

LA OZONOTERAPIA Y SU APLICACIÓN EN RELACIÓN CON LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD POR COVID 19.

MsC Dr. Benjamín Arenas Falcón, Dr. C José Luís Calunga Fernández, Dr. C Silvia Menéndez Cepero, Dra. Carmen Irene Vera Yoshimoto.

La ozonoterapia es considerada una terapia complementaria que utiliza el ozono como agente terapéutico. Es un proceder, que ha resultado ser eficaz en diferentes patologías donde se han obtenido resultados muy alentadores. Cobrando especial importancia en las enfermedades de tipo infecciosas y estados de afecciones inmunológicas. La base de esta terapia se ubica a nivel celular. La misma ha sido extensamente estudiada y generalizada hasta la fecha. Existen artículos publicados en diversas revistas de alto factor de impacto que confirman su eficacia en el tratamiento de muchos estados patológicos en el organismo humano y animal. Constituye un complemento terapéutico muy eficaz, que puede ayudar sin efectos indeseables registrados, ni interferencias en la evolución de enfermedades con pronóstico reservado o grave (1, 3).

El oxígeno se emplea en los procesos de oxidación biológica, mecanismo que es esencial para la obtención de energía a nivel celular. Las propiedades químicas del oxígeno y sus especies reactivas son empleados como mensajeros moleculares en la terapia con O₃ (1,3). La novedad de la ozonoterapia radica en su probado efecto contra el exceso de radicales libres, función dirigida a restaurar y mejorar las capacidades defensivas naturales de las células contra los oxidantes y los radicales libres. Ello se logra mediante la estimulación de algunos de los propios sistemas antioxidantes endógenos del organismo, representado por un grupo de enzimas que intervienen en este proceso tales como: glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, glutatión S transferasa, catalasa y superóxido dismutasa (4, 5).

Ante la situación a nivel mundial por la pandemia de COVID-19, que al día de hoy cobra una magnitud alarmante como problema de salud en el mundo, mostrando cifras de un total de 1 673 423 casos y 101 526 fallecidos, pensamos que la ozonoterapia, teniendo en cuenta la fisiopatología del daño que provoca este proceso, puede ser muy útil como terapia complementaria. A continuación pretendemos hacer hacemos un resumen de los mecanismos de acción del ozono y la justificación de su uso en la infección por COVID 19 y sus complicaciones.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Profilaxis: Previa a la infección por COVID 19 se podría utilizar un esquema profiláctico que nos ayude a crear: un balance REDOX; mejorar el sistema circulatorio y la oxigenación de los tejidos; modular el sistema inmune, elevando la respuesta ante cualquier agresión viral, así como incrementar la inmunidad celular presta a afrontar un primer contacto con el germen, garantizando de esta forma una óptima primera línea de defensa.

El ozono tiene una potente acción antiviral por efecto directo sobre el germen. La actividad antiviral, incluye los daños en la cápsida, oxidación de la envoltura lipídica del

virus, modificaciones en la estructura que impiden la unión al receptor y la penetración en una nueva célula (3, 6).

