

Especialización en Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA
JUAN N. CORPAS

Educación y Salud de Calidad
con Sentido Social

Trabajo de grado

**EFFECTO BENÉFICO DEL USO DE LA OZONOTERAPIA COMO TERAPÉUTICA
COMPLEMENTARIA FRENTE AL COVID-19**

**VICTOR HUGO LINARES OSORIO
GRACE STEPHANIE PÁRAMO GONZÁLEZ
LUIS ALBERTO RIVERA DÁVALOS
ANDRÉS FELIPE RODRÍGUEZ MOLINA**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS Y FARMACOLOGÍA
VEGETAL
BOGOTÁ
2021**

**EFFECTO BENÉFICO DEL USO DE LA OZONOTERAPIA COMO TERAPÉUTICA
COMPLEMENTARIA FRENTE AL COVID-19**

**TRABAJO DE TESIS PARA OPTAR POR EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
TERAPEUTICAS ALTERNATIVAS Y FARMACOLOGIA VEGETAL**

**DR. VICTOR HUGO FORERO SUPELANO
DOCENTE CÁTEDRA INVESTIGACIÓN**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS Y FARMACOLOGÍA
VEGETAL
BOGOTÁ
2021**

Nota de Aceptación

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

BOGOTÁ 28 MAYO 2021

Dedicamos este proyecto de investigación primeramente a Dios que nos brinda su sabiduría día a día y nos llena de fuerza para caminar por este sendero de la vida; y a nuestras familias que con su amor y entrega han estado cada minuto apoyándonos en este camino.

AGRADECIMIENTOS

A aquellos que han dado con altruismo y abnegación el buen uso del método científico y que hacen que las Terapéuticas alternativas y Farmacología Vegetal sean un estandarte y un objetivo actual que potencie y beneficie el principio humano de la salud.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	11
OBJETIVOS.....	12
OBJETIVO GENERAL.....	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACIÓN	13
1. MARCO TEÓRICO	14
2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	21
2.1. MATERIALES	22
2.1.1. Muestra:	22
2.2. METODOLOGÍA	23
2.2.1. Diseño	23
2.2.2.1. Criterios de inclusión	23
2.2.3. Medidas de desenlace.....	24
2.2.5. Consideraciones éticas	24
3. DESARROLLO DEL PROYECTO	25
3.1. ANÁLISIS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO	26
CONCLUSIONES	34
RECOMENDACIONES.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Distribución y resumen de los estudios seleccionados en relación sobre el posible efecto benéfico del uso de la Ozonoterapia como terapéutica complementaria frente al COVID-19.....	26
---	----

GLOSARIO

Analgésicas: Que hace que un dolor o molestia sea menos intenso o desaparezca, sin causar pérdida de la conciencia o el conocimiento.

Antinflamatorias: Que reduce o combate los síntomas y los signos de la inflamación.

Antimicrobiano: Que impide la formación o el desarrollo de los microbios.

Antivirales: Son medicamentos que se usan como tratamiento para algunas enfermedades víricas. Estos fármacos no matan a los virus, pero consiguen que dejen de replicarse o reducen la sintomatología de la enfermedad.

Autohemoterapia: Es una técnica que permite activar el sistema inmunológico y de esta forma atacar aquellas enfermedades que se derivan del mal funcionamiento de éste, como lo son las alergias, el acné, la artrosis, la artritis, el asma, la esclerosis, la diabetes, el lupus, entre otras. Además, el tratamiento es una buena alternativa para acompañar las quimioterapias, puesto que el cuerpo se debilita por completo al no ser, la quimioterapia, un procedimiento selectivo de células.

Autohemoterapia mayor: (Tratamiento de Ozonoterapia sistémico) Consiste en extraer una cantidad de sangre al paciente entre 150 o 200 cc de sangre venosa los que se vuelven a transfundir una vez sea ozonizada la sangre, produciendo una regeneración general en todo el organismo.

Autohemoterapia menor: Extracción alrededor de 10 cc de la sangre del paciente, que se mezclan con 10 cc de ozono y se inyectan por vía intramuscular, generalmente en los glúteos. Algunos inyectan sólo la sangre y otros, también el gas.

Bactericida: Es una sustancia que tiene la capacidad de matar bacterias, microorganismos unicelulares u otros organismos.

COVID-19: Enfermedad infecciosa causada por el coronavirus que se ha descubierto más recientemente. En el nombre abreviado, “CO” corresponde a “corona”, “VI” a “virus” y “D” a “disease” (“enfermedad”). El COVID-19 es una nueva enfermedad descubierta en el año 2019, causada por un nuevo coronavirus que no se había visto antes en seres humanos.

Epigenética: Parte de la biología que estudia los factores no genéticos que existen en el desarrollo del embrión.

Fungicidas: Que sirve para destruir los hongos, parásitos que causan enfermedades o daños.

Inmunomodulador: Sustancia que actúa regulando el sistema inmune mediante el aumento o la disminución de la capacidad de producir anticuerpos.

MTCI: Medicinas tradicionales complementarias e integrativas

Ozono (O₃): El ozono es un gas inestable, que está formado por 3 átomos de oxígeno (O₂). El ozono médico es una mezcla de un 5% como máximo de ozono y un 95% de oxígeno. Fue usado por primera vez en medicina durante la primera Guerra Mundial para la limpieza y desinfección de las heridas.

Ozonoterapia (OT): Es la aplicación de ozono médico mediante diversas formas de administración con fines terapéuticos para mejorar el funcionamiento de órganos y tejidos, tratando múltiples enfermedades.

Ozono intrarectal (OI): Vía de administración del ozono a través del recto.

Pandemia: Enfermedad epidémica que se extiende a muchos países o que ataca a casi todos los individuos de una localidad o región.

RESUMEN

La investigación científica actual sobre los diferentes métodos terapéuticos que abordan el COVID-19 ha generado importantes hallazgos no solo a nivel de medicina convencional sino también en Medicina tradicional, Complementaria e Integrativa (MTCI). Dentro del esquema terapéutico complementario se ha implementado el uso de la ozonoterapia en sus diversas formas terapéuticas como coadyuvante utilizado con amplio rigor científico y con resultados interesantes para el lector crítico y buscador de la verdad fáctica.

La vacuna se producido y comienzan los diferentes protocolos masivos de aplicación de esta en el mundo entero, sin embargo, existe un planteamiento de análisis respecto a las nuevas mutaciones del COVID-19, razón que indica a a justificar la implementación de diversas terapéuticas complementarias basadas en evidencia; entre ellas el uso del ozono medicinal en sus diferentes formas terapéuticas dentro de la ozonoterapia.

A lo largo de la pandemia, se han encontrado diferentes beneficios terapéuticos de la ozonoterapia en sus diferentes métodos y formas de administración, encontrando efectos potenciales como mecanismo inmunomodulador, antiinflamatorio, antimicrobiano y por destacar aquellos que tienen efecto directo sobre la regulación de la tormenta de citoquinas, antiagregante plaquetario y demás efectos que llama a los investigadores a dirigir con rigor la búsqueda de efectos benéficos coadyuvantes a las terapéuticas establecidas en la actualidad.

Palabras claves

COVID-19, Ozonoterapia, Ozono medicinal, Medicinas Tradicionales Complementarias e Integrativas , Medicina Complementaria.

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 que comenzó en Wuhan y que aún está en curso, ha llevado a la humanidad a buscar estrategias terapéuticas complementarias e integrativas para abordar los diversos mecanismos fisiopatológicos de este virus en el organismo humano; aplicando estos métodos terapéuticos para intentar suplir y contrarrestar los efectos adversos de esta terrible amenaza ante la salud humana (1).

La investigación científica ha dado aportes importantes en cuanto a los métodos terapéuticos. La vacuna se produjo, sin embargo, existe un planteamiento de análisis de su efectividad y su riesgo-beneficio en cuanto a que se han encontrado nuevas mutaciones del COVID-19, motivo que llama a justificar la implementación de diversas terapéuticas complementarias basadas en evidencia; entre ellas el uso del ozono medicinal en sus diferentes formas terapéuticas dentro de la ozonoterapia.

Se han descrito diversos mecanismos biológicos de acción terapéutica del ozono medicinal como su efecto antimicrobiano(2) e inmunomodulador(3) y su capacidad de modificación epigenética en el organismo(4). Incluyendo y destacando su importancia por su potencial efecto antiviral(5) ,en la reducción de la hiperinflamación “tormenta de citoquinas” (6) y la capacidad de regular la circulación(7), la oxigenación de los pulmones(8) y prevenir la trombosis microvascular(9). La ozonoterapia podría considerarse factible y podría beneficiar al paciente que ha sido infectado por el COVID-19.

Frente a estos planteamientos surge la pregunta de: ¿Existe un efecto benéfico del uso de la ozonoterapia como terapéutica complementaria frente al COVID-19?. Con el objetivo principal de evaluar el efecto benéfico del uso de la ozonoterapia en COVID-19 y el objetivo específico de Identificar la información y evidencias existentes sobre el efecto benéfico del ozono medicinal dentro de la Ozonoterapia para el tratamiento del COVID-19.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto benéfico del uso de la ozonoterapia en COVID-19.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Definir la Ozonoterapia, principios y sus principales beneficios en el manejo del paciente con COVID-19.

