

## CASE REPORT

# Ozono y factores de crecimiento en el tratamiento de artralgias secundarias a la vacunación contra la Covid-19. Reporte de caso

*Ozone and growth factors in the treatment of arthralgias secondary to vaccination against Covid-19. Case report*

Gian P. Maria Giordano<sup>1</sup> , Vincenzo, Ricci<sup>2</sup> , Said M. Al-Dalaïen<sup>3</sup> , Gregorio Martínez-Sánchez<sup>4</sup> 

1. Médico-cirujano ortopédico, Consultorio Privado, Bolzano, Italia

2. Médico-cirujano ortopédico, Consultorio Privado, Osimo, Italia

3. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Mutah University, Jordan

4. Consultor científico independiente, Ph.D., Pharm. D., Ancona, Italy

**Corresponding author**

Gregorio Martínez Sánchez, Pharm. Dr., Ph.D. Senior Researcher

E-mail: gregorcuba@yahoo.it

Received: 18 - IX - 2022

Accepted: 28 - IX - 2022

doi: 10.3306/AJHS.2022.37.06.163

**Resumen**

**Introducción:** El uso de vacunas como agentes preventivos de la infección por el SARS-CoV-2, ha generado la aparición de efectos colaterales entre los que se encuentran las artralgias. El presente reporte de caso tuvo como objetivo describir el tratamiento y evolución, de un paciente con artralgia secundaria a la vacunación con BNT162b2 (Pfizer - BioNTech), con ozono y factores de crecimiento ozonizados.

**Métodos:** Se trataba de un paciente de 53 años, masculino de raza blanca, sin antecedentes patológicos que había recibido 2 dosis de la vacuna BNT162b2. Después de la segunda dosis, el paciente refirió la permanencia de artralgia en el quinto dedo de la mano derecha, y tercer dedo de la mano izquierda con una intensidad de 9-10 en la escala EVA. El paciente fue infiltrado localmente con ozono 6 µg/mL, dos veces por semana por 2 semanas, y posteriormente se trató con factores de crecimiento derivados de plaquetas Silfradent® CGF (Concentrated Grow Factors), activados con ozono, en una única sesión.

**Resultados:** El paciente evolucionó de manera satisfactoria con una reducción final del EVA a un valor de 1-2 y la reducción de los síntomas clínicos.

**Conclusiones:** El ozono médico puede representar un complemento útil en el mitigar los efectos colaterales como las artralgias posteriores a la vacunación, se necesitan estudios clínicos más amplios para demostrar su eficacia clínica en esta indicación.

**Palabras clave:** BNT162b2, artralgias vacunación, ozono médico, factores de crecimiento activados con ozono, COVID-19, SARS-CoV-2.

**Abstract**

**Background:** The use of vaccines as preventive agents for SARS-CoV-2 infection has generated collateral effects, including arthralgias. The objective of this case report was to describe the treatment and evolution of a patient with arthralgia secondary to vaccination with BNT162b2 (Pfizer - BioNTech), with ozone and ozonized growth factors.

**Methods:** The patient was a 53-year-old, white male with no medical history who had received 2 doses of the BNT162b2 vaccine, with an interval of 6 weeks. After the second dose, the patient reported the permanence of arthralgia in the fifth finger of the right hand, and the third finger of the left hand with an intensity of 9-10 on the visual analog scale (VAS) scale. The patient was locally infiltrated with ozone 6 µg/mL (intra articular and with the glove technique), twice a week for 2 weeks, and was subsequently treated with platelet-derived growth factor, Silfradent® CGF (Concentrated Grow Factors) activated with ozone, in a single session.

**Results:** The patient evolved satisfactorily with a final VAS reduction to a value of 1-2 and reduction of clinical symptoms. Medical ozone and regenerative medicine using CGF, can represent a useful complement in mitigating collateral effects such as post-vaccination arthralgias.

