tejidos, ni toxicidad sistémica, después de su aplicación repetida en diferentes rangos de dosis. No es un irritante rectal, ni tiene efectos mutagénicos o teratogénicos.<sup>(27)</sup> Por tanto, se considera una vía segura de administración del ozono.

En dosis terapéuticas el ozono actúa como un biorregulador a través de los metabolitos intermediarios del ozono ( $H_2O_2$ , 4-hydroynonenal, etc.) e induce la transducción de señales mediante la oxidación de residuos de glutatión o cisteína y la consecuente activación de los correspondientes factores nucleares. Regula los sistemas antioxidantes a través del señalizador Nrf2 y genera una inmunomodulación vía NFkB.<sup>(28)</sup>

Mediante la insuflación rectal se puede inducir un efecto inmunomodulador local y sistémico, al estimular la síntesis de citocinas y la absorción de muramildipéptido (MDP) y lipopolisacáridos (LPS), derivados de las bacterias de la flora intestinal que tienen actividad inmunoadyuvante. En condiciones fisiológicas, la absorción diaria de trazas de LPS unida a proteínas específicas y lipoproteínas es considerada esencial para el mantenimiento de la respuesta básica de citocinas y el mantenimiento del sistema inmune alerta. La insuflación rectal con  $O_3$ , al favorecer el incremento en la absorción de MDP y LPS, facilita la activación de los linfocitos intrahepáticos y las células de Kupffer (macrófagos). El  $O_3$  puede equilibrar la flora bacteriana y permitir la inmunoactividad normal.<sup>(29)</sup>

Se ha observado que en la mucosa colorrectal de conejos el ozono se disuelve inmediatamente en el agua que recubre los epitelios y reacciona con las heces, mucoproteínas y otras biomoléculas presentes, lo que genera  $H_2O_2$  y lipoperóxidos (LPO). A través de la musculatura pasan los LPO, el  $H_2O_2$  y el oxígeno que son absorbidos por la vía linfática y los capilares venosos. Alcanzan el hígado y entran en la circulación general hasta lograr una disminución en la agregación plaquetaria.<sup>(30)</sup>

Se ha demostrado en varios estudios preclínicos que al aplicar ozono por insuflación rectal se produce mejoría en parámetros que traducen la modulación del sistema inmune y un aumento de la capacidad

antioxidante. En una investigación en ratones, a los que se les aplicó ozono médico mediante insuflación rectal, se constató un incremento en la respuesta humoral hasta que quedaron inmunizados con el antígeno de superficie del virus productor de la hepatitis B después de 20 sesiones. Una semana después se alcanzó un efecto inmunomodulador, lo que favoreció la recuperación de enfermedades virales.<sup>(31)</sup>

También en un modelo experimental de insuficiencia renal crónica en ratas (nefrectomía subtotal) se evaluó el efecto de la aplicación de ozono por vía sistémica rectal en la función renal, la morfología y los parámetros bioquímicos, el rol de la IL-6 en un modelo experimental de insuficiencia renal crónica. La insuflación rectal de ozono durante 15 sesiones después de la nefrectomía, bajó los valores de creatinina sérica y la excreción de proteínas en 24 horas. El estudio histológico demostró que los animales tratados con ozono mostraron menos lesiones y también disminuyó la IL6 en comparación con el grupo sin ozono.<sup>(32)</sup>

En este mismo estudio se comprobó una estimulación significativa en la actividad enzimática de la catalasa, superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa, así como una reducción de glutatión en relación con los controles. También produjo un retraso en el avance de la enfermedad, lo que protegió los riñones contra los mecanismos vasculares, hemorreológicos y oxidativos. Esto se traduce en un efecto protector sobre el tejido renal al disminuir la regulación del estrés oxidativo y la citocina proinflamatoria.<sup>(32)</sup>