Describir y analizar las variables clínicas que evidencian mejoría o no en los pacientes con COVID-19.

Analizar los resultados descritos en la presente revisión bibliográfica de la Ozonoterapia, teniendo en cuenta las variables de resultado para paciente con COVID-19.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Desde que inició la pandemia de COVID-19 en Wuhan y posteriormente en el resto de países, la humanidad se ha visto enfrentada a la tragedia de perder miles y miles de vidas diariamente. A pesar de los grandes esfuerzos de la comunidad científica por mitigar esta problemática, por intentar disminuir los efectos nocivos de este virus y tratar de evitar más pérdidas, no se ha logrado un tratamiento definitivo y específico para lograr combatir esta terrible situación. Se conoce que diversos laboratorios han hecho un gran esfuerzo por realizar una vacuna para combatir este virus, cobijar la población mundial y así frenar la mortalidad, sin embargo, existe un planteamiento de análisis de riesgo-beneficio en cuanto a que se han encontrado nuevas mutaciones del Covid 19 que dificultan su efectividad.

Es por ello que, frente a esta enorme problemática a nivel mundial, a la falta de un tratamiento específico para combatir este virus y la gran mortalidad que este genera, la comunidad científica viene realizando diversos estudios al ozono medicinal, a sus propiedades y efectos benéficos, viéndolo como una gran alternativa dentro de la medicina complementaria para combatir este virus y disminuir así sus estragos.

JUSTIFICACIÓN

Lo que se busca con este trabajo de revisión de literatura es exponer los diversos beneficios del ozono medicinal en sus diversas formas terapéuticas en el manejo para el COVID-19. Se permite también mostrar los mecanismos y propiedades del ozono medicinal y el porqué estos son de gran beneficio a la hora de aplicar la ozonoterapia en pacientes Covid 19. Ver la importancia del ozono medicinal como herramienta terapéutica para combatir este virus, según se evidencia en los diversos artículos los cuales fueron objeto de revisión y así darle la utilidad como tratamiento dentro de la medicina complementaria e integrativa, justificando así la necesidad de investigación y creación de nuevos estudios a nivel nacional e internacional, contribuyendo así a un desarrollo en capacidades científicas, tecnológicas, de innovación pertinentes al momento actual que se vive con la Pandemia.

1. MARCO TEÓRICO

En los últimos años la ozonoterapia ha obtenido amplio rigor en sus estudios y se ha podido difundir su efecto terapéutico en el mundo. Siendo caracterizada por la simplicidad en su aplicación, alta efectividad, adecuada tolerancia, y prácticamente la casi ausencia de efectos secundarios.

Por mucho tiempo la aplicación del ozono en la práctica médica no tenía buena aceptación, ya que eran infundados aspectos sobre su toxicidad en relación con las altas concentraciones empleadas en la industria. Como todo método terapéutico, la ozonoterapia es dependiente de la dosis. Y en la práctica clínica las concentraciones de ozono son inferiores a las tóxicas en diferentes órdenes de (10)magnitud.

En el orden de concentraciones con rango terapéutico y libre de toxicidad, el ozono muestra propiedades inmunomoduladores, antiinflamatorias, bactericidas, antivirales, fungicidas, analgésicas, entre otras. Además, que la investigación con nivel de impacto importante en Ensayos clínicos , metaanálisis se incrementa cada vez más.

La primera mención del ozono en la literatura científica, fue hecha por el físico holandés Martin van Marum en 1785. Durante experimentos de electricidad descubrió que al pasar una chispa eléctrica a través del aire aparecía una sustancia gaseosa con olor característico. En 1840 el profesor Cristian Frederick Schönbein relaciona los datos de los cambios en las propiedades del oxígeno con la formación de un gas al cual llamó ozono, que proviene de la palabra griega ozein “oloroso”(11).

En 1857 con la ayuda del “moderno tubo de inducción magnética” creado por Werner von Siemens se construyó el primer aparato tecnificado de ozonización, que fue usado en una instalación para la purificación de agua potable. Desde entonces la ozonización permite obtener de modo industrial agua potable higiénicamente pura y apta para el consumo humano. Pasaron 100 años hasta que el Dr Joachim Hansler construyó el primer generador de ozono medicinal, que permitió dosificar con precisión la mezcla ozono-oxígeno(12).

En 1885 la sociedad médica de la Florida-USA publicó el libro “Ozone”, escrito por el Dr. Charles J. Kenworth, donde se detalla el uso del ozono con fines terapéuticos. En octubre de 1893 se instaló en Ousbaden-Holanda el primer sistema de tratamiento de aguas con ozono. En septiembre de 1896 fue patentado por Nikola Tesla un sistema generador de O₃. En 1898 se fundó en Berlín el Instituto para la Sanación con Ozonoterapia por Thauerkauf y Luth. A partir de este año comenzaron a experimentar con la administración del ozono mediante inyecciones. En 1900 formó la compañía Tesla Ozono que comenzó a vender máquinas generadoras de ozono y aceite de oliva ozonizado para uso médico. En 1902 el diccionario práctico de Materia Médica de Londres a cargo de J.H. Clarke describe el uso exitoso del

agua ozonizada que llamó Oxygenium para el tratamiento de anemia, cáncer, diabetes, influenza, intoxicación por morfina, aftas, y tosferina. En este mismo año el Dr. Charles Linder describe el uso de las inyecciones de O₃ dentro de su práctica habitual. En 1904 se edita el libro “Usos medicinales del hidrozón” (agua ozonizada) y “glicozón” (aceite de oliva ozonizado), de Charles Marchand. En 1913 se crea la primera sociedad alemana de ozonoterapia bajo la dirección del Dr. Eugene Blass con el nombre de Eastern Association for Oxygen Therapy(13).

Durante la Primera Guerra Mundial (1914 – 1918), el Dr. Albert Wolff de Berlín fomenta el uso del ozono en el tratamiento de heridas, pie de las trincheras, gangrena y como paliativo de los efectos del gas venenoso. También utiliza el ozono en cáncer de colon, cáncer cervical y las úlceras de decúbito. En 1926, el Dr. Otto Warburg publica que la causa del cáncer es la falta de oxígeno a nivel celular. y en 1931 recibió el Premio Nobel de Medicina. En 1929 se publica en USA el libro “Ozone and Its Therapeutic Action”, en el que se enumeraron 114 enfermedades y su tratamiento mediante la aplicación de ozono(10).

El odontólogo suizo E.A. Fish (1899-1966) fue el primero en trabajar con ozono y agua ozonizada desde antes de 1932 cuando trató con buenos resultados una pulpitis gangrenosa con una inyección del gas. El paciente tratado fue el Dr. Edwin Payr (1871-1946) quien de inmediato comprendió la utilidad del ozono y se entusiasmó de su aplicación en cirugía general. Publicó en 1935 un artículo titulado “Tratamiento con ozono en cirugía”. Entre 1934 y 1938 los Drs. Aubourg y Lacoste en Francia, usaron el ozono mediante insuflación rectal para tratar problemas de fístulas. En 1933 la Asociación Médica Americana (AMA) dirigida entonces por el Dr. Simmons, instó al Gobierno de los Estados Unidos para que se prohibieran todas las terapias que no fueran medicamentos autorizados y debidamente registrados, con lo que decae el uso del ozono en este país(14).

En 1951 el Dr. William Turska escribió “Oxidation” ,lectura recomendada hoy día. Fue pionero en la inyección de ozono en la vena porta para alcanzar mejor al hígado con resultados sorprendentes. En 1950 el Dr. W. Zable lo utiliza para el tratamiento del cáncer. En 1952, el National Cancer Institute verifica los hallazgos del Dr. Otto Warburg respecto a que la causa del cáncer podría originarse en el déficit de oxígeno tisular. Desde 1953 el Dr. Hans Wolff (1924-1980) creó la primera escuela de ozonoterapia formando a muchos médicos; y en 1961 introdujo las técnicas de auto-hemoterapia mayor y menor. En 1979 publica su libro “Das Medizinische Ozon” (El Ozono en Medicina). En 1957, el Dr. Joachim Haensler (1908-1981) patentó su generador de ozono que ha sido la base de la expansión de la ozonoterapia Alemania. En 1977 la Dra. Renate Viebahn realiza una descripción técnica de la acción del ozono en el cuerpo y en 1987, junto con el Dr. Siegfried Rilling publican “The Use of Ozone in Medicine”, convirtiéndose en uno de los libros de referencia. En 1979, el Dr. George Freibott comenzó a tratar con ozono a su primer paciente de SIDA con resultados esperanzadores, seguido por del Dr. Horst Kieff quien en 1980 informaba sobre sus resultados(15).