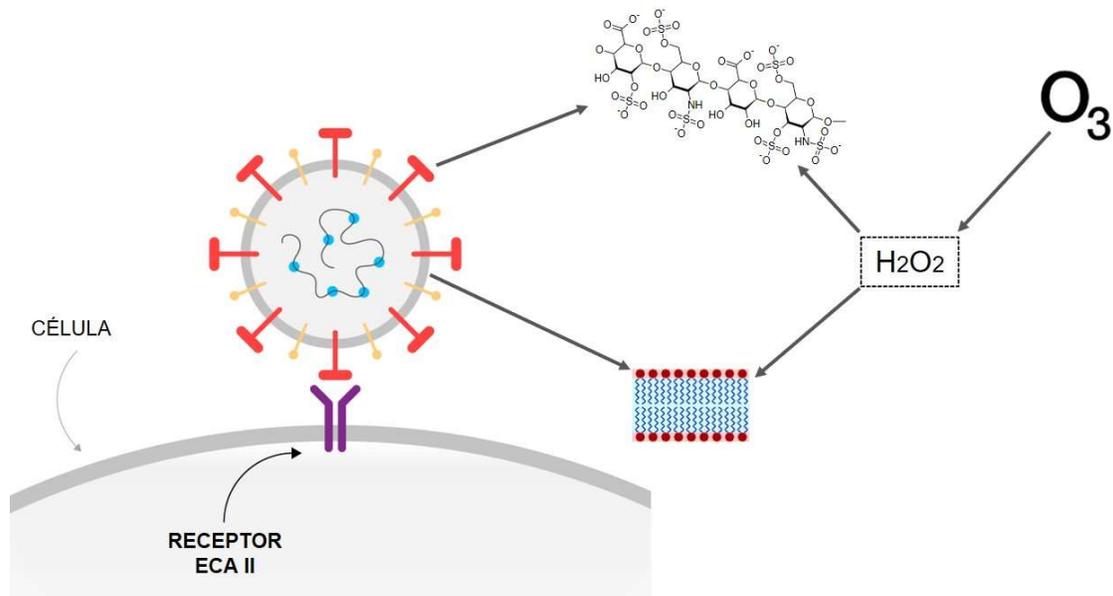


Figura 1. Fase inicial acción antiviral: donde se supone que actúa a nivel de los proteoglicanos que envuelven la proteína S. Estos proteoglicanos actúan como facilitadores del acople al receptor celular y de esta manera se logra disminuir la unión al receptor ECA II por el virus, o sea en la fase de penetración a la célula con la consiguiente disminución de la replicación y carga viral. Por otra parte, la peroxidación de la bicapa lipídica que lo envuelve y la posterior oxidación de la cápside (rica en enlaces disulfuro y cisteína) por el ataque de los metabolitos activos del ozono, ya que la misma es extremadamente lábil a la oxidación, exponiendo su ARN, justificarían las dosis que se deben manejar en una carga viral elevada.

Modulador del sistema inmunológico: Regulación del comportamiento del patrón TH1. Dentro del organismo la capacidad virucida del O_3 se alcanza estimulando el sistema inmune. Esto es fundamental a expensas de su acción inmunomoduladora, ya que es capaz de regular la respuesta inmune al estimular la actividad de leucocitos y la producción de citocinas, interferones, TNF-alfa. Además, el ácido hipocloroso y H_2O_2 que se forma tras la actividad de las células de defensa (macrófagos, polimorfonucleares y linfocitos), potencian la capacidad defensiva del organismo (1, 7, 8).

Mejora la circulación sanguínea y la oxigenación tisular revirtiendo la baja saturación de oxígeno: La ozonoterapia es capaz de mejorar la producción de óxido nítrico y la función del endotelio vascular, muy relacionado a la modulación de los receptores A1 de la adenosina. Por otra parte, la creación de un glóbulo rojo capaz de mejorar el intercambio de oxígeno. (1, 4, 6).

Mejorar la función pulmonar en pacientes con daño severo: Estudios realizados en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y asma bronquial han demostrado que el ozono es capaz de mejorar los flujos y capacidades pulmonares, como el: Flujo espiratorio forzado, capacidad vital total y la capacidad vital forzada (2). Se recomienda el uso de la ozonoterapia en el caso de pacientes en estado severo y crítico, con amplificación de su respuesta inmune, sospecha de estar en tormenta de citocina o con criterios de coagulación intravascular diseminada, combinándolo con los tratamientos establecidos

PACIENTE CON COVID-19 EN ESTADO CRÍTICO.

Se conoce que en el paciente infectado por COVID-19 en estado crítico, se desarrolla una Coagulación Intravascular Diseminada (CID), coagulopatía de consumo que se caracteriza por una generación anormal de trombina y fibrina en la sangre circulante. La CID tiene evolución lenta, la cual se manifiesta por un cuadro de trombosis y embolia a nivel del sistema venoso. Tiene una evolución rápida en la cual se consumen los factores de la coagulación causando hemorragias.

La infección de COVID-19 crea una tormenta de citocinas que es capaz de activar a células endoteliales. Esto provocaría alteración del flujo sanguíneo microvascular liberándose el activador del plasminógeno causando hemorragia. Por otra parte, durante la infección de COVID-19, se crea un daño endotelial donde se lesiona la pared del endotelio donde se encuentran los fibroblastos. Estos comienzan a liberar el factor tisular activándose de esta forma la cascada de coagulación. Por tanto en esta fase aparece formación de trombos y también cuadros de hemorragias.