Además, se han realizado estudios clínicos que demuestran los efectos del ozono por vía rectal, como antiinflamatorio, modulador del estrés oxidativo y del sistema inmune, así como oxigenante y coadyuvante en el tratamiento y prevención de enfermedades. A continuación se hace referencia a algunos, por ejemplo, en un trabajo realizado en niños con deficiencia en la inmunidad mediada por fagocitos se observó mejoría clínica con incrementó del número de células con capacidad fagocítica normal, después de recibir ozono por insuflación rectal.<sup>(33)</sup>

También se ha observado regulación de la actividad de la enzima gamma glutamil transferasa (GGT) en el suero humano de pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis de rodilla (grados III-IV). La GGT correlacionó linealmente con el glutatión (GSH), un miembro importante del sistema de defensa antioxidante, el que a su vez correlacionó con todas las variables clínicas (dolor, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular).<sup>(34)</sup>

En un ensayo clínico fase 2 controlado, aleatorizado, se demostró que la terapia de ozono por insuflación rectal es una adecuada opción terapéutica para tratar la deficiencia de IgA porque produce efectos antioxidantes e inmunomoduladores y es factible, segura y mínimamente invasiva. En este estudio el grupo control recibió Hebertrans subcutáneo. En los dos grupos se obtuvieron buenos resultados, pero el ozono fue superior en todos los parámetros medidos, aumentó significativamente ( $p < 004$ ) la superóxido dismutasa (92 %) y la capacidad total antioxidante se incrementó en el 100 %.<sup>(35)</sup>

Muchos son los estudios que demuestran el efecto del ozono aplicado por vía rectal en la modulación del sistema antioxidante.<sup>(16)</sup> Uno de ellos fue el realizado en pacientes de edad avanzada con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, como hipertensión (64 %), hipercolesterolemia (53 %), obesidad



(33 %) y tabaquismo (27 %) o con trastornos cardiovascular con presencia de cardiopatía isquémica (67 %) y accidente cerebrovascular (3 %) a los que se les aplicó tratamiento con ozono insuflación rectal, lo cual mejoró la capacidad antioxidante plasmática.<sup>(36)</sup>

El efecto del ozono por insuflación rectal en biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación y en la expresión de CK2 y Nrf2 se observó en pacientes con esclerosis múltiple. Se demostró así que mejoró la actividad de enzimas antioxidantes y los niveles de glutatión reducido celular, y además produjo reducción del daño oxidativo en lípidos y proteínas. Además provocó una disminución de los niveles de citocinas proinflamatorias TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Se incrementó la expresión de CK2 junto con la fosforilación de Nrf2 en células mononucleares. Esto corrobora los efectos antioxidantes y antiinflamatorios del ozono e indica su asociación con la inducción de fosforilación y activación de Nrf2.<sup>(37)</sup>

En la COVID-19 puede desencadenarse fallo multiórgano con afectación de pulmones, riñones, hígado, corazón con una afectación endotelial importante. Por ende, la protección de los diferentes órganos es una estrategia terapéutica que debe tenerse en cuenta para confeccionar los protocolos de atención para esta enfermedad.

Se han conseguido mejorías con la aplicación rectal de ozono en enfermedades pulmonares. Por ejemplo, se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en 50 pacientes con diagnóstico de enfisema pulmonar. Se dividió en tres grupos, uno constituido por 20 pacientes con tratamiento de base más administración de ozono por vía rectal, otros 20 fueron tratados con oxígeno medicinal en vez de ozono por igual vía y 10 pacientes que solo mantuvieron su tratamiento de base.

Se evaluó el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, la capacidad vital forzada, el flujo medio máximo espiratorio y la relación entre la capacidad vital forzada que se espira en el primer segundo y la capacidad vital forzada. Además, se midió el nivel de hemoglobina y el pH sanguíneo y la gasometría arterial (presión parcial de anhídrido carbónico-PaCO<sub>2</sub> y presión parcial de oxígeno-PaO<sub>2</sub>) y las pruebas imagenológicas (radiografía y TAC de tórax), así como la respuesta clínica evolutiva de los pacientes, según espaciamiento de los síntomas más frecuentes: disnea, tos y sibilancias. También se tuvo en cuenta la valoración clínica según la espirometría. Todos los parámetros mejoraron más en el grupo tratado con ozono, no hubo cambios imagenológicos durante el estudio. La vía de aplicación del ozono utilizada fue la rectal.<sup>(38)</sup>