El primer Centro de Investigación de Ozono del mundo fue fundado en Cuba. En 1990 los éxitos en el tratamiento de la Retinosis Pigmentaria, Glaucoma, Retinopatías y Conjuntivitis fueron publicados en Cuba por un grupo de investigadores liderados por la Dra. Silvia Menéndez, el Dr. Frank Hernández, el Dr. Orfilio Peláez y otros(16). En 1992, un grupo de investigadores rusos dieron a conocer sus experiencias en pacientes gran quemados con baños de suero fisiológico al límite de saturación previamente tratado con ozono burbujeante. Sus resultados fueron sorprendentes(17). En 2002 aparece el libro "Ozono, un nuevo fármaco" del profesor Velio Bocci italiano, que constituye un libro de referencia para la práctica de la ozonoterapia(18).

Propiedades físico químicas y mecanismo de acción del ozono:

El ozono es el gas más importante de la estratosfera, alcanzando su máxima concentración (por encima de los $1000\mu\text{g}/\text{m}^3$) a una altura de 20-30 km. Es un gas de naturaleza inestable, color azul cielo, perceptible a concentraciones entre $98,16\mu\text{g}/\text{m}^3$ - $19,63\mu\text{g}/\text{m}^3$. Está compuesto por 3 átomos de Oxígeno. El ozono es 1,6 veces más denso y 10 veces más soluble en agua que el oxígeno y aunque no es una molécula radical, es el tercer oxidante más potente después del flúor y el perisulfato. Este gas se produce por 3 fuentes fundamentales de energía: electrólisis química, descargas eléctricas y radiaciones de luz UV. Al ser un gas inestable, debe usarse de inmediato pues tiene una semivida de 40 min a 20°C (10).

Mecanismos de acción:

Las investigaciones realizadas en el siglo XIX sobre las propiedades del ozono evidenciaron que es capaz de reaccionar con la mayoría de sustancias orgánicas e inorgánicas hasta su oxidación completa, es decir, hasta la formación de agua, óxidos de carbono y óxidos superiores. En su reactividad frente a las sustancias biológicas se estableció que tiene selectividad sobre las sustancias que poseen enlaces dobles y triples. Entre éstas se relacionan las proteínas, los aminoácidos y los ácidos grasos insaturados, que forman parte de la composición de los complejos lipoproteicos del plasma y de las capas dobles de las membranas celulares. Las reacciones con estos compuestos están en la base de los efectos biológicos de la ozonoterapia y tienen un significado en la patogénesis de diferentes enfermedades. Sus mecanismos de acción están estrechamente ligados a la producción de cuatro especies fundamentales, al reaccionar con los fosfolípidos de membrana: ozónidos, aldehídos, peróxidos, peróxido de hidrógeno (H_2O_2). También interacciona con moléculas de ADN y restos cisteínicos de las proteínas. En cantidades adecuadas y controladas, estos derivados de la reacción del O_3 con los dobles enlaces celulares, ejercen diferentes funciones biológicas y terapéuticas, actuando como segundos mensajeros, activan enzimas, como mediadores químicos y de respuesta inmune, entre otros(10).

Cuando el ozono entra en contacto con los fluidos biológicos (sangre, plasma, linfa, suero salino fisiológico, orina, etc.) se disuelve en el agua presente en estos fluidos y reacciona en segundos. Los antioxidantes hidrófilos y lipófilos presentes en esos líquidos orgánicos, agotan una cantidad considerable de la dosis del ozono, pero si la concentración aplicada es la correcta, permite la formación de cantidades apropiadas de especies reactivas del oxígeno, ERO y POL (producto de la lipoperoxidación). La formación de ERO en el plasma es extremadamente rápida (menos de un min) y se acompaña de una disminución transitoria y pequeña, dependiente del ozono, de la capacidad antioxidante (que va del 5 % al 25%). Esta capacidad antioxidante recupera su normalidad a los 15 min -20 min. Pero ya el peróxido de hidrógeno y otros mediadores la han difundido al interior de las células activando distintas rutas metabólicas en eritrocitos, leucocitos y plaquetas, dando lugar a numerosos efectos biológicos(19). El peróxido de hidrógeno actúa entonces como una molécula señalizadora en el medio intracelular, un mensajero que el ozono a dosis terapéuticas ha disparado(20).

Efecto del ozono sobre el metabolismo del oxígeno:

Los efectos del ozono sobre el metabolismo del oxígeno, pueden explicarse a partir de su acción promotora de:

- Cambios en las propiedades reológicas de la sangre.
- Aumento en la velocidad de glicólisis del eritrocito.
- Los cambios reológicos se pueden explicar por sus efectos en:
 - la reversión de la agregación eritrocitaria de las enfermedades arteriales oclusivas (mejora las cargas eléctricas transmembrana y los valores de ATP tisular).
 - Incrementa la flexibilidad y plasticidad eritrocitaria.
 - Favorece el transporte y entrega de oxígeno tisular.

Los efectos sobre la deformación de los eritrocitos y sobre el metabolismo del eritrocito son importantes en las acciones del ozono sobre el sistema circulatorio. Como resultado se produce un incremento en el mejoramiento del transporte de oxígeno a los tejidos.

El incremento en la velocidad de glicólisis del eritrocito se manifiesta tras un ciclo de ozonoterapia, al constatarse un aumento de la Presión Parcial de Oxígeno (PPO₂) en sangre arterial y al mismo tiempo una disminución de la PPO₂ en sangre venosa. Esto sucede a causa de un ligero descenso del pH intracelular (efecto Bohr) o un aumento de las concentraciones de 2,3-difosfoglicerato. Al reaccionar el ozono de manera inmediata con la bicapa lipídica; genera peróxidos de cadenas cortas, que penetran al eritrocito e influyen directamente en su metabolismo, derivándose una secuencia funcional de pequeño y controlado estrés oxidativo, que determinará finalmente el aumento de los sistemas antioxidantes.

Los POL durante este periodo actúan como factores estresantes sobre la médula ósea, y estos estímulos frecuentes producen adaptación de la eritrogénesis al estrés del ozono, con regulación al alza de enzimas antioxidantes. Los eritrocitos de nueva generación poseen una actividad G-6PD mayor que la de los viejos, por lo cual se les ha denominado “eritrocitos superdotados”(21).

También se ha demostrado el efecto beneficioso del O₃ sobre otro elemento, el óxido nítrico, crucial en mantener a niveles óptimos de vasodilatación, y por lo tanto el flujo de sangre a nivel de todo el organismo(22).

Se ha demostrado, que las aplicaciones controladas del ozono médico mejoran la maquinaria antioxidante celular al haberse medido en el interior de las células cantidades superiores de agentes antioxidantes, tales como el glutatión reducido o el superóxido dismutasa(23). Como consecuencia directa el ozono actúa como un verdadero “basurero celular”, limpiando los radicales libres.

El ozono como agente modulador de la respuesta inmune:

El sistema inmune, por su complejidad, es caracterizado por respuestas celulares o humorales, en dependencia de lo que se requiera y de la patología en cuestión. Todas ellas pueden ser reguladas por el ozono.

Distintos estudios de investigación han demostrado que la ozonoterapia tiene una acción inmunomodulador, a través de la síntesis o liberación de citocinas inmunostimuladoras o inmunosupresoras. Todas ellas se autorregulan entre sí, por lo que la producción de citocinas no sobrepasará valores más allá de los necesarios, una vez que se activen los elementos contrarreguladores. La acción inmunológica del ozono sobre la sangre está dirigida, fundamentalmente, sobre los monocitos y sobre los linfocitos T, los que una vez inducidos, liberan pequeñas cantidades de prácticamente todas las citocinas, por lo que la liberación se producirá de manera endógena y controlada. Esta regulación está dada porque el ozono actúa como un potenciador del sistema inmunológico al activar los neutrófilos y estimular la síntesis de algunas citocinas(24,25).

En la regulación intervienen ciertos factores transcripcionales (Ej.: NFK- β) que, como su nombre lo indica, favorecen los procesos de transcripción y transducción a nivel ADN, actuando como promotor de este sitio (o serie de bases nitrogenadas) por donde ocurre la transcripción directamente de ADN a ARN), para conducir al incremento o supresión en la síntesis de alguna citocina en particular, llámese pro-inflamatoria o anti-inflamatoria(24).

El ozono actúa por diversos mecanismos de acción:

La optimización de los sistemas oxidantes y antioxidantes del organismo es uno de los efectos biológicos fundamentales de la interacción sistémica de la ozonoterapia, que se realiza a través de la influencia en las membranas celulares y consiste en la

normalización del balance de los niveles de productos de la peroxidación de los lípidos y el sistema de defensa antioxidante. La hipótesis de que un agente oxidante como el ozono pueda inducir un efecto antioxidante constituyó un gran reto para los investigadores sobre el tema. En 1998 aparecieron los primeros trabajos experimentales que dilucidaron el llamado pre-condicionamiento oxidativo(26).

En el año siguiente se evaluaron también los efectos del O₃ sobre la neuromodulación, encontrándose que este gas es capaz de inhibir la liberación de neuromedidores por un efecto probablemente relacionado con la modulación de las concentraciones de calcio citosólico a nivel presináptico(27).

