

Ozonoterapia, respaldo científico y uso como terapia complementaria en la COVID-19

Ozone therapy, scientific support and use as complementary therapy in COVID-19

Gregorio Martínez-Sánchez , Pharm. D., Ph.D.

*Dr. en Ciencias Farmacéuticas, Ph.D., Investigador titular, Consultor Científico Independiente. Ancona. Italia.
Presidente del Comité Científico Internacional de Ozonoterapia (ISCO3).*

Corresponding author

Gregorio Martínez-Sánchez
E-mail: gregorcuba@yahoo.it

Received: 30 - XII - 2021

Accepted: 26 - II - 2022

doi: 10.3306/AJHS.2022.37.02.168

Resumen

La pandemia originada por el coronavirus SARS-CoV2 (COVID-2019) ha infectado a más de 246 millones de personas, con un 2 % de letalidad. Hasta la fecha, no existen terapias con una eficacia probada bajo estudios clínicos y solo pocas vacunas clínicamente aprobadas. A pesar de la gran variedad de fármacos bajo investigación, el arsenal farmacológico para enfrentar esta enfermedad se encuentra muy restringido. En este contexto, hay un acercamiento a métodos de tratamientos complementarios y tradicionales. La ozonoterapia hoy cuenta con un amplio respaldo de estudios toxicológicos, moleculares, preclínicos y clínicos, con un ritmo de aparición de 4 artículos diarios en la base de datos MedLine de PubMed en los últimos meses. Existe un amplio número de trabajos que han soportado los mecanismos por los cuales el ozono médico, puede ser usado como terapia complementaria en esta infección. En la actualidad hay 23 ensayos clínicos inscritos en bancos de ensayos clínicos públicos, 7 de ellos con resultados. Por otra parte, han aparecido 28 artículos científicos con resultados de su uso en las fases de prevención, tratamiento del paciente infectado y tratamiento de convalecientes. Los principales resultados indican que el ozono: disminuye los índices de inflamación, disminuye el tiempo de respiración asistida, mejora la saturación de oxígeno y negativiza la PCR en períodos más cortos. No obstante, son necesarios estudios clínicos controlados más amplios para ratificar estos resultados.

Palabras clave: Ozono, ozonoterapia, COVID-19, SARS Cov2.

Summary

The pandemic caused by the SARS-CoV2 coronavirus (COVID-2019) has infected more than 246 million people, with a 2% fatality rate. To date, there are no therapies with proven efficacy under clinical studies and only few clinically approved vaccines. Despite the great variety of drugs under investigation, the pharmacological arsenal to face this disease is very restricted. In this context there is an approach to complementary and traditional treatment methods. Today ozone therapy has extensive support from toxicological, molecular, preclinical and clinical studies, with a rate of appearance of 4 articles per day in PubMed's MedLine database in the recent months. There is a large number of studies that have supported the mechanisms by which medical ozone can be used as a complementary therapy in this infection. There are currently 23 clinical trials registered in public clinical trial banks, 7 of them with results. In addition, 28 scientific articles have appeared with results of its use in the phases of prevention, treatment of the infected patient and treatment of convalescents. The main results of the studies indicate that ozone: reduces inflammation indices, decreases assisted breathing time, improves oxygen saturation and makes PCR negative in shorter periods. However, larger controlled clinical studies are needed to confirm these results.

Key words: Ozone, ozone therapy, COVID-19, SARS Cov2.

Hasta octubre de 2021, la pandemia originada por el coronavirus SARS-CoV2 (COVID-2019) se ha extendido por más 223 países o territorios. Ha infectado a más de 246 millones de persona y ha causado más de 5 millones de muertes, con un 2 % de letalidad. Esto representa una amenaza sin precedentes para la salud y la economía mundial. Un tratamiento específico eficaz aún no está disponible para pacientes con infección por COVID-19. Las experiencias en el manejo anterior de infecciones virales respiratorias han proporcionado información sobre el tratamiento de la COVID-19. Numerosas terapias potenciales, incluida la terapia de soporte, agentes inmunomoduladores, terapia antiviral y transfusión de plasma de convalecientes, se han aplicado tentativamente en contextos clínicos. Varias de estas terapias han proporcionado beneficios, pero los estudios clínicos controlados no han demostrado la real eficacia de la mayoría de los más de 350 fármacos en estudio. A la par se está trabajando en más de 150 tipos de vacunas, aproximadamente el 25% de ellas en las distintas fases de ensayos en humanos¹. No obstante, el desarrollo de una vacuna efectiva y segura está aún lejano².