**Conclusions:** Larger clinical studies are needed to demonstrate its clinical efficacy in this indication.

**Key words:** BNT162b2, arthralgia vaccination, medical ozone, ozone activated growth factors, COVID-19, SARS-CoV-2.

## Introducción

El SARS-CoV-2 es un virus que causa una enfermedad grave potencialmente mortal conocida como COVID-19. Se observó por primera vez en Wuhan, China, en noviembre de 2019 y la OMS informó el primer caso el 31 de diciembre de 2019<sup>1</sup>. El brote se declaró una pandemia mundial el 11 de marzo de 2020 y en septiembre de 2021, se registró un total 219 millones de casos positivos y 4,5 millones de fallecidos en todo el mundo. El SARS-CoV-2 se dirige principalmente al pulmón y entra al cuerpo a través de los receptores ACE2<sup>2</sup>. Los síntomas típicos de COVID-19 incluyen fiebre, tos, dificultad para respirar y fatiga, aunque también se han descrito algunos síntomas atípicos como pérdida del olfato y el gusto. El 20% requiere ingreso hospitalario por enfermedad grave, un tercio de los cuales necesita cuidados intensivos. El tratamiento es principalmente de apoyo, sin embargo, el pronóstico es desalentador en aquellos que necesitan ventilación invasiva. Se están realizando ensayos para descubrir vacunas y medicamentos eficaces para combatir la enfermedad. Las estrategias preventivas tienen como objetivo reducir la transmisión de enfermedades mediante el rastreo de contactos, el lavado de manos, el uso de máscaras faciales y limitar actividades innecesarias para reducir el riesgo de transmisión<sup>3</sup>.

En diciembre de 2020, la FDA aprobó las dos primeras vacunas mediante autorización de uso de emergencia en los Estados Unidos<sup>4</sup>. Estas vacunas se basan en la plataforma de vacunas de ARNm y fueron desarrolladas por Pfizer / BioNTech y Moderna. Los ensayos publicados de seguridad y eficacia informaron altas tasas de eficacia de 94-95% después de dos dosis, junto con efectos secundarios limitados y una baja tasa de reacciones adversas. El rápido ritmo de desarrollo de la vacuna y la incertidumbre de los posibles efectos adversos a largo plazo, generaron cierto nivel de vacilación contra las vacunas de ARNm en la comunidad mundial<sup>5</sup>.

Hasta el momento no se han identificado efectos secundarios graves en los ensayos clínicos de fase 3 en curso, para las vacunas de ARNm de Moderna y Pfizer/BioNTech<sup>6,7</sup>. Los efectos secundarios locales leves, como calor, dolor, eritema e inflamación, son más frecuentes con las vacunas que con el placebo (solución salina normal)<sup>6,7</sup>. Otros efectos secundarios sistémicos, como fatiga, fiebre, dolor de cabeza, mialgias y artralgias, se producen con más frecuencia con la vacuna que con el placebo, y la mayoría se produce entre 1 y 2 días después de la vacunación<sup>6,7</sup>. Este trabajo tuvo como objetivo describir la evolución de un paciente vacunado con dos dosis de la vacuna ARNm Pfizer/BioNTech (BNT162b2), que presentó artralgia en las articulaciones de la mano y fue tratado con infiltraciones de ozono y concentrados de factores de crecimiento activados con ozono.

## Presentación del caso

Se presentó a la consulta un paciente de 53 años, masculino de raza blanca, sin antecedentes patológicos que había recibido 2 dosis de la vacuna Pfizer – BioNTech COVID-19 (BNT162b2) formulado con nanopartículas lipídicas, con un intervalo de 6 semanas. El paciente refirió que 24h después de la primera dosis percibió síntomas neurológicos de baja intensidad (cansancio) que se revirtieron a las 48h. Pasados 15 días de la primera dosis, notó dolor en todas las articulaciones de ambas manos que fueron disminuyendo a lo largo del tiempo. Después de la segunda dosis, los dolores en las articulaciones de la mano se volvieron a presentar después de 24h y nuevamente fueron disminuyendo en el tiempo (30 d), sin tratamiento. En dos articulaciones: 1) quinto dedo de la mano derecha, entre la segunda y tercera falange y tercer dedo de la mano izquierda entre la primera y segunda falange; el dolor articular permaneció con una intensidad de EVA (Escala analógica visual)<sup>8</sup> = 9-10. La exploración física de las articulaciones implicadas evidenció síntomas de inflamación articular, disminución de la capacidad para mover la articulación, enrojecimiento, calor de la piel alrededor de una articulación y rigidez articular, especialmente en la mañana. El paciente no refirió padecer de síntomas de esta naturaleza con anterioridad, por lo cual estos síntomas se asociaron a efectos colaterales de la vacunación.