El empleo del O₃ en diversas patologías ligadas al estrés oxidativo, de origen inflamatorio y degenerativas (síndromes autoinmunes, artritis reumatoide, traumatismos, apoptosis neuronal, envejecimiento, entre otras) se fue generalizando cada vez más. Este efecto pre-condicionante que ejerce el ozono es similar al que tiene lugar con el pre-condicionamiento isquémico(28).

El hecho de que el ozono a dosis controlada pueda ejercer efectos antioxidantes representa un recurso terapéutico de gran valor en el tratamiento de múltiples enfermedades que se manifiestan con un debilitamiento del sistema antioxidante endógeno. Como respuesta a la introducción del ozono en tejidos y órganos ocurre el aumento compensatorio sobre todo de la actividad de las enzimas antioxidantes tales como: el superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y el glutatión peroxidasa, que están ampliamente representadas en el músculo cardíaco, el hígado, los eritrocitos y otros tejidos.

Efecto bactericida del ozono:

Según investigaciones microbiológicas, el ozono es capaz de matar a todos los tipos conocidos de bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo la *Pseudomona aeruginosa* y la *Escherichia coli*. Los efectos desinfectantes locales, antiviral y anti bacterianos del ozono, se deben básicamente a su alta capacidad oxidante sobre las paredes bacterianas. Este hecho lo convierte en un germicida general de amplio espectro ante el cual no actúan los mecanismos clásicos de resistencia microbiana.

El efecto bactericida del ozono en la flora grampositiva de heridas supurantes y de úlceras tróficas, se hace más efectivo cuando se constata cada vez más una alta resistencia de los microbios ante los antibióticos habituales. Esto le convierte en un tratamiento de elección en estas patologías(29).

Acciones generales:

Los efectos generales del ozono son:

- Efectos desinfectantes y tróficos directos, cuando es aplicado localmente.

- Efecto antibacteriano y antiviral sistémico debido a una discreta formación de peróxidos.
- Incrementa la deformidad de los glóbulos rojos con un relativo mejoramiento de la circulación sanguínea.
- Mejora la entrega de oxígeno a los tejidos.
- Mejora el metabolismo eritrocitario haciendo más eficiente el metabolismo de la glucosa.
- Mejora el metabolismo de los ácidos grasos por la activación de enzimas antioxidantes encargadas de eliminar peróxidos y radicales libres.

Efectos del ozono sobre el metabolismo:

Los efectos metabólicos principales del ozono son:

- Incremento de la utilización de la glucosa a nivel celular.
- Mejora el metabolismo proteico.
- Efectos directos sobre los lípidos insaturados, los oxida e induce al mismo tiempo los mecanismos de reparación.

Indicaciones clínicas del ozono y reacciones adversas:

Una explicación más amplia de las dosis y los procedimientos generales se encuentra en la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia(30).

Reacciones adversas:

Numerosos experimentos clínicos indican que las reacciones adversas a los tratamientos con la mezcla ozono/oxígeno son raros y en la mayoría de las oportunidades están relacionados con errores en la técnica de administración. En Alemania en 1988 fueron realizadas más de un millón de autohemo-transfusiones con ozono sin que el Departamento de Control de los Efectos Adversos Provocados por Fármacos registrara un solo evento adverso(31).

Efectos adversos producidos por la ozonoterapia:

El Ozono no provoca efectos colaterales, no desarrolla trastornos alérgicos y en general no se han descrito interacciones medicamentosas. La administración del ozono por lo general es bien tolerada por los pacientes; sólo con dosis excesivas el paciente puede sentir una sensación de pesadez, la cual se da en pocos pacientes, es de corta duración y se resuelve espontáneamente.

En casos excepcionales el estímulo doloroso inducido por la punción de la aguja, o la percepción por el paciente de su propia sangre, puede generar una crisis vagal (bradicardia, baja presión y sudoración) que en general es transitoria y no necesita tratamiento farmacológico.

El empleo de bolsas plásticas no resistentes al ozono también da origen a molestias como dolores de cabeza. Si no se usa el material adecuado el ozono reacciona con el material plástico e introduce en la sangre compuestos tóxicos que son responsables de los efectos adversos descritos(31).

En síntesis, los efectos colaterales están relacionados con altas dosis de ozono, uso de materiales inapropiados, a la incorrecta introducción de la aguja, o a factores subjetivos propios de cada paciente. Es importante aclarar que tanto el ozono como el oxígeno no originan embolia, debido a que la sangre está ávida de ellos y los disuelve con gran rapidez. Los pocos casos de embolismo y muerte durante la práctica de ozonoterapia se han debido a varios factores. La inoculación directa del gas en el torrente sanguíneo por un efecto físico; al introducirse un gran volumen de gas se activan los mecanismos de la coagulación. En otros casos, se ha producido embolismo cuando se usan equipos que generan el ozono médico a partir de aire ambiental o cuando se ha inyectado el ozono en cavidades o dentro de la médula ósea.

En todos los casos los accidentes se han producido irresponsabilidad del personal sanitario que ha usado métodos inapropiados o un ozono de baja calidad para la terapia. Cuando la aplicación de ozono requiere usar grandes volúmenes de gas, por ejemplo en la lipodistrofia, es importante cerciorarse mediante diferentes técnicas, como el ecocardiograma, de la no presencia de aneurismas en el septo interatrial que frecuentemente está asociado a Foramen oval previo, el cual a su vez es causa de embolia(31).

OR (Coronavirus, Wuhan)) OR (SARS Coronavirus 2)) OR (Coronavirus 2, SARS))
OR (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)0029

Mediante el método de búsqueda descrito anteriormente se encontraron 26 artículos referenciados, de los cuales 23 aplicaban según los criterios de inclusión para referenciar dentro de la revisión de literatura y evaluando un segundo filtro se encontró que 3 de los 26 eran artículos repetidos, por lo que se definió la revisión de literatura de los 23 artículos descritos en la tabla 1.

Se identificó un sesgo de selección ya que la muestra de artículos de la revisión de literatura que se hizo en el periodo temporal determinado no era representativa de la población de en general, pudiendo sub valorar o sobre valorar el posible efecto benéfico de la ozonoterapia frente al COVID-19. Sin embargo, es un sesgo esperado dada la condición temporal ajustada y la falta de estudios realizados en OT como terapéutica complementaria frente al COVID-19.

2.2. METODOLOGÍA

Se hizo una Revisión de literatura en estudios primarios y secundarios sobre la efectividad de la ozonoterapia como terapéutica complementaria en el uso frente al COVID-19.

Las búsquedas se realizaron en cooperación con un especialista en información médica de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas. Se incluyó una búsqueda computarizada en la base de datos medica Pubmed y verificación nuevas citas para el periodo de abril de enero a mayo de 2021.

2.2.1. Diseño

Se utilizó una revisión de literatura sobre revisiones narrativas, descriptivas, estudios preliminares, prospectivos de casos y controles y ensayos clínicos controlados; sobre las diferentes terapéuticas complementarias dentro de la Ozonoterapia que abordan el uso de ozono medicinal, tales como auto hemoterapia mayor, auto hemoterapia menor, ozono endovenoso y ozono intrarectal como alternativa de manejo para pacientes con diagnóstico de COVID-19 sin importar la fase de gravedad y evidenciando los beneficios terapéuticos en acción inmunomodulador, antiinflamatoria y antimicrobiana. No se impusieron restricciones de búsqueda.

2.2.2. Muestra

2.2.2.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes de población universal tratados con los diferentes métodos terapéuticos del uso de Ozonoterapia (OT) que tengan prueba PCR , Antígenos y/o Anticuerpos positiva.
- Terapéuticas complementarias que usen las diferentes formas del ozono medicinal, tales como Auto hemoterapia Mayor (AHM), Auto hemoterapia Menor (AHm) , Ozono endovenoso (OV) y Ozono intra rectal (OI); para el uso como coadyuvantes en los métodos terapéuticos frente al COVID-19.

2.2.2.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con prueba PCR , Antígenos y/o Anticuerpos negativa para COVID-19.

La investigación se realizó en un periodo de tiempo que abarco desde noviembre de 2020 hasta mayo de 2021, momento en el cual se tenían suficientes datos dentro de artículos científicos de importancia, para abordar las posibilidades terapéuticas y el posible efecto benéfico del uso de OT frente al COVID-19.

2.2.3. Medidas de desenlace:

Esta investigación queda abierta ya que faltan más estudios con mayor nivel de impacto en la investigación y metodología de la cual se ha realizado, con el fin de poder identificar con mayor precisión el empleo de la OT para el paciente con COVID-19 y como medida de desenlace principal el determinar el posible efecto benéfico y la descripción de estos dentro de la revisión de literatura.

2.2.4. Análisis de datos:

Mediante el diseño del estudio de revisión de literatura, se identificaron artículos pertinentes teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad descritos en el presente estudio. Inicialmente la búsqueda arrojó 26 artículos, de los cuales fueron descartados inicialmente 3 ya que se encontraban duplicados por lo que se decidió realizar el análisis con 23 artículos.