Los enfoques tradicionales de descubrimiento de fármacos consumen mucho tiempo y los métodos de prueba y error suelen ser ineficaces. Debido a los requisitos regulatorios para evaluar la seguridad y la eficacia, el tiempo necesario para desarrollar un nuevo fármaco toma, como promedio, de una a dos décadas. Un enfoque racional para superar las altas tasas de fracaso, el tiempo y los costos involucrados en la investigación y el desarrollo, es reutilizar los medicamentos existentes, en función de la similitud de los mecanismos para los cuales van dirigidos con la patogenia de la enfermedad. Además, los medicamentos reutilizados tienen la ventaja de reducir los costos y el tiempo de desarrollo, ya que los datos farmacocinéticos, toxicológicos y de seguridad están previamente disponibles. Tomando la reutilización como estrategia principal, se están realizando muchos ensayos controlados aleatorios de medicamentos conocidos, en pacientes con la COVID-19.

Los corticosteroides y los inhibidores de la interleucina-6 probablemente confieren importantes beneficios en pacientes con COVID-19 grave. Los inhibidores de la quinasa Janus parecen tener beneficios prometedores, pero la certeza es baja. La azitromicina, hidroxiquina, lopinavir-ritonavir e interferón beta no parecen tener ningún beneficio importante. Sigue siendo incierto si el remdesivir, la ivermectina y otros fármacos confieren algún beneficio importante para el paciente. Los glucocorticoides probablemente reducen la mortalidad y la ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 en comparación con la atención estándar. La efectividad de la mayoría de las intervenciones es incierta porque la mayor parte de los ensayos controlados aleatorios hasta ahora han sido pequeños y tienen limitaciones importantes³.

De acuerdo con la revisión sistemática en tiempo real sobre la COVID-19 / Intervenciones farmacológicas, luego del análisis de 101 ensayos clínicos que involucraron a 67 491 pacientes, tomando en consideración el criterio "mortalidad", se pudo concluir que los corticosteroides probablemente reducen la mortalidad. La colchicina puede reducir la mortalidad. Aún no hay evidencia convincente de que cualquiera de los otros tratamientos tenga un beneficio en este resultado, en comparación con el cuidado estándar o entre sí. Por otro lado, la administración de Hidroxiquina, Interferón beta, Lopinavir-ritonavir, Remdesivir, Azitromicina, Vitamina D, Vitamina C, Anticoagulantes, Inhibidores de la interleucina 6 e Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no la reducen. Los efectos de Favipiravir, Hidroxiquina más Azitromicina, Ivermectina, factor estimulante de colonias de granulocitos humanos recombinantes, doxiciclina más ivermectina, son muy inciertos¹.

Las dosis altas de corticosteroides están estrechamente asociadas con eventos adversos como infecciones secundarias, aclaramiento viral retardado y aparición de resistencia viral. La Organización Mundial de la Salud desaconsejó la administración rutinaria de corticosteroides, excepto para indicaciones como enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada y shock séptico. La colchicina inhibe la polimerización de la tubulina y la generación de microtúbulos y, posiblemente, los efectos sobre las moléculas de adhesión celular, las quimiocinas inflamatorias y el inflammasoma. Reduce la reacción inflamatoria excesiva al inhibir la síntesis de TNF-alfa e Interleucina-6. La colchicina no tiene una ventana terapéutica amplia, el tratamiento con este medicamento debe manejarse bien. No puede administrarse con antibióticos macrólidos o en caso de disfunción renal o hepática. En este contexto diferentes países se han acercado a métodos de tratamientos complementarios y tradicionales. Están en estudio diversos compuestos de origen natural, tanto en la prevención como en el tratamiento de la COVID-19⁴, lo que confirma la necesidad de estrategias terapéuticas o complementarias en el enfrentamiento de esta enfermedad