Durante esta infección asociada al COVID-19, se activan linfocitos, esta activación produce una proliferación (división celular) linfocitaria descontrolada produciéndose cantidades excesivas de citocinas como la IL-1, IL-6, IL-8 y TNF alfa, todas citocinas inflamatorias, aparte de la hiperactivación de macrófagos y neutrófilos. Estos últimos son fuentes de radicales libres creándose en el paciente en estado crítico un severo estrés oxidativo.

Este hecho tiene una repercusión inmune (elevación patológica de citocinas proinflamatorias, hemofagocitosis, hiperferritinemia) y a nivel hematológico-vascular (activación de trombina, hiperfibrinolisis).

Otro aspecto importante en la fisiopatología de pacientes con COVID-19 en estado crítico es que este virus tiene una acción directa sobre las células epiteliales que revisten los alvéolos pulmonares produciéndose afectación en el proceso de intercambio gaseoso. En otras palabras, en COVID-19 se crea un daño alveolar difuso llevando al paciente a la hipoxemia y a la acidosis respiratoria.

Está reportado que el 50% de los pacientes con COVID-19 en estado crítico necesita ventilación mecánica para aumentar su oxigenación (8).

Teniendo en cuenta estos aspectos fisiopatológico que se desarrollan en pacientes con COVID-19 en estado crítico planteamos que estos pacientes podrían estar en un estrés oxidativo severo y bajo un deterioro importante a nivel del sistema microvascular pulmonar y sistémico con una respuesta inmune alterada y descontrolada.

Por esta razón somos de la opinión que ya cuando el paciente se encuentre en este estado crítico hay que tener cuidado con las altas dosis de ozonoterapia, recordemos que no tenemos a la mano un diagnóstico completo de estrés oxidativo. Dosis altas de ozono en estos pacientes en estado crítico pueden saturar mecanismos antioxidantes endógenos del paciente enfermo. Por otra parte hay que evitar el riesgo de estimular células inmunocompetentes que responden a citocinas volviéndose células inmunocompetentes reactivas secretoras de cantidades patológicas de citocinas inflamatorias, creándose un mecanismo de retroalimentación positiva provocando un daño ulterior a nivel cardio-pulmonar y sistémico (9,10).

Justificación del uso de la ozonoterapia a dosis bajas y dosis medias en pacientes con COVID-19.

En estos pacientes hay CID, formación de trombos, hay cuadros de isquemia-reperusión, existe daño endotelial severo acompañado de una respuesta inflamatoria local (pulmones-corazón) y sistémica.

La ozonoterapia tiene un efecto protector endotelial y antitrombótico: Estimula la SOD, la cual disminuye al radical anión superóxido. De esta forma, este radical no se une al óxido nítrico (NO) y no se forma el radical peroxinitrito muy dañino a las células. Se conservan los niveles fisiológicos tisulares de óxido nítrico favoreciendo la vasodilatación.

La ozonoterapia disminuye el estrés oxidativo estimulando al factor Nrf2, evitando la activación de factores transcripcionales (Nfκβ), relacionados con la expresión génica de citocinas proinflamatorias.

La ozonoterapia (efecto inmunomodulador) inhibe los niveles patológicos de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNFα) evitando la sobreexpresión de moléculas de adhesión intercelular (ICAM), no se dañaría el endotelio, no se expondría el colágeno y no se formarían trombos.

La ozonoterapia al inhibir la sobreexpresión de ICAM vía inmunomodulación evitaría de cierta forma la unión de monocitos a células endoteliales. Esto hace que no se produzca la obliteración capilar. Por otra parte, se disminuiría la posibilidad de que la ICAM se una al fibrinógeno evitándose la activación de la coagulación.

La ozonoterapia es capaz de activar enzimas antioxidantes endógena (SOD, CAT, GPx) vía factor transcripcional Nrf2 esto lo hace a nivel sanguíneo y a nivel tisular. Esto protegería al paciente con COVID-19 del estrés oxidativo, el cual amplificaría todos los eventos moleculares relacionados con la inflamación y la disfunción del sistema inmune.