En otro estudio desarrollado en 120 pacientes con diferentes factores de riesgos (edad, diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemias, cardiopatías) se dividió en dos grupos de 60 individuos. Uno recibió ozono por vía rectal más la terapia convencional, mientras que al otro solo se le aplicó la terapia convencional. Los pacientes que recibieron ozonoterapia se mantuvieron más estables que el grupo control desde el punto de vista clínico y bioquímico y no presentaron complicación cerebrovascular, mientras que en el grupo control tres pacientes tuvieron eventos isquémicos transitorios.<sup>(39)</sup>

En la tabla 1 se ofrece un resumen de la relación de los efectos biológicos y terapéuticos del ozono médico a través de los que la ozonoterapia pudiera cumplir los objetivos terapéuticos en la infección viral

por SARS-CoV-2 al ser aplicada por una vía sistémica. Aunque el mecanismo de acción del ozono es el mismo en todas las fases de la enfermedad, algunos tienen más impacto que otros en las diferentes fases de la enfermedad.

**Tabla 1-** Efectos biológicos y terapéuticos conocidos y comprobados del ozono en otras afecciones y su posible relación con los objetivos terapéuticos que pudieran justificar su aplicación en la infección por el virus SARS-CoV-2 según la fase clínica en que se encuentre

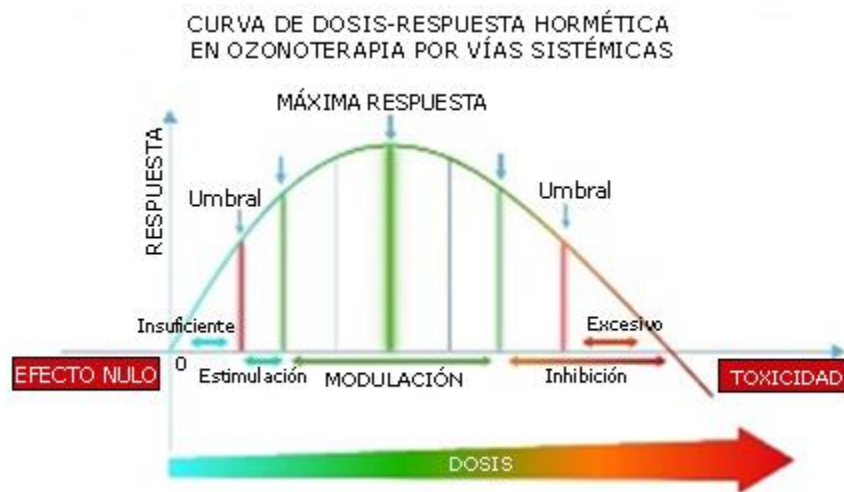
Efecto biológico	Efecto terapéutico comprobado	Posible objetivo terapéutico
Modula el factor nuclear Nrf2, aumenta enzimas antioxidantes, proteínas de estrés térmico y activa el NF- $\kappa$ B	Modula el ambiente antioxidante. Disminución de la carga viral.	Prevención y control de la citotoxicidad en los diferentes órganos diana de la infección. Disminución de la capacidad de transmisión del virus. Disminución de la fiebre, la tos y las algias. Estadio I
Eleva el 2-3 DPG, estimula la glucólisis y producción de ATP, optimiza la bomba sodio Na/K <sup>+</sup> en la membrana celular, aumenta la oxihemoglobina.	Optimiza la reología de la sangre y acrecienta la oxigenación celular y tisular.	Prevención y disminución de la disnea y de la hipoxia de órganos vitales (pulmón, corazón, riñón, hígado, cerebro y otros). Estadio II
Modula interferones y citocinas (IL-4, IL-6, IL-10, TNF).	Inmunomodulación y antinflamatorio	Prevención y control de la tormenta de citoquinas. Prevención y control de síndrome respiratorio agudo, shock, insuficiencia cardíaca. Estadio III