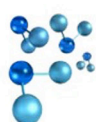
La ozonoterapia, como método complementario⁵ también ha tenido un amplio respaldo como propuesta terapéutica. En la actualidad se registran 25 trabajos de revisión bibliográfica que justifican su uso. Los trabajos han sido escritos por 100 autores de 12 nacionalidades, fundamentalmente de Italia (39%), España (15%), Irán (15%) y Estados Unidos (13%). Los principales mecanismos apoyados son: modulación de Nrf2-NF-κB, modulación de la liberación de citocinas, mejora del estado de hipoxia, mejora del flujo sanguíneo, liberación de óxido nítrico, modulación del estrés oxidativo, efecto citoprotector y regulador del microbiota intestinal⁶⁻⁹. Todas las hipótesis se basan en estudios previos moleculares, preclínicos, y clínicos que soportan el uso del ozono médico desde el punto de vista científico. De hecho, la biblioteca

especializada del ISCO3 (www.isco3.org) contiene en la actualidad 3672 estudios sobre el uso médico del ozono, de los cuales 753 (20 %) son estudios básicos y 2497 (68 %) son estudios clínicos. Mientras que la palabra clave *ozone therapy* en la base de datos PubMed de Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. da como resultado 4024 documentos relacionados con la ozonoterapia de los cuales 301 son ensayos clínicos, 207 ensayos controlados aleatorios, 55 de revisión sistemática y 33 estudios de meta-análisis, que apoyan el uso del ozono en la medicina. El número de artículos sobre este tema en 2020 y 2021 llegó a alcanzar una media de 4 artículos indexados por día. Por otra parte, en ClinicalTrials.gov (base de datos de los estudios clínicos en los Institutos Nacionales de Salud de EEUU) hay 61 estudios registrados para ozonoterapia (de los cuales: terminados 3, completados 25, activos no reclutados 3 y reclutando 13).

Sobre el uso del ozono en la COVID-19, actualmente hay 23 ensayos clínicos en bases de datos de ensayos clínicos públicos, 7 de ellos con resultados. España, Italia, China, Cuba e Irán tienen un historial de 3 ensayos clínicos registrados por país. Además, Turquía y Brasil tienen 2 ensayos clínicos en curso. Bajo ensayos clínicos, hay 999 pacientes con la COVID-19 (Figura 1). La vía de administración mayormente propuesta es la auto hemoterapia mayor y en segundo lugar la insuflación rectal⁹⁻¹⁷.

Hasta el momento se han publicado 28 artículos científicos con resultados, sobre la aplicación de ozono en los pacientes con la COVID-19. Los artículos que reportan una intervención en los pacientes COVID-19 suman 25. En esquemas de prevención se han tratado 444 sujetos mientras que en esquema de intervención se han involucrado 395 pacientes. Los estudios que han involucrado pacientes convalecientes de la COVID-19 agrupan 189 pacientes. El 57% de los manuscritos están indexados en la base de datos MedLine. Las vías de administración más utilizadas para la intervención en pacientes con la COVID-19 son: la auto hemoterapia mayor y la solución salina ozonizada¹⁸. Italia, España y China concentran la mayoría de los autores en este tema. Los países que han creado las redes de investigación más internacionalizadas son Italia y España. Los principales resultados de los estudios indican que el ozono: disminuye los índices de inflamación, disminuye el tiempo de respiración asistida, mejora la saturación de oxígeno y negativiza la PCR en períodos más cortos (Figura 2). Uno de los estudios con resultados ya publicados tuvo lugar en Ibiza (Islas baleares, España). Los datos preliminares permitieron concluir que, en los pacientes tratados con auto hemoterapia, el tiempo para la mejoría clínica era significativamente más corto y también el tiempo para la disminución la proteína C reactiva, ferritina, dímero D y la lactato deshidrogenasa¹⁷. No obstante, son necesarios estudios clínicos controlados más amplios para ratificar estos resultados.