2.2.5. Consideraciones éticas:

Según la declaración de Helsinki dada por la Asociación Médica Mundial y el comité de ética de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas, esta investigación no representa acciones desalineadas con los principios éticos en investigación, fue realizada con fines académicos, con el fin de conocer posibilidades en cuanto al efecto benéfico de la Ozonoterapia en el manejo complementario para pacientes con COVID-19 y está sujeta a normas éticas que sirve para promover y asegurar

el respeto a todos los seres humanos y proteger su salud y derechos individuales(32).

3. DESARROLLO DEL PROYECTO

Mediante el método de búsqueda descrito anteriormente se encontraron 26 artículos referenciados, de los cuales 22 aplicaban según los criterios de inclusión para referenciar dentro de la revisión de literatura y evaluando un segundo filtro se encontró que 3 de los 22 eran artículos repetidos, por lo que se definió la revisión de literatura de los 23 artículos referenciados.

Se identificó un sesgo de selección ya que la muestra de artículos de la revisión de literatura que se hizo en el periodo temporal determinado no era representativa de la población en general, pudiendo subvalorar o sobrevalorar el posible efecto benéfico de la ozonoterapia frente al COVID-19. Sin embargo, es un sesgo esperado dada la condición temporal ajustada y la falta de estudios realizados en OT como terapéutica complementaria frente al COVID-19.

3.1. ANÁLISIS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO

Los resultados de la búsqueda se seleccionaron y categorizaron para permitir un resumen completo publicado revisiones narrativas, descriptivas, estudios preliminares, prospectivos de casos y controles y ensayos clínicos controlados; sobre las diferentes terapéuticas complementarias dentro de la Ozonoterapia que abordan el uso de ozono medicinal en COVID-19.

La búsqueda bibliográfica arrojó 26 artículos de los cuales se revisaron los títulos, resúmenes y texto completo. En total se seleccionaron y revisaron 20 artículos en detalle para definir el tema principal de la pregunta de investigación y determinar si se cumple a cabalidad el objetivo principal de evaluar el efecto benéfico del uso de la ozonoterapia en COVID-19 y el objetivo específico de Identificar la información y evidencias existentes sobre el efecto benéfico del ozono medicinal dentro de la Ozonoterapia para el tratamiento del COVID-19.

En la tabla 1 se presenta la distribución y el resumen de los artículos seleccionados en relación sobre el posible efecto benéfico del uso de la ozonoterapia como terapéutica complementaria frente al covid-19.

Tabla 1: Distribución y resumen de los estudios seleccionados en relación sobre el posible efecto benéfico del uso de la Ozonoterapia como terapéutica complementaria frente al COVID-19

TÍTULO	DISEÑO DEL ESTUDIO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Ozone therapy in COVID-19: A narrative review	Revisión de literatura	Ozono endovenoso, autohemoterapia mayor y oxigenación-ozonización sanguínea extravascular	La ozonoterapia permite controlar la inflamación, estimular la inmunidad y posee actividad antiviral
A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19	Descriptivo (reporte de casos)	Ozonoterapia en general	La ozonoterapia puede promover la recuperación del cuadro clínico y la mejora de las imágenes de TC de tórax. Acortar la duración de la diseminación viral y la duración de la hospitalización.
Rationale for ozone-therapy as an adjuvant therapy in COVID-19: a narrative review	Revisión de literatura	Autohemoterapia menor	El ozono podría ayudar a disminuir la inflamación pulmonar, ralentizar el crecimiento viral, regular la circulación y la oxigenación de los pulmones y prevenir la trombosis microvascular.
Oxygen-ozone (O ₂ -O ₃) immunoceutical therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported	Analítico	O ₂ - O ₃ (terapia inmunocéutica)	Esta terapia conduce a los pacientes a una recuperación rápida del SDRA mediante la mejora de los índices respiratorios principales y los parámetros de gases en sangre.
Potential Role of Oxygen-Ozone Therapy in Treatment of COVID-19 Pneumonia	Analítico	Mezcla de O ₂ - O ₃	Los beneficios potenciales de esta terapia incluyen hipoxia tisular reducida, disminución de la hipercoagulabilidad, protección renal y cardíaca, función inmunitaria modulada, función fagocítica mejorada y replicación viral alterada.
Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review	Revisión de literatura	Administración de Gas de O ₃ por vías apropiadas y en pequeñas dosis	Esta terapia puede inducir una reacción adaptativa capaz de disminuir el estrés oxidativo endógeno, contrarrestando los efectos perjudiciales del COVID-19 grave en los tejidos pulmonares.

Oxygen-ozone therapy as adjuvant in the current emergency in SARS-COV-2 infection: a clinical study	Analítico	Terapia sistémica de Oxígeno-Ozono (O2-O3)	El tratamiento sistémico de oxígeno-ozono podría ser eficaz, influyendo positivamente en la evolución de la enfermedad y/o pudiendo mitigar la aparición del síndrome de tormenta de citocinas.
Safety and efficacy of ozone therapy in mild to moderate COVID-19 patients: A phase 1/11 randomized control trial (SEOT study)	Descriptivo	Insuflación rectal ozonizada y autohemoterapia menor junto con atención estándar.	La ozonoterapia cuando se integra con el manejo estándar puede mejorar el estado clínico y reducir rápidamente la carga viral.
Ozone therapy for patients with COVID-19 pneumonia: Preliminary report of a prospective case-control study	Prospectivo (casos y controles)	Autohemoterapia con ozono	Esta terapia se asoció con un tiempo significativamente más corto para la mejoría clínica
Ozone (O3) and SARS-CoV-2: Physiological Bases and Their Therapeutic Possibilities According to COVID-19 Evolutionary Stage	Descriptivo	Autohemoterapia mayor	Podría estimular el sistema inmunológico celular y humoral, siendo útil en la fase inicial de la infección por COVID-19. Mejora el intercambio de gases, reduce la inflamación y modula el sistema antioxidante, por lo que sería útil en la fase de hiperinflamación o tormenta de citoquinas, y en la fase de hipoxemia y/o falla multiorgánica.
Ozone therapy for patients with COVID-19 pneumonia: Preliminary report of a prospective case-control study	Prospectivo (caso y control)	Autohemoterapia ozonizada	Esta terapia se asoció con un tiempo significativamente más corto para la mejoría clínica.
Ozone Therapy as a Possible Option in COVID-19 Management	Revisión de literatura	Autohemoterapia ozonizada	Esta terapia evidencia las propiedades del ozono, su acción inmunomoduladora, antiinflamatoria y biocida y el efecto antiplaquetario asociado y dependiente del óxido nítrico.

Ozone as adjuvant support in the treatment of COVID-19: A preliminary report of probiozovid trial	Analítico	Autohemoterapia ozonizada	Evidencia disminución de la mortalidad en pacientes tratados con autohemoterapia vs tratamiento estándar.
Effect of Rectal Ozone (O ₃) in Severe COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results	Descriptivo	Ozono intra-rectal	El ozono rectal disminuye el suministro de O ₂ y mejora la saturación de O ₂ , disminuye los biomarcadores de inflamación y mejora el grado radiológico de Taylor en pacientes con neumonía grave por COVID-19, por tal motivo es una alternativa segura, eficaz, barata y sencilla capaz de actuar sobre el virus SARS-CoV-2
Oxygen-ozone therapy as adjuvant in the current emergency in SARS-COV-2 infection: a clinical study	Descriptivo	Terapia sistémica de oxígeno - ozono	Esta terapia podría ser eficaz, influyendo positivamente en la evolución de la enfermedad y/o pudiendo mitigar la aparición del síndrome de tormenta de citocinas, al menos parcialmente.
Recovery of Four COVID-19 Patients via Ozonated Autohemotherapy	Descriptivo	Autohemoterapia ozonizada	La combinación de autohemoterapia ozonizada con terapia antirretrovirales condujo a la mejora de biomarcadores relacionados con la infección y los estudios imagenológicos mostraron que la mayoría de las lesiones pulmonares se habían resuelto.
Ozone therapy may be an option for COVID-19 patients	Revisión de literatura	Ozonoterapia	En este estudio se aclara que los mecanismos biológicos de acción del ozono, tienen efectos antimicrobianos, antioxidantes, inmunorregulación y modificación epigenética. Además de efectos antivirales y antiinflamatorios
Compassionate Use of Rectal Ozone (O ₃) in Severe COVID-19 Pneumonia: a Case-Control Study	Descriptivo (caso y control)	Ozono intra-rectal	El uso de ozono rectal mejoró la saturación de O ₂ , redujo el suministro de O ₂ , disminuyó los biomarcadores de inflamación y mejoró significativamente la escala radiológica de Taylor en comparación con el grupo SOC.

Old Treatment for a New Disease: Can Rectal Ozone Insufflation Be Used for COVID-19 Management? A Case Report	Descriptivo (reporte de casos)	Ozono intra-rectal	Con esta terapia hubo mejoría notable en la saturación de O ₂ de los pacientes y en su estado hipóxico, disminuyendo así su estancia hospitalaria.
Recent case studies on the use of ozono to combat coronavirus: Problems and perspectives.	Revisión de literatura	Autohemoterapia ozonizada	Con esta terapia se logró disminuir el tiempo para la mejoría clínica en un mayor número de pacientes.