El tratamiento con ozono, como único tratamiento, se realizó 30 días después de la segunda dosis y consistió en la infiltración intra articular (0,5 mL) y con la técnica del guante (3 mL) de ozono a una concentración de 6 µg/mL dos veces por semana durante 2 semanas. La técnica del guante consiste en la inyección de ozono por vía subcutánea, y su posterior dispersión mediante masaje, a toda el área afectada. Una semana después se aplicó una infiltración articular de 0,5 mL de plasma autólogo rico en factores de crecimiento activados con ozono. Para la generación del ozono médico, se utilizó un equipo marca Ozonette (SEDECAL, España) certificado CE IIb, siguiendo los protocolos de infiltración referidos por el ISCO<sup>9</sup>. Para la preparación de los factores de crecimiento, se utilizó una centrifuga Medifuge (Silfradent, Italia) y el protocolo de preparación estándar. Una vez obtenido el concentrado de factores de crecimiento se activaron con ozono 50 µg/mL en proporción 1:1<sup>10,11</sup> y cloruro de calcio. Para practicar la infiltración intraarticular de ozono o factores de crecimiento y la técnica del guante con ozono, se utilizó una aguja 37 G x ½" (0,4 mm x 12,7 mm). La evolución del paciente se siguió mediante la evaluación clínica de las zonas afectadas y la escala de valoración del dolor EVA.

**Consideraciones éticas:** el manejo del paciente se realizó siguiendo las consideraciones y recomendaciones nacionales e internacionales de las buenas

prácticas clínicas (Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil, 2013)<sup>12</sup>: así como de las normas, reglamentos y leyes que favorecen una relación médico-paciente adecuada. Por lo tanto, el paciente firmó un documento para el consentimiento del uso y preservación de sus datos personales. Además, una vez que se le informó de manera oral y escrita el procedimiento a seguir, firmó el consentimiento al tratamiento médico.

**Evolución:** El paciente experimentó una reducción gradual del dolor articular que pasó de un estado inicial medido con la escala EVA de 9,5 / 10 a un valor de 5/6 después de 4 aplicaciones de ozono intra articular combinadas con la técnica del guante. Desde el punto de vista clínico se apreció una reducción de los signos de inflamación local. Los valores de EVA disminuyeron a valores entre 1 y 2 una semana después de la aplicación intra articular de factores de crecimiento (PRP) activados con ozono. Durante la aplicación de ozono o factores de crecimiento, no se apreciaron eventos colaterales relacionados con la terapia; el paciente no siguió otro régimen terapéutico que no fuera el descrito anteriormente. Después de la infiltración local con ozono, el paciente percibió un ligero dolor local que pasó en un tiempo breve (aproximadamente 15 min) seguido de una percepción de alivio del dolor de base previo a la infiltración.

## Discusión

El ozono administrado de manera infiltrativa a nivel articular, a concentraciones adecuadas, tiene efectos analgésicos y antiinflamatorios<sup>13-15</sup>. Los efectos relativos al mecanismo de control del dolor se han estudiado desde el punto de vista preclínico. Se ha demostrado que inhibe receptores purinérgicos P2X3 y P2X7, por lo que interrumpe la transmisión de la señal periférica al SNC<sup>16</sup>; adicionalmente disminuye la apoptosis y la autofagia de las raíces nerviosas<sup>17</sup>; incrementa la 5'-adenosina monofosfato (AMP) -proteína quinasa activada (AMPK), decisiva en los efectos analgésicos<sup>18</sup>. Desde el punto de vista molecular se conoce que el ozono, bloquea la síntesis de las caspasas 1, 8, 12 y TNF- $\alpha$  que son mediadores del dolor y la inflamación<sup>19,20</sup>. En cuanto a estudios clínicos existen numerosas evidencias de que estos efectos tienen lugar. Los tratamientos infiltrativos con ozono se han probado en la clínica en el control del dolor lumbar<sup>21</sup>, cervical<sup>22</sup>, de la rodilla<sup>23</sup>, entre otros.

La artralgia, es uno de los efectos colaterales de las vacunas anti SARS-CoV-2; por ejemplo, la incidencia de artralgia después de la primera dosis de la vacuna ChAdOx1nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) es de 56%, mientras que para la vacuna BNT162b2 (Pfizer BioNTech) es de un 6,7%<sup>24</sup>. El mecanismo por el cual se produce este efecto colateral a la vacunación es desconocido. Sin embargo, en los pacientes con la COVID-19 se pueden presentar características que imitan enfermedades

reumáticas, como: artralgias, neumonía intersticial aguda, miocarditis, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia y tormenta de citocinas con características similares a la linfocitosis hemofagocítica secundaria<sup>25</sup>.