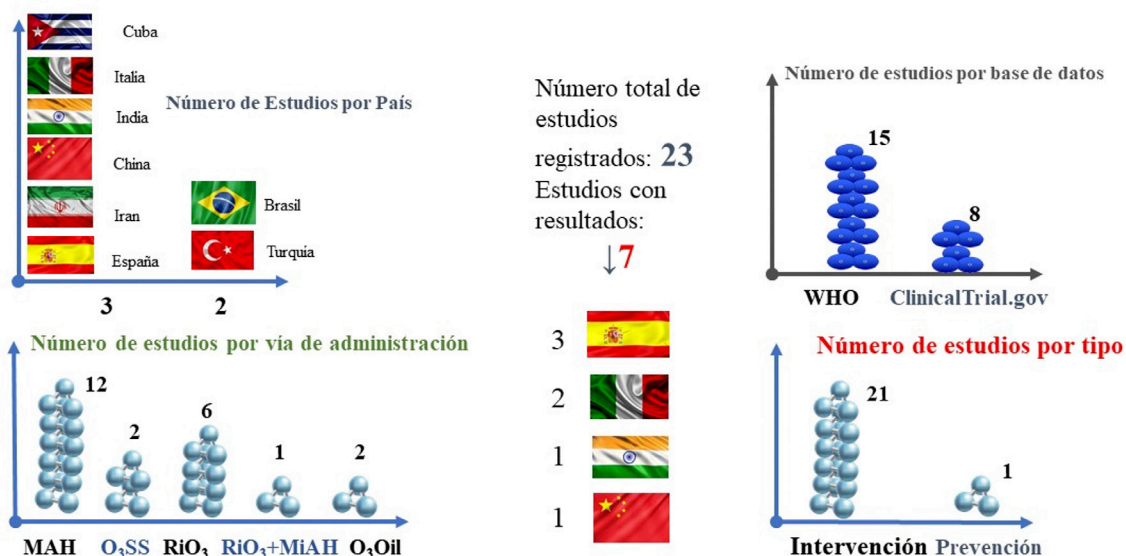
Figura 1: Ozono y la COVID-19. Estado actualizado de los ensayos clínicos en curso. Leyenda: MAH, Auto hemoterapia mayor; MIAH, Auto hemoterapia menor; SSO3 Solución salina ozonizada; RIO3, insuflación rectal; O3 Oil, aceite ozonizado; WHO, Organización mundial de la salud.



Artículos a texto completo disponibles en: <https://isco3.org/library/>

Actualización: Octubre 2021

Número total de pacientes inscritos en grupos de Terapia con O₃: 999



Fuentes: ClinicalTrials.gov [U.S. National Library of Medicine], International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [WHO]

A pesar de este cúmulo de estudios sobre las potencialidades del ozono médico como terapia complementaria, se sigue tildando al ozono de “biocida” (sustancias que están destinadas a destruir, contrarrestar, neutralizar, impedir la acción o ejercer un control de otro tipo sobre cualquier organismo considerado nocivo para el ser humano) o a la ozonoterapia de “pseudociencia” (falso tratamiento que es presentado como científico). Ello denota un total desconocimiento del concepto de ozono médico definido en la Declaración de Madrid sobre la ozonoterapia⁵, donde se definen aspectos básicos como el tipo de equipo, calificación y preparación del personal que lo ejecuta y protocolos de actuación seguros. Por otra parte, ignora el cúmulo de artículos científicos que contienen los resultados de los hallazgos moleculares, preclínicos y clínicos sobre este tema.