De los artículos seleccionados se encontraron 3 estudios de importancia cardinal como el que menciona el efecto inmunocético del uso de ozonoterapia en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) en pacientes con síndrome de enfermedad respiratoria aguda (SDRA), mayores de 60 años, todos varones y sometidos a ventilación mecánica no invasiva en UCI con resultados recuperación rápida del SDRA mediante la mejora de los índices respiratorios principales y los parámetros de gases en sangre, después de un tiempo relativamente corto de ventilación forzada dispensada (alrededor de una a dos semanas) (33). También se evidencio que los marcadores inflamatorios y tromboembólicos PCR, IL-6 y dímero D se redujeron notablemente, es decir, de aproximadamente a 48,15% (covarianza = 9576,177, $p = 0,0167$) y 86,17% (covarianza = 9113,337, $p = 0,0275$) respectivamente, además de una mejoría en los principales índices respiratorios, como los marcadores respiratorios y de intercambio gaseoso (SatO₂ %, relación PaO₂ / FiO₂); indican que esta terapia conduce a los pacientes a una recuperación rápida del SDRA mediante la mejora de los índices respiratorios principales ($p=0.023$) y los parámetros de gases en sangre.

Se destaca un segundo ensayo clínico controlado aleatorizado, donde se incluyeron 60 pacientes con puntuación NEWS de leve a moderado en dos grupos paralelos (n=30/grupo), interviniendo con ozono intrarectal y autohemoterapia menor más intervención convencional versus grupo control con intervención convencional; encontrando efecto benéfico estadísticamente significativo en reacción negativa de PCR ($p=0.01$), cambios en síntomas clínicos ($p<0.05$) y necesidad de UCI ($p<0.05$). Además, que no se informaron efectos adversos en grupo de intervención versus dos muertes en grupo control. Por lo cual se concluyo que la OT asociada a terapia convencional mejora el estado clínico y reduce rápidamente la carga viral en comparación con el estándar de atención solo (34).

Y finalmente destacar el tercer ensayo intervencionista, aleatorizado, prospectivo y doble brazo en curso llamado PROBIOZOVID que inscribe pacientes con neumonía por COVID-19, siendo al momento de la investigación 85 pacientes examinados y reclutados 28, divididos en grupo de intervención con autohemoterapia con ozono (n=14) y control (n=14). El resultado primario fue el cambio de pacientes que requirieron intubación orotraqueal a pesar del tratamiento y el resultado secundario fue la diferencia de mortalidad entre los dos grupos. Los resultados demostraron no encontrar diferencias estadísticamente significativas en los marcadores de inflamación, perfil hematológico y subpoblación de linfocitos de los pacientes tratados, sin embargo, la mortalidad en el grupo de intervención con ozono fue de 8.3% versus 10% para los controles y no se reportaron eventos adversos relacionados con el uso de la autohemoterapia ozonizada (35).

Dentro de los estudios de casos y controles se puede determinar este estudio prospectivo de casos y controles (36), con muestra de 18 pacientes infectados por COVID-19 con neumonía grave. Fueron tratados con autohemoterapia mayor ozonizada o tratamiento estándar según los protocolos hospitalarios. Los pacientes del grupo de casos recibieron cada 12 horas la terapéutica complementaria diaria durante una mediana de cuatro días consistente en sangre autóloga enriquecida con 200 ml de mezcla oxígeno-ozono a concentración de 40 µg / ml. Encontrando mejoría clínica y tiempo mas corto de estancia hospitalaria 7 días (6-10) frente a 28 días (8-31), p=0.04 y mejores resultados a los 14 días (88,8% frente a 33,3% , p = 0,01). En los análisis ajustados al riesgo, la autohemoterapia ozonizada se asoció con un tiempo medio más corto hasta la mejoría clínica (-11,3 días, p = 0,04, IC del 95%: -22,25 a -0,42).

Y otro estudio de casos y controles con el fin de evaluar el efecto del ozono intrarectal en la neumonía COVID-19 grave comparado con estándar de atención se logró determinar la mejoría en los biomarcadores de inflamación, mejoría de saturación de oxígeno y reducción del suministro de oxígeno, junto con mejoría del patrón radiológico en la escala de Taylor en comparación con el grupo de estándar de atención. Se tuvieron en cuenta también la reducción de la estancia hospitalaria y de la mortalidad sin embargo estos análisis no arrojaron datos estadísticamente significativos (37).

En el Hospital Universitario Santa Cristina de Madrid, se evaluó la eficacia del ozono rectal (O3) en pacientes COVID-19 con neumonía grave. 4 pacientes con neumonía bilateral grave por COVID-19 fueron tratados con ozono rectal y confirmados con (+) RT-PCR para COVID-19. Las variables de resultado analizadas fueron las siguientes: (a) mejoría clínica (saturación de O₂ y suministro de O₂); (b) mejora bioquímica (fibrinógeno, dímero D, urea, ferritina, LDH, IL-6 y PCR); (c) mejora radiológica. El protocolo de tratamiento consistió en 5 sesiones (1 sesión/día) de O₃ intrarrectal. Los pacientes mejoraron la saturación de oxígeno, disminuyeron los biomarcadores de inflamación (fibrinógeno, dímero D, urea, ferritina, LDH, IL-6 y

PCR) y finalmente, los signos radiológicos de la neumonitis viral bilateral mejoraron entre 1 y 2 grados según la escala radiológica de Taylor (38).

El objetivo de este estudio multicéntrico promovido por Nuova FIO fue evaluar los efectos benéficos de la terapia sistémica de Oxígeno-Ozono en pacientes que padecen del SARS COV-2 en las primeras fases de la enfermedad, antes de su agravamiento, hasta la necesidad de intubación traqueal. El estudio se basa en la justificación de que el tratamiento sistémico de oxígeno-ozono podría ser eficaz, influyendo positivamente en la evolución de la enfermedad y/o pudiendo mitigar la aparición del síndrome de tormenta de citocinas, al menos parcialmente (39).

Se conoce 3 etapas evolutivas en la infección por COVID-19 (infección temprana, fase pulmonar e hiperinflamación sistémica). En este artículo se tiene en cuenta 80 ensayos experimentales internacionales en curso que buscan un tratamiento eficaz para el COVID-19. De estos solo hay 3 que consideran la ozonoterapia, (autohemoterapia mayor) como una opción alternativa. Gracias a sus 4 propiedades biológicas comprobadas, el ozono se puede utilizar en las diferentes fases de la infección por COVID-19, ya que podría: inactivar el virus por oxidación directa (O3) o indirecta (ROS y LOPs), ayudar a estimular el sistema inmunológico celular y humoral, mejorar el intercambio de gases, reducir la inflamación y modular el sistema antioxidante, por tales motivos es de gran utilidad. En este artículo, el Comité de Ética del hospital objeto del estudio ha autorizado el uso de esta técnica para el manejo compasivo de la infección por COVID-19, considerando las 4 propiedades biológicas del ozono expuestas anteriormente(40).

El (SARS-CoV-2), es un betacoronavirus de ARN envuelto, que se ha propagado a nivel mundial desde diciembre del 2019 al 22 de julio del 2020. Los pacientes con anomalías de laboratorio más marcados pueden desarrollar SDRA, que potencialmente conduce a insuficiencia orgánica múltiple y muerte. Se ha informado que la autohemoterapia ozonizada, mejora el flujo sanguíneo y la oxigenación tisular a órganos vitales. También parece estimular el sistema inmunológico innato al reducir la activación de las vías de señalización de células T activadas por el factor nuclear (NFAT) y las proteínas activada-1 (AP-1), además de ser un potente antiinflamatorio y molécula antioxidante. Estos hallazgos indican que la autohemoterapia ozonizada puede ser una nueva estrategia para tratar pacientes infectados con este virus. Por eso en este artículo se presenta por primera vez una serie de casos de 4 pacientes, con un rango de edad de 56 – 77 años 2 mujeres, con diferente gravedad de la enfermedad para los que se diseñaron e implementaron tratamientos de autohemoterapia ozonizada por un equipo multidisciplinario, lo cual condujo a la mejora de biomarcadores relacionados con la infección y los estudios imagenológicos mostraron que la mayoría de las lesiones pulmonares se habían resuelto (41).

Este estudio nos muestra la importancia de combatir el virus COVID-19 tanto en el interior del cuerpo humano como en el medio ambiente. Este tipo de virus de ARN,

es susceptible al ozono. El ozono, que es una molécula inestable, puede descomponerse en sus productos divididos, a saber, especies reactivas de oxígeno y ozónidos, creando un entorno tóxico para este virus. El ozono previene principalmente la fusión de la membrana con la célula huésped, interfiriendo así con su replicación. Con vastas aplicaciones del gas, se ha creado una nueva chispa en el campo de la medicina para combatir este tipo de virus y muchos otros organismos (1).