### **Ventajas y polémicas de la aplicación enteral de ozono por insuflación rectal**

Un inconveniente referido de la insuflación rectal es la duda sobre si se alcanza la dosis requerida, por lo imprecisa que puede ser la cantidad de metabolitos secundarios del ozono que son adsorbidos por las células rectales y llegar al sistema sanguíneo para desencadenar la transducción de señales y producir el efecto terapéutico esperado.<sup>(40)</sup> Sin embargo, los resultados, tanto en estudios llevados a cabo en animales como en humanos, reportan una respuesta terapéutica comparable con otras vías sistémicas de aplicación estudiadas.<sup>(41)</sup>

Estos efectos obtenidos a pesar de la variable absorción que pudiera existir por la vía rectal, puede explicarse por el hecho de que el ozono tiene un mecanismo de acción hormético.<sup>(42)</sup> Por tanto, la respuesta no se da en un valor único de dosis sino en un rango de dosis (**Fig. 2**). Aunque el efecto del ozono depende de varios elementos como puede ser la capacidad antioxidante de los diferentes tejidos y

órganos, el estado metabólico y ambiente bioquímico en que se encuentra el organismo en el momento de ser tratado, entre otros.



**Fig. 2-** Modelo de curva de dosis-respuesta hormética de la aplicación de ozono por vías sistémicas: Confeccionado por Vivian Borroto Rodríguez. El ascenso de la dosis hacia el punto de respuesta máxima según los modelos de hormesis produce estimulación de los procesos biológicos, llega un momento en que se logra una modulación, a medida que continúa subiendo la dosis puede producir inhibición de los procesos biológicos generaría apoptosis de células deficientes y si continúa ascendiendo, provocaría daño y muerte celular.

Al tener un intervalo amplio de dosis efectiva permite obtener una respuesta terapéutica aun con las posibles pérdidas ocasionadas por el mecanismo de absorción en el recto. Además, la insuflación rectal tiene la ventaja que requiere menos recursos. Se trata de un método simple, fácil y económico para administrar ozono, por lo que puede ser más fácil su generalización desde la atención primaria de salud.

### **Consideraciones para determinar la dosis de ozono a utilizar**

En el caso de la vía rectal, el ozono se disuelve inmediatamente en el agua que recubre el epitelio y reacciona con sebo o mucoproteínas, heces y cualquier otra biomolécula presente en la película líquida que genera peróxido de hidrógeno (que solo duran 20 segundos). Los lipoperóxidos formados son absorbidos a través de los vasos linfáticos y capilares venosos y llegan primero al hígado y luego entran en la circulación general donde han sido medidos.<sup>(43)</sup>

Para lograr el efecto hormético o de preconditionamiento, la intensidad del estrés necesita ser suficiente para estimular una respuesta efectiva sin causar daño permanente, debe ser subtóxico. La duración de la exposición, necesita estar limitada, debe ser agudo, para permitir reparación y recuperación. Esto produce una respuesta de adaptación por regulación de expresión de genes.

El número de sesiones de tratamiento y la dosis de ozono administrada dependerá de la capacidad antioxidante del paciente que está muy relacionada con su condición general, la edad, la enfermedad

principal y la comorbilidad. Los efectos horméticos del ozono se logran por la aplicación repetida para mantener y aumentar la tolerancia al estrés oxidativo que este induce en el organismo. Esto se logra como promedio a partir de 12 sesiones y es óptima en 20 sesiones para la mayoría de las indicaciones de la ozonoterapia. Con una frecuencia entre una sesión cada 12 horas o tres veces a la semana.