De esta forma el ozono médico queda marginado al concepto de medicamento huérfano (medicamentos no desarrollados ampliamente por la industria farmacéutica por razones financieras, ya que van destinados a un reducido grupo de pacientes, y que, sin embargo, responden a necesidades de salud pública). De hecho, la mayor parte de las investigaciones en ozonoterapia la realiza el sector privado, ya que son escasos los fondos públicos para soportar estos estudios. En materia de costos vale la pena aclarar que la mayor parte de

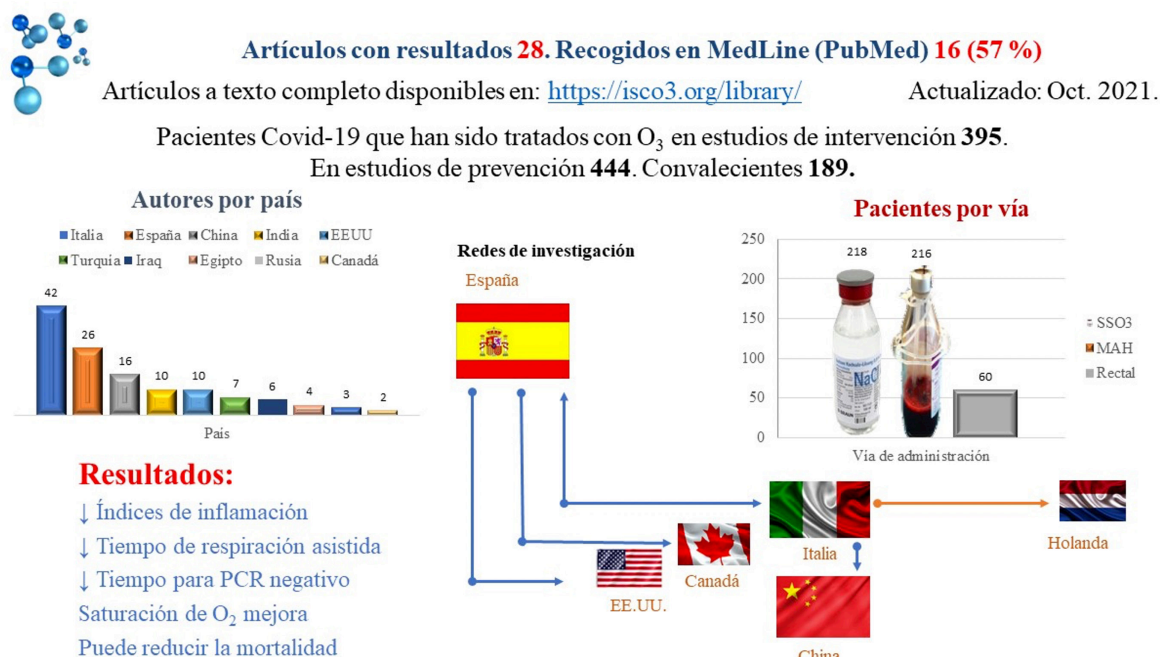
la ozonoterapia se aplica en consultorios privados y esto incide en el costo del tratamiento al paciente. Sin embargo, si este proceder fuera introducido en el sector público, los ahorros de recursos, medicamentos y tiempos de estadías hospitalarias, tendrían una gran repercusión en términos de economía sanitaria, tal y como lo han demostrado algunos estudios en esta dirección^{19,20}.

Se puede decir que en la actualidad existen las premisas científicas para llevar a cabo estudios clínicos más amplios, que permitan la introducción de la ozonoterapia en el tratamiento complementario de patologías de gran incidencia en la población, como enfermedades infecciosas, la diabetes y sus complicaciones, el control del dolor, enfermedades donde incide la hipoxia, entre otras. En particular en el caso de la COVID-19, los resultados preliminares son alentadores, en el sentido que cuando se aplica siguiendo los protocolos correctos, por personal entrenado, con los equipos certificados; las mejorías que se han reportado, permiten la recuperación más acelerada de los pacientes.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Figura 2: Ozono y la COVID-19, Actualización de los estudios clínicos publicados. Leyenda: SSO3, solución salina ozonizada; MAH, autohemoterapia mayor.