En un artículo muy reciente de Tascini et al., los autores informaron que, utilizando oxígeno-ozono (O₂-O₃) mediante auto-hemoterapia (O₃-HTA) en pacientes con neumonía leve a moderada, se produjeron mejoras estadísticamente significativas en el 53% de los casos. Los autores, además, informaron que los pacientes tratados con O₃-HTA mostraron un grado reducido en la estabilidad clínica, sin embargo, esta afirmación parece confusa y nos gustaría aclarar su significado.

Informaron que los fenotipos clínicos que reclutaron iban desde el fenotipo 2 (pacientes con fiebre, tomografía de tórax positivo, presencia de área de consolidación pulmonar, pero con PO₂ > 60 mm Hg) hasta el fenotipo 4 (sospecha de SDRA o neumonía muy grave que se mantendrá en unidades subintensivas o intensivas), para quienes O₃-AHT debe diferenciarse adecuadamente. Si bien los autores utilizaron un único enfoque de O₃-AHT para cualquier fenotipo, los protocolos de terapia utilizados por la Sociedad Italiana de Oxígeno-Ozonoterapia (SIOOT) recomiendan un protocolo de terapia con ozono para cada fenotipo. Sesgo de clasificación (42).

La terapia con ozono (O₃) se usó antes para tratar varias infecciones virales como la hepatitis B, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los virus del Ébola. El O₃ también puede controlar la hipoxia y aumentar la oxigenación de los tejidos, además de sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras que pueden tener un papel importante en el manejo de la tormenta de citocinas. Utilizamos la terapia de insuflación de O₃ rectal asumiendo que puede tener un papel beneficioso en el tratamiento de la enfermedad COVID-19. Se administraron 2 sesiones con O₃ rectal a una paciente de 60 años que se confirmó como COVID-19 positivo. Antes de aplicar el O₃, estaba hipóxica (sPO₂: 90%) a pesar de la ventilación mecánica con alta fracción de oxígeno inspirado (FiO₂: 90%). Después de la terapia, mejoró notablemente y fue dada de alta a la sala de hospitalización y luego dada de alta a su casa el día 10 posterior a la admisión. Otro paciente masculino de 40 años que se confirmó COVID-19 positivo y fue aislado en casa recibió una sesión con O₃. Antes de la terapia, estaba hipóxico (sPO₂: 85% con aire ambiente y 95% con mascarilla de O₂ 5 L / min). El paciente mostró una mejora gradual durante los siguientes 3 días después de la terapia y se vuelve independiente del oxígeno (la sPO₂ se convirtió en 94-97% en el aire ambiente). No se notaron efectos adversos en ambos casos. La insuflación rectal de O₃ se puede utilizar de forma segura como tratamiento adyuvante para pacientes con enfermedad COVID-19 (43)

4. CRONOGRAMA

Plan de monitoreo y seguimiento: Revisión de artículos científicos con buscador Pubmed		
Pregunta	¿Existe un efecto benéfico del uso de la Ozonoterapia, como terapéutica complementaria frente al COVID-19?	3 MESES
Elaboración del proyecto		Noviembre 2020 diciembre 2020 y enero 2021
Recolección de datos		Febrero 2021
Análisis de datos	Estudios de revisión sistemática de literatura que cumplen criterios de inclusión	Marzo - abril 2021
Resultados	Estudios de los artículos revisados	Abril - mayo 2021
Comunicación de resultados	Entrega: APIC/Doc IMRD/Normas ICONTEC/PPT	Mayo 2021
Financiación	Ninguna	

CONCLUSIONES

La evidencia científica encontrada se basa en datos fácticos de diferentes niveles de impacto dentro del método científico, tenemos como puntos de partida que:

La ozonoterapia sistémica parece ser útil para controlar la inflamación, estimular la inmunidad como actividad antiviral, antibacteriana, antifúngica y proporcionar protección contra los síndromes coronarios agudos y el daño por isquemia-reperusión, lo que sugiere una nueva metodología de inmunoterapia.

Esta terapia demostró que puede promover la recuperación de la condición clínica y la mejora de las imágenes de TC de tórax, así como acortar la duración de la diseminación viral y la duración de la estancia hospitalaria.

La razón de ser del ozono médico en COVID-19 es la posibilidad de contrarrestar la disfunción endotelial, modular la respuesta inmune y actuar como agente viroestático. Por lo tanto, puede ayudar a disminuir la inflamación pulmonar, ralentizar el crecimiento viral, regular la circulación y la oxigenación de los pulmones y prevenir la trombosis microvascular. La ozonoterapia podría considerarse factible.

Los beneficios potenciales de esta terapia incluyen hipoxia tisular reducida, disminución de la hipercoagulabilidad, protección renal y cardíaca, función inmunitaria modulada, función fagocítica mejorada y replicación viral alterada. Por sus propiedades biológicas ya comprobadas, el ozono podría inactivar el virus por oxidación directa (O₃) o indirecta (ROS y LOPs) y podría estimular el sistema inmunológico celular y humoral. Podría mejorar el intercambio de gases, reducir la inflamación y modular el sistema antioxidante. Por tales beneficios que brinda el ozono, se puede considerar como una alternativa en el manejo de COVID-19 en cualquiera de sus fases.

Gracias a su acción inmunomodulador, antiinflamatoria, biocida y al efecto antiplaquetario asociado y dependiente del óxido nítrico se ha sugerido la ozonoterapia como una posible opción para COVID-19. Además, que no se han reportado eventos adversos relacionados con el uso de ozonoterapia en los presentes estudios, todo lo contrario, se ha observado beneficios en la disminución de la morbi-mortalidad y la estancia hospitalaria.

En pacientes con neumonía bilateral la terapia con ozono evidenció mejoría a nivel clínico, bioquímico y radiológico por tal motivo es una alternativa segura, eficaz, y sencilla capaz de actuar sobre el virus SARS-CoV-2, y se presenta como una opción terapéutica complementaria a considerar en el manejo de la neumonía COVID-19 bilateral grave.

RECOMENDACIONES

En la revisión de literatura que se realizó para el presente trabajo, se evidenciaron las propiedades y los grandes beneficios del ozono medicinal como herramienta de enorme utilidad para la medicina complementaria e integrativa en el manejo del Covid 19. Sin embargo es de vital importancia que esta terapia se afiance con mayor peso como tratamiento de esta patología, ya que muchos profesionales de la salud aún no la ven como una herramienta eficaz y competente, por tal motivo la comunidad científica debería realizar más estudios a nivel nacional e internacional, con las tecnologías apropiadas y mayor número de pacientes, demostrando así resultados favorables los cuales respaldan el uso de la ozonoterapia como opción terapéutica frente al COVID-19 pese a que hacen falta un mayor números de estudios científicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manjunath SN, Sakar M, Katapadi M, Geetha Balakrishna R. Recent case studies on the use of ozone to combat coronavirus: Problems and perspectives. *Environmental Technology and Innovation* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 May 12];21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33344687/>
2. 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 Comprehensive Clinical Medicine* [Internet]. 2020 Aug [cited 2021 May 12];2(8):1094–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32838159/>
3. Cattel F, Giordano S, Bertiond C, Lupia T, Corcione S, Scaldaferrri M, et al. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review [Internet]. Vol. 291, *Virus Research*. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 May 12]. p. 198207. Available from: </pmc/articles/PMC7585733/>
4. Şahin M, Eryilmaz F, Keser Şahin HH. Ozone therapy may be an option for COVID-19 patients [Internet]. Vol. 25, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. Verduci Editore s.r.l.; 2021 [cited 2021 May 12]. p. 2470–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33829430/>
5. Zheng Z, Dong M, Hu K. A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19 [Internet]. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc; 2020 [cited 2021 May 12]. p. 2348–50. Available from: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/>
6. Hernández A, Viñals M, Isidoro T, Vilás F. Potential role of oxygen–ozone therapy in treatment of COVID-19 pneumonia. *American Journal of Case Reports* [Internet]. 2020 [cited 2021 May 12];21:1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32804917/>
7. Gavazza A, Marchegiani A, Rossi G, Franzini M, Spaterna A, Mangiaterra S, et al. Ozone Therapy as a Possible Option in COVID-19 Management. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2020 Aug 25 [cited 2021 May 12];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32984235/>
8. Izadi M, Cegolon L, Javanbakht M, Sarafzadeh A, Abolghasemi H, Alishiri G, et al. Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review [Internet]. Vol. 92, *International Immunopharmacology*. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 May 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476982/>
9. Ranaldi GT, Villani ER, Franza L. Rationale for ozone-therapy as an adjuvant therapy in COVID-19: A narrative review [Internet]. Vol. 10, *Medical Gas Research*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2020 [cited 2021 May 12]. p. 134–8. Available from: </pmc/articles/PMC8086623/>
10. Schwartz Adriana et al. Guía para el uso médico del ozono – Fundamentos terapéuticos e indicaciones [Internet]. 2011 [cited 2021 May 25]. undefined. Available from: <https://aepromo.org/guia-para-el-uso-medico-del-ozono-version-online/>