La “ventana terapéutica” del ozono se mueve en rangos entre 0,21  $\mu\text{mol/mL}$  (10 $\mu\text{g/mL}$  del gas por mL de sangre) hasta 1,68  $\mu\text{mol/mL}$  (80 $\mu\text{g/mL}$  del gas), por lo que se estableció las concentraciones de ozono para usos sistémicos van desde 10 a 70  $\mu\text{g/mL}$ .<sup>(44)</sup> En la vía rectal la concentración mayor de 40  $\mu\text{g/mL}$  no debe ser usada porque pudiera producir cambios no deseados en el enterocito. El rango de dosis más usado en Cuba va desde 2500  $\mu\text{g}$  (25 $\mu\text{g/mL}$  de concentración y 100 mL de volumen) a 8000  $\mu\text{g}$  (40  $\mu\text{g/mL}$  de concentración y 200 mL de volumen).

### Conclusiones

Los mecanismos de acción del ozono aplicado por vía rectal, reportados en la literatura revisada, justifican evaluar esta aplicación en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Este tratamiento pudiera estar orientado a disminuir la carga viral, modular el estado redox y el sistema inmune, así como disminuir la inflamación y aumentar la oxigenación tisular. Por todo esto, puede ser beneficioso en las dos fases de sus tres estadios de la enfermedad, incluyendo los grados de severidad leves, moderados y graves, así como en la prevención de complicaciones y en la rehabilitación de las posibles secuelas de la COVID-19. Los resultados encontrados sugieren que los mejores efectos con la terapia de ozono por vía enteral en forma de insuflación rectal se pudieran lograr con la inclusión de esta desde las fases tempranas de la infección por SARS-CoV-2, así como en la rehabilitación temprana de estos pacientes. La ozonoterapia enteral es una posible opción segura y económica para pacientes con la COVID-19.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mizumoto K, Chowell G. Transmission potential of the novel coronavirus (COVID-19) onboard the diamond Princess Cruises Ship, 2020. Infectious disease modelling 2020 [acceso: 05/05/2020]; 5:264-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.003>
2. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19)-China, 2020. China CDC Weekly. 2020 [acceso: 16/03/2020]. Disponible en: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 [acceso: 07/02/2020].
4. Organización Mundial de la Salud (2020). Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave (IRAG) en caso de sospecha de COVID-19: orientaciones provisionales. 2020 [acceso: 04/05/2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331660>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

5. Centro de Estudios de Población y Desarrollo. Envejecimiento de la población cubana. Cuba y sus territorios (2018) de la Oficina Nacional de Estadística e Información (ONEI). 2018 [acceso: 05/05/2020]. Disponible en: <https://www.cubahora.cu/sociedad/cuba-poblacion-de-60-anos-y-mas-parte-ii-mapa>
6. Gauna ME, Bernava JL. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la respuesta inmune trombótica asociada a COVID-19 (RITAC). 2020 CorSalud [acceso: 10/04/2020]; [S.l.] 12(1):60-3. ISSN 2078-7170. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/615/1110>
7. Rowen RJ, Robins H (2020) A Plausible “Penny” Costing Effective Treatment for Corona Virus-Ozone Therapy. *J Infect Dis Epidemiol* 6:113. DOI: <https://doi.org/10.23937/2474-3658/1510113>
8. ISCO3. ISCO3/EPI/00/04. El uso potencial de ozono en SARS-CoV-2/COVID-19. Madrid, 2020. Comité Científico Internacional de Ozonoterapia [acceso: 07/04/2020]. Disponible en: [www.isco3.org](http://www.isco3.org)
9. Hernández A, Baeza J. Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.004>
10. Martínez-Sánchez G, Shhwartz A, Di Donnaa V. Potencial Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants* 2020. [acceso: 05/05/2020]; 9(389). DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9050389>
11. Hernández A, Viñals M, Pablos A, Vilas F, Papadacos PJ, Wijesundera DN, Vives M. Ozone therapy for patients with SARS-COV-2 pneumonia: a singlecenter prospective cohort study. medRxiv preprint. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.03.20117994>
12. ISCO3. ISCO3/MET/00/23 Rectal Insufflation. Ed. Borroto-Rodríguez, Vivian and Martínez-Sánchez G. 2017 [acceso: 05/06/2020]; 9. Disponible en: <https://isco3.org/officialdocs>
13. Borroto Rodríguez V, Lima Hernández LB, Cambara Peña R. (2010) Resultados y proyecciones del Centro Nacional de Medicina Natural y Tradicional para la extensión de la ozonoterapia a la atención primaria de salud y servicios de oncología en el sistema nacional de salud. Contribuciones al desarrollo de la hidrología médica, Medicina Natural y Tradicional. Centro Nacional de Medicina Natural y Tradicional (Primera Edición) GEOTECH, La Habana, 26 pp. ISBN 959-7167-21-2.
14. Hasan K, Siddiqi MD, MSCR, Mandeep R, Mehra MD. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal, *Journal of Heart and Lung Transplantation* (2020) [acceso: 26/04/2020]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
15. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sánchez E, Tat-tersall RS, Manson JJ. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229):1033-4.
16. López PGT, Ramírez SMLP, Torres AMS. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2020 [acceso: 05/06/2020]; 29(1):5-15. DOI: <https://doi.org/10.35366/9332>