Teniendo en cuenta los efectos reportados para el ozono en cuanto a control de la inflamación y el dolor, consideramos que su efectividad en el presente caso, se pueden deber al menos en parte, a la participación de los mecanismos descritos. Durante el curso clínico se observó una disminución del dolor que se caracterizó por dos fases, un alivio inmediato (después de aproximadamente 15 min) y un alivio progresivo del dolor. El alivio inmediato pudo deberse a la interacción directa del ozono con mediadores locales del dolor o sus receptores, como se describió con anterioridad<sup>26</sup>. El alivio progresivo después de 4 aplicaciones estabilizó al paciente en una reducción del EVA inicial del 50 %. En este momento se decidió aplicar PRP activados con ozono. Los factores de crecimiento autólogos derivados de plaquetas, además de sus efectos regenerativos, contienen compuestos como la lipoxina A4, con efectos analgésicos y antiinflamatorios<sup>27,28</sup>. La terapia con PRP se basa en el hecho de que los factores de crecimiento plaquetario apoyan las tres fases de la cascada de curación y reparación de heridas (inflamación, proliferación, remodelación)<sup>29</sup>. El uso del ozono como activador de las plaquetas incrementa la liberación de factores de crecimiento<sup>30</sup> y han sido utilizados con eficacia en diferentes patologías articulares, para el control de la inflamación y el dolor<sup>31,32</sup>. En el caso que describimos, la infiltración con PRP activados con ozono y cloruro de calcio, disminuyó el EVA de 5-6 a 1-2, 7 días después de una sola administración.

En este caso, es posible que la administración concomitante de una vía sistémica de ozono, como la solución salina ozonizada, hubiera contribuido a acelerar el proceso de curación, mediante el control de la liberación de citocinas inflamatorias<sup>33</sup>. El uso del ozono médico como terapia complementaria en el Covid-19 puede ser de utilidad desde las fases de prevención, tratamiento y rehabilitación del paciente. También como describimos en este caso, puede contribuir a la rehabilitación de secuelas del proceso de vacunación y a reducir algunos efectos colaterales como las artralgias. Se recomienda realizar estudios clínicos más amplios para poder llegar a conclusiones más precisas sobre este potencial uso terapéutico del ozono.

## Agradecimientos

Gian P., María Giordano; agradece a los profesores del VII Ozonoterapia y Factores de Crecimiento inducidos con Ozono de AEPRIMO, por sus enseñanzas.