11. Borrelli E. The Use of Ozone in Medicine [Internet]. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. *Annals of Medical and Health Sciences Research*; 2018 [cited 2021 May 25]. Available from: <https://www.amhsr.org/articles/the-use-of-ozone-in-medicine-4493.html>
12. Viebahn-Hänsler R, Sonia O, Fernández L, Fahmy Z. Ozone in Medicine: The Low-Dose Ozone Concept-Guidelines and Treatment Strategies. *The Journal of the International Ozone Association* [Internet]. 2012 [cited 2021 May 25];34(6):408–24. Available from: <http://www.tandfonline.com/loi/bose20http://dx.doi.org/10.1080/01919512.2012.717847>
13. Scwhartz A, Martínez-Sánchez gregorio. La ozonoterapia y su fundamentación científica [Internet]. *Revista Española de Ozonoterapia* vol. 2, nº 1. pp. 163-198, 2012. 2012 [cited 2021 May 25]. p. 163–98. Available from: https://www.researchgate.net/publication/277040949_La_ozonoterapia_y_su_fundamentacion_cientifica
14. Re L, Martínez-Sánchez G. Emerging therapies: ozone. What the patient should know and how the doctor must act. [Internet]. rome; 2012 [cited 2021 May 25]. Available from: <https://www.amazon.com/-/es/Gregorio-Mart%C3%ADnez-Sanchez/dp/8854846724>
15. Sweet F, Kao MS, Lee SCD, Hagar WL, Sweet WE. Ozone selectively inhibits growth of human cancer cells. *Science* [Internet]. 1980 [cited 2021 May 25];209(4459):931–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7403859/>
16. silvia menendez-cepero, Ricardo González Alvarez, Oscar Ernesto Ledea Lozano, Frank Hernández Rosales. *El Ozono: Aspectos Básicos y sus Aplicaciones Clínicas*. [Internet]. primera. Vol. 1. la habana: cenic; 2008 [cited 2021 May 25]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/260834437_El_Ozono_Aspectos_Basicos_y_sus_Aplicaciones_Clinicas
17. Schulz S. The role of ozone/oxygen in clindamycin-associated enterocolitis in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus sungorus*). *Laboratory Animals* [Internet]. 1986 Jan 1 [cited 2021 May 25];20(1):41–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3951192/>
18. Bocci V. Physical-Chemical Properties of Ozone – Natural Production of Ozone: The Toxicology of Ozone. In: *OZONE*. Springer Netherlands; 2010. p. 1–4.
19. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of action involved in ozone therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? [Internet]. Vol. 1, *Medical Gas Research*. BioMed Central Ltd.; 2011 [cited 2021 May 25]. p. 29. Available from: </pmc/articles/PMC3298518/>
20. Halliwell B, Clement MV, Long LH. Hydrogen peroxide in the human body [Internet]. Vol. 486, *FEBS Letters*. *FEBS Lett*; 2000 [cited 2021 May 25]. p. 10–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11108833/>
21. Bocci V. Physical-Chemical Properties of Ozone – Natural Production of Ozone: The Toxicology of Ozone. In: *OZONE*. Springer Netherlands; 2010. p. 1–4.
22. Ajamieh HH, Menéndez S, Martínez-Sánchez G, Candelario-Jalil E, Re L, Giuliani A, et al. Effects of ozone oxidative preconditioning on nitric oxide generation and cellular redox

- balance in a rat model of hepatic ischaemia - Reperfusion. *Liver International* [Internet]. 2004 [cited 2021 May 25];24(1):55–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15102001/>
23. Fibromialgia: Un trastorno de estrés oxidativo [Internet]. [cited 2021 May 25]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462012000200006
 24. Bocci V, Luzzi E, Corradeschi F, Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone: 5. Evaluation of immunological parameters and tolerability in normal volunteers receiving ambulatory autohaemotherapy. *Biotherapy* [Internet]. 1993 Jun 1 [cited 2021 May 25];7(2):83–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7803194/>
 25. Larini A, Bocci V. Effects of ozone on isolated peripheral blood mononuclear cells. *Toxicology in Vitro*. 2005 Feb;19(1):55–61.
 26. León OS, Menéndez S, Merino N, Castillo R, Sam S, Pérez L, et al. Ozone oxidative preconditioning: A protection against cellular damage by free radicals. *Mediators of Inflammation* [Internet]. 1998 [cited 2021 May 25];7(4):289–94. Available from: </pmc/articles/PMC1781855/?report=abstract>
 27. Re L, Valli A, Barocci S, Giammarchi V, Serresi M, Faini T, et al. Effects of low ozone-oxygen concentrations on the acetylcholine release at the mouse neuromuscular junction. *General Pharmacology* [Internet]. 1999 Feb [cited 2021 May 25];32(2):245–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10188627/>
 28. Yamashita N, Hoshida S, Otsu K, Taniguchi N, Kuzuya T, Hori M. The involvement of cytokines in the second window of ischaemic preconditioning. *British Journal of Pharmacology* [Internet]. 2000 [cited 2021 May 25];131(3):415–22. Available from: </pmc/articles/PMC1572352/>
 29. Babior BM, Takeuchi C, Ruedi J, Gutierrez A, Wentworth P. Investigating antibody-catalyzed ozone generation by human neutrophils. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2003 Mar 18 [cited 2021 May 25];100(6):3031–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12601145/>
 30. Madrid Declaration on Ozone Therapy (2nd edition) – AEPRIMO [Internet]. [cited 2021 May 25]. Available from: <https://aepromo.org/en/madrid-declaration-on-ozone-therapy-2nd-edition/>
 31. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: Ozone is a strong oxidant as well as a medical drug [Internet]. Vol. 29, *Medicinal Research Reviews*. *Med Res Rev*; 2009 [cited 2021 May 25]. p. 646–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19260079/>
 32. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – WMA – The World Medical Association [Internet]. [cited 2021 May 21]. Available from: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

33. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, Chirumbolo S, Depfenhart M, Bertossi D, et al. Oxygen-ozone (O₂-O₃) immunoceutical therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *International Immunopharmacology*. 2020 Nov 1;88:106879.
34. Shah M, Captain J, Vaidya V, Kulkarni A, Valsangkar K, Nair PMK, et al. Safety and efficacy of ozone therapy in mild to moderate COVID-19 patients: A phase 1/11 randomized control trial (SEOT study). *International Immunopharmacology* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 May 12];91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33421928/>
35. Araimo F, Imperiale C, Tordiglione P, Ceccarelli G, Borrazzo C, Alessandri F, et al. Ozone as adjuvant support in the treatment of COVID-19: A preliminary report of probiozovid trial. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 May 12];93(4):2210–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33111980/>
36. Hernández A, Viñals M, Pablos A, Vilás F, Papadakos PJ, Wijeyesundera DN, et al. Ozone therapy for patients with COVID-19 pneumonia: Preliminary report of a prospective case-control study. *International Immunopharmacology* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 May 12];90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33310665/>
37. Fernández-Cuadros ME, Albaladejo-Florín MJ, Álava-Rabasa S, Gallego-Galiana J, Pérez-Cruz GF, Usandizaga-Elio I, et al. Compassionate Use of Rectal Ozone (O₃) in Severe COVID-19 Pneumonia: a Case-Control Study. *SN Comprehensive Clinical Medicine* [Internet]. 2021 May 22 [cited 2021 May 12]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33778374/>
38. Fernández-Cuadros ME, Albaladejo-Florín MJ, Álava-Rabasa S, Usandizaga-Elio I, Martínez-Quintanilla Jimenez D, Peña-Lora D, et al. Effect of Rectal Ozone (O₃) in Severe COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results. *SN Comprehensive Clinical Medicine* [Internet]. 2020 Sep [cited 2021 May 12];2(9):1328–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32838181/>
39. Marini S, Maggiorotti M, Dardes N, Bonetti M, Martinelli M, Re L, et al. Oxygen-ozone therapy as adjuvant in the current emergency in SARS-CoV-2 infection: A clinical study [Internet]. Vol. 34, *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. Biolife s.a.s.; 2020 [cited 2021 May 12]. p. 757–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32462858/>
40. 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 Comprehensive Clinical Medicine* [Internet]. 2020 Aug [cited 2021 May 12];2(8):1094–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32838159/>
41. Wu J, Tan CS, Yu H, Wang Y, Tian Y, Shao W, et al. Recovery of Four COVID-19 Patients via Ozonated Autohemotherapy. *The Innovation* [Internet]. 2020 Nov [cited 2021 May 12];1(3):100060. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33169118/>
42. Chirumbolo S, Pandolfi S, Valdenassi L, Bertossi D, Franzini M. The need for a correct oxygen-ozone autohemotherapy (O₃-AHT) in patients with mild to moderate COVID-19

pneumonia [Internet]. Vol. 16, Internal and Emergency Medicine. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021 [cited 2021 May 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33400161/>

43. Hendawy HA, Mosallam W, Abuelnaga ME, Sabry AM. Old Treatment for a New Disease: Can Rectal Ozone Insufflation Be Used for COVID-19 Management? A Case Report. SN Comprehensive Clinical Medicine [Internet]. 2021 Apr 14 [cited 2021 May 12]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s42399-021-00895-3>