17. Ahmadpoor P, Rostaing L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID-19 infection. *Transplant International*. 2020 [acceso: 25/04/2020]. DOI: <https://doi.org/10.1111/tri.13611>
18. Abdulmir AS, Hafidh RR. The Possible Immunological Pathways for the Variable Immunopathogenesis of COVID-19 Infections among Healthy Adults, Elderly and Children. *Electron J Gen Med*. 2020 [acceso: 25/04/2020]; 17(4): em202. DOI: <https://doi.org/10.29333/ejgm/7850>
19. Singer M, Deutschman C, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 2016; 35(8):801-10. Disponible en: <https://www.mendeley.com/catalogue/third-international-consensusdefinitions-sepsis-septic-shock-sepsis3>
20. Levi M, van der Poll T (2017). Coagulation and sepsis. *Thromb Res* 149:38-44.
21. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care*. 2019; 9(1):19.
22. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res*. 2019:181:77-83.
23. Shiyu Yin, Ming Huang, Dengju Li, Ning Tang. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>
24. Aubourg P. (1936). Colibacillose aigue, colibacillose cronique: ameliorations cliniques notables par un traitement d'ozone. *Bull. Med. Paris*; 140:644-54.
25. ISCO3/QAU/01/03. Declaración de Madrid sobre la ozonoterapia 2015-2020. Schwartz-Tapia A, Martínez-Sánchez G, Sabah F, Alvarado-Guómez F, Bazzano-Mastrelli N, Bikina O, Borroto-Rodríguez V, Cakir R, Clavo B, González-Sánchez E, Grechkanov G, Najm Dawood AH, Izzo A, Konrad H, Masini M, Peretiagnyn S, Pereyra, VR, Ruiz Reyes D, Shallenberger F, Vongay V, Xirezhati A, Quintero-Marino, R. Declaración de Madrid sobre la terapia con ozono. 2ª ed. Madrid: ISCO3; ISBN 978-84-606-8312-4; 2015. 50 pp. Disponible en: <https://isco3.org/officialdocs/>
26. Viebahn-Hänsler R, Fernández O, Fahmy Z. Ozone in Medicine: Clinical Evaluation and Evidence Classification of the Systemic Ozone Applications, Major Autohemotherapy and Rectal Insufflation, According to the Requirements for Evidence-Based Medicine. *Ozone: Science & Engineering*. 2016. 38(5) 322-45.
27. Menéndez-Cepero SA, Zamora Z, Hernández F. Importance of the Toxicological Tests in the Application and Safety of Ozone Therapy, *J Ozone Ther*. 2018:2(3). DOI: <https://doi.org/10.7203/jo3t.2.3.2018.10009>
28. Pecorelli, Alessandra & Bocci, Velio & Acquaviva, Alessandra & Belmonte, Giuseppe & Gardi, Concetta & Virgili, Fabio & Ciccoli, Lucia & Valacchi, Giuseppe. NRF2 Activation is involved in