Referencias

1. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. Jul 30 2020;370:m2980.
2. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. Apr 10 2020;21(7).
3. Hans-Christoph D. Dexamethason senkt die 28-Tage-Mortalität. *InFo Neurologie*. 2020;22(9):29-31.
4. Luo H, Tang QL, Shang YX, Liang SB, Yang M, Robinson N, et al. Can Chinese Medicine Be Used for Prevention of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)? A Review of Historical Classics, Research Evidence and Current Prevention Programs. *Chin J Integr Med*. Apr 2020;26(4):243-50.
5. ISCO3. *Madrid Declaration on Ozone Therapy*. 3 ed. Madrid, Spain: ISCO3; 2020.
6. Martínez-Sánchez G, Schwartz A, Di-Donna V. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(389).
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. *Front Public Health*. 2020;8:417.
8. Tommaso-Ranaldi G, Rocco-Villani E, Franza L. Rationale for ozone-therapy as an adjuvant therapy in COVID-19: a narrative review. *Med Gas Res*. 2020;10(3):134-8.
9. Zheng Z, Dong M, Hu K. A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19. *J Med Virol*. May 21 2020;92(11):2348-50.
10. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, Chirumbolo S, Depfenhart M, Bertossi D, et al. Oxygen-ozone (O₂-O₃) immunocellular therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *Int Immunopharmacol*. Aug 8 2020;88:106879.
11. Fernandez-Cuadros ME, Albaladejo-Florin MJ, Alava-Rabasa S, Usandizaga-Elio I, Martinez-Quintanilla Jimenez D, et al. Effect of Rectal Ozone (O₃) in Severe COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results. *SN Compr Clin Med*. Aug 3 2020:1-9.
12. Wu J, Cherie T, Hongzhi Y, Youwei W, Yutao T, Wenwei S, et al. Recovery of One ICU-Acquired COVID-19 Patient Via Ozonated Autohemotherapy. *The Innovation SSRN*. DOI: 10.1016/j.xinn.2020.100060. 2020.
13. Razzaq HA, Hasan MS, Al-Dhalemy MF, Al-Silaykhee WM, Alhmadi HB, Majeed ZA. Utilization of Ozone as a Complementary Therapy for COVID-19 Patients. *International Journal of Psychosocial Rehabilitation*. 2020;24(7):10577-88.
14. Peña-Lora D, Albaladejo-Florin MJ, Fernández-Cuadros ME. Uso de Ozonoterapia en paciente anciana con neumonía grave por COVID-19. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2020;55(6):362-4.
15. Schwartz A, Narros RM. COVID-19 Dermatological manifestations. Presentation of two cases. *Ozone Therapy Global Journal*. 2020;10(1):27-38.
16. Brownstein D, Richard NG, Rowen R, Drummond JD, Taylor-Eason PA, Brownstein H, et al. A Novel Approach to Treating COVID-19 Using Nutritional and Oxidative Therapies. *Science, Public Health Policy, and The Law. Clinical and Translational Research*. 2020;2(4).
17. Hernandez A, Vinals M, Pablos A, Vilas F, Papadakos PJ, Wijeyesundera DN, et al. Ozone therapy for patients with COVID-19 pneumonia: Preliminary report of a prospective case-control study. *Int Immunopharmacol*. Dec 5 2020;90:107261.
18. Schwartz A, Martínez-Sánchez G, Menassa de Lucía A, Mejía Viana S, Alina Mita C. Complementary Application of the Ozonized Saline Solution in Mild and Severe Patients with Pneumonia Covid-19: A Non-randomized Pilot Study. *JPPR*. 2021;9(2):126-42.
19. Rodríguez VB, Abreu-Casas D, Rodríguez-Paz NJ, Prieto-Jiménez IL, Álvarez-Rosell N. Efectividad de la ozonoterapia en el tratamiento del dolor por hernia de disco intervertebral [Effectiveness of ozone therapy in the treatment of pain due to intervertebral disc herniation]. *Rev. Chil. Neurocirugía*. 2019;45:8-19.
20. Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menendez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol*. Oct 31 2005;523(1-3):151-61.