La ozonoterapia a dosis baja y a dosis media podría tener un efecto antiinflamatorio y protector endotelial a nivel de la membrana respiratoria dañada en el paciente con COVID-

19, esto facilita la difusión de los gases respiratorio con un incremento de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

PROFILÁCTICO (PACIENTES SANOS Y COVID-19 POSITIVOS ASINTOMÁTICOS).

VARIANTE 1: OZONO RECTAL (IR) (20 SESIONES) frecuencia diaria.

- Primera semana: 30 mg/l - 100 ml (5 sesiones)
- Segunda semana: 35 mg/l - 100 ml (5 sesiones)
- Tercera semana: 35 mg/l - 100 ml (5 sesiones)
- Cuarta semana: 40 mg/l - 100 ml (5 sesiones)

VARIANTE 2: Autohemoterapia menor (AHT menor):

5 cc de ozono a 35 mg/l + 5 cc de sangre inyectado IM Aplicar 2 veces por semana por 5 semanas.

VARIANTE 3. Autohemoterapia mayor (AHTM)

100 ml de sangre y 100 ml de ozono a una concentración de 30 mg /l. una vez por semana por 5 semanas.

PACIENTES POSITIVOS Y SINTOMÁTICOS

PROTOCOLO PROPUESTO (AHTM)

1. **Pacientes Leves:** 100 ml de sangre y 100 ml de ozono a una concentración de 30 mg /l. tres veces por semana por dos semanas.
2. **Pacientes Moderados:** 100 ml de sangre y 100 ml de ozono a una concentración de 35 mg /l. diario por dos semanas.
3. **Pacientes severos sin ventilación mecánica (VM):** 100 ml de sangre y 100 ml de ozono a una concentración de 25 a 30 mg/l con frecuencia diaria durante un mínimo de 14 días.

En los pacientes en ventilación mecánica debe valorarse muy bien su condición hemodinámica, entonces podremos evaluar la posibilidad a criterio del intensivista la utilización del protocolo para pacientes severos.

PROTOCOLO: (INSUFLACIÓN RECTAL) PARA PACIENTES DE VÍAS DIFÍCILES.

- Día 1: 100 ml a una concentración de 30 mg / l.
- Día 2: 150 ml a una concentración de 30 mg / l.
- Día 3 - 14: 200 ml a una concentración de 30 mg / l.

Bibliografía

1. Bocci V, Zanardi D M, Travagli V. Mechanisms of action and chemical-biological interactions between ozone and body compartments: a critical appraisal of the different administration routes. *Current Drug Therapy* 2009, 4: 159-73.
2. Calunga JL, Paz Y, Menéndez S, Martínez A, Hernández A. La ozonoterapia en pacientes con enfisema pulmonar. *Rev Med Chile*, 2011; 139: 439-447.
3. Menéndez S. Mecanismos de acción biológica y efectos terapéuticos del ozono. En: Menéndez S, González R, Ladea OE, Hernández F, León OS, Díaz M. *Ozono: Aspectos Básicos y Aplicaciones Clínicas*. 1ra Ed. La Habana: CENIC; 2008. p. 4-107.
4. Bocci V. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res* 2006; 37: 425-35.
5. Bocci V, Borelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Med Res Rev*. 2009; 29: 646-82.
6. Travagli V, Zanardi I, Silviotti A, Bocci V. A physicochemical investigation on the effects of ozone on blood. *Int J Biol Macromol*. 2007; 41: 504-11.
7. Larini A, Bocci V. Effects of ozone on isolated peripheral blood mononuclear cells. *Toxicology in Vitro* 2005 Feb; 19(1): 55-61.
8. Abbas AK. Activation of lymphocytes. In: Abba AK, Lichtman A. *Cellular and Molecular Immunology*. 7^{ma} ed. NY: WB Saunders Co. 2011. p. 203-24.
9. Bocci V, Brito GS. Ozone Therapy in Critical Patients. Rationale of the Therapy and Proposed Guidelines. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 5: 7-11, 2006.
10. Rhee SG, Bae YS, Lee SR, Kwon J. Hydrogen peroxide a key messenger that module protein phosphorylation through cysteine oxidation. *Sci STKE* 2000; Oct 10: 53.