- Ozonated Human Serum Upregulation of HO-1 in Endothelial Cells. Toxicology and applied pharmacology. 267-2012. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.12.001>
29. Díaz Luis J, Macías Abraham C, Menéndez Cepero S. Efecto modulador de la ozonoterapia sobre la actividad del sistema inmune. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2013 [acceso: 06/06/2020]; 29(2): 143-53. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892013000200005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000200005&lng=es)
30. Seda Artis A, Aydogan S, Gokhan Sahin M. The Effects of Colorectally Insufflated Oxygen-ozone on Red Blood Cell Rheology in Rabbits. 2010: 329-36.
31. Zamora Rodríguez, Borrego Álvarez. La mezcla gaseosa ozono-oxígeno incrementa la respuesta humoral contra el antígeno recombinante de superficie del virus de la hepatitis B en ratones. Revista CENIC Ciencias Biológicas. 2002; 33(2)55-7.
32. Calunga JL, Menéndez S, Zamora Z. Ozonetheray on rats submitted to subtotal nephrectomy: role of interleukin 6 and antioxiden System. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2019,38(1).
33. Díaz J, Sardiñas G, Menéndez S, Macías C. Efecto inmunomodulador de la ozonoterapia en niños con deficiencia en la inmunidad mediada por fagocitos. Mediciego 2012;18(1). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol18\\_01\\_2012/articulos/t-9.html](http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol18_01_2012/articulos/t-9.html)
34. León Fernández OS, Takon Oru G, López Cabreja GM, Serrano Espinosa I, García Fernández E. Gamma glutamil transferasa, un marcador de la eficacia clínica del ozono médico y su rol patológico en la artritis reumatoide y la osteoartritis de rodilla. Rev Cubana de Reumatolo. 2020 [acceso: 06/06/2020]; 22(1). Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/756>
35. Díaz-Luis J, Menéndez-Cepero S, Macías-Abraham C, Fariñas-Rodríguez L. Systemic Ozone Therapy by Rectal Insufflation for Immunoglobulin A Deficiency. MEDICC Review, January 2018: 20(1).
36. Wilkins-Perez: Ozone and Cardiovascular Diseases in Elderly Patients. Oxid Antioxid Med Sci. 2015; 4: 23-7. DOI: <https://doi.org/10.5455/oams.250115.or.080>
37. Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, Hernández-Matos Y, Barrios JM, Martínez-Sánchez G, Al-Dalaien SM. Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients. Eur J Pharmacol. 2017 Sep 15; 811:148-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.06.017>
38. Calunga JL, Paz AY, Menéndez CS, Martínez A, Hernández A. Rectal ozone therapy for patients with pulmonary emphysema. Rev Med Chile 2011; 139:439-47.
39. Borroto V, Lima LB, Lima S, Marín M, Castellanos JC, Cambara R. (2013) Prevención del ictus con la aplicación de ozonoterapia. Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación; 5(1).
40. Baeza Noci J, Cabo Soler JR, Gómez Moraleda M, Menéndez Cepero S, Re Lamberto. (2015) WFOT's Review on Evidence Based Ozone Therapy© World Federation of Ozone Therapy–WFOT

[acceso: 08/06/2020]. Disponible en: <https://asociatia-ozonoterapie.ro/evidence-based-ozone-therapy-wfot-review>

41. Martínez-Sánchez G, Menéndez-Cepero S, Copello M, Díaz-Llera S; Re L. (2012). Rectal insufflations are a valid way in ozonotherapy. *Revista Española de Ozonoterapia*. 2(1)233-5.
42. Bocci V, Valacchi G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. *Front Chem*. 2015;3:4. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2015.00004>; PMID: 25699252; PMCID: PMC4313773.
43. Bocci V, Borrelli E, Corradeschi F, Valacchi G. Efectos sistémicos después de la insuflación colorrectal de oxígeno-ozono en conejos. *Int J Med Biol Environ*. 2000; 28:109-13 [Google Scholar].
44. Bocci V, Zanardi I, and Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *J. Transl. Med*. 2011, 9:66-77. DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-66>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.