## Conflicto de Intereses

Los autores manifiestan que no presentan conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Novelli G, Biancolella M, Mehriani-Shai R, et al. COVID-19 update: the first 6 months of the pandemic. *Hum Genomics*. Dec 23 2020;14(1):48.
2. Zিপেট D, Palmeira JDF, Arganaraz GA, Arganaraz ER. ACE2/ADAM17/TMPRSS2 Interplay May Be the Main Risk Factor for COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:576745.
3. Adil MT, Rahman R, Whitelaw D, et al. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgrad Med J*. Feb 2021;97(1144):110-6.
4. FDA authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Med Lett Drugs Ther*. Jan 11 2021;63(1615):1-2.
5. Anand P, Stahel VP. Correction to: The safety of Covid-19 mRNA vaccines: a review. *Patient Saf Surg*. May 18 2021;15(1):22.
6. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. Dec 31 2020;383(27):2603-15.
7. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. Feb 4 2021;384(5):403-16.
8. McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol Med*. Nov 1988;18(4):1007-19.
9. ISCO3. *Madrid Declaration on Ozone Therapy*. 3 ed. Madrid, Spain: ISCO3; 2020.
10. Reyes Guzmán J, López G, Herrero C. Ozone and Platelet-Rich Plasma (PRP) in Plantar Heel Pain. *Ozone Therapy Global Journal*. 2019 2019;9(1):73-4.
11. Gil del Valle L, Acosta-Suarez MA, Rabeiro-Martinez CL, et al. Facial biostimulation with ozone activated PRP resound on cellular redox balance and correlate with quality of life improves in Cuban lipoatrophy HIV patients. *Ozone Therapy Global Journal*. 2019 2019;9(1):108-9.
12. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. Nov 27 2013;310(20):2191-4.
13. Arias-Vazquez PI, Tovilla-Zarate CA, Bermudez-Ocana DY, Legorreta-Ramirez BG, Lopez-Narvaez ML. [Efficacy of Ozone Infiltrations in the Treatment of Knee Osteoarthritis Vs Other Interventional Treatments: A Systematic Review of Clinical Trials]. *Rehabilitacion (Madr)*. Jan - Mar 2019;53(1):43-55.
14. Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Hernández-Díaz Y, et al. Short term therapeutic effects of ozone in the management of pain in knee osteoarthritis: A Meta-analysis. *PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation*. Jan 28, 2019 2019.
15. Beyaz SG, Altas C, Sayhan H. Cardiopulmonary Arrest and Pneumoencephaly Developing after Epidural Oxygen-ozone Mixture Therapy. *Anesth Essays Res*. Jan-Mar 2018;12(1):285-7.
16. Yu M, Zhao Y, Zhang X. Gardenoside combined with ozone inhibits the expression of P2X3 and P2X7 purine receptors in rats with sciatic nerve injury. *Molecular Medicine Reports*. Jun 2018 2018;17(6):7980-6.
17. Wu M-Y, Xing C-Y, Wang J-N, Li Y, Lin X-W, Fu Z-J. Therapeutic dosage of ozone inhibits autophagy and apoptosis of nerve roots in a chemically induced radiculoneuritis rat model. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. Mar 2018 2018;22(6):1787-97.
18. Lu L, Pan C, Chen L, et al. AMPK activation by peri-sciatic nerve administration of ozone attenuates CCI-induced neuropathic pain in rats. *Journal of Molecular Cell Biology*. Apr 01, 2017 2017;9(2):132-43.
19. Guclu A, Erken HA, Erken G, et al. The effects of ozone therapy on caspase pathways, TNF-alpha, and HIF-1alpha in diabetic nephropathy. *Int Urol Nephrol*. Mar 2016;48(3):441-50.
20. Fuccio C, Luongo C, Capodanno P, et al. A single subcutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the over-expression of pro-inflammatory caspases in the orbito-frontal cortex of neuropathic mice. *Eur J Pharmacol*. Jan 28 2009;603(1-3):42-9.
21. Bhatia A, Munk P, Lee D, Elias G, Murphy K. Percutaneous Ozone Treatment for Herniated Lumbar Discs: 1-Year Follow-up of a Multicenter Pilot Study of a Handheld Disposable Ozone-Generating Device. *J Vasc Interv Radiol*. May 2019;30(5):752-60.
22. SÚCHIL Rodríguez M, Lima Hernández LB, Pérez-Arceo R. Ozone injections in painful areas of the elevator scapula muscle, cervical and buccal areas to relieve pain in temporomandibular disorders. *Ozone Therapy Global Journal*. 2019 2019;9(1):106-7.
23. Noori-Zadeh A, Bakhtiyari S, Khooz R, Haghani K, Darabi S. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. Feb 2019;42:240-7.
24. Massoud F, Ahmad SF, Hassan AM, Alexander KJ, Al-Hashel J, Arabi M. Safety and tolerability of the novel 2019 coronavirus disease (COVID-19) vaccines among people with epilepsy (PwE): A cross-sectional study. *Seizure*. Aug 6 2021;92:2-9.
25. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol*. Jul 2020;39(7):2055-62.
26. Lamberto R, Gregorio M, Nabil M. Clinical evidence of ozone interaction with pain mediators. *Saudi Med J* 2011;32(12):1363-7.
27. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, et al. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol*. Apr 2007;78(4):661-9.
28. Osterman C, McCarthy MB, Cote MP, et al. Platelet-Rich Plasma Increases Anti-inflammatory Markers in a Human Coculture Model for Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. Jun 2015;43(6):1474-84.
29. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci*. Oct 21 2020;21(20).
30. Re L, Martínez-Sánchez G, Perez-Davison G, Sirito M. Role of Ozone/Oxygen in Fibroblast Growth. Factor Activation. Discovering the Facts. *International Journal of Ozone Therapy*. 2010;9:55-8.
31. Pacheco Cárdenas I. The effectiveness of Ozonized Platelet Concentrates on Muscular Skeletal Injuries. *Ozone Therapy Global Journal*. 2019 2019;9(1):71-2.
32. Schwartz Tapia A. Ozone and Ozonated Growth Factors in the Treatment of Disc Herniation and Discartrosis of Lumbar Spine. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2016 2016;7(2):62.
33. 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).