

OZONOTERAPIA: UNA PROPUESTA TERAPÉUTICA PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS SARS-COV-2 “COVID 19”

GRUPO DE OZONOTERAPIA:

Brenda Longas Vélez

Carlos Alberto Muñoz Mejía

Carlos Alberto Ramírez Amaya

Catalina Gaviria Morales

Diego Arturo Sarasti Vanegas

Enrique Ramírez Zuluaga

Gabriel Trujillo Escobar

Juan Alberto Ríos Arenas

Juan Fernando Gaitán Sánchez

María Camila Londoño Murillo

María Mercedes Martínez Cadavid

Mónica Lucía Soto Velásquez

Nora Álvarez Upegui

Carlos Lázaro Pérez García

Jorge Humberto Mejía Alfaro

MEDELLÍN – COLOMBIA

2020

Tabla de contenido

1.	Introducción	3
2.	Infección por SARS-CoV-2	4
3.	Papel de la ozonoterapia en la infección por SARS-CoV-2	7
4.	Reacciones adversas de la Ozonoterapia	11
5.	Toxicidad y tratamiento de los efectos tóxicos del ozono	13
6.	Bibliografía	14

OZONOTERAPIA: UNA PROPUESTA TERAPÉUTICA PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS SARS-CoV-2 “COVID 19”

1. Introducción

Enfrentamos actualmente una crisis que ha redefinido el comportamiento humano y está cambiando la historia de la humanidad. “La simple perspectiva de perder la vida por algo invisible pero omnipresente agobia la existencia de cada individuo social”.

La infección por los coronavirus en general ha tenido un comportamiento benigno y no había pasado de ser una “gripa” hasta que, en el 2002, 2012 y 2019 aparecen epidemia por estos coronavirus con la capacidad de producir infecciones mortales. De ellas, que respectivamente se han llamado SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, siendo ésta última la responsable de la pandemia actual. (9)

La infección por SARS-CoV-2 en la actualidad ha afectado alrededor de 2,5 millones de personas y ocasionado alrededor de 160 mil muertes. Hasta hoy la única medida que se ha mostrado efectiva en el control de la infección es el aislamiento preventivo, buscando con éste evitar la aparición de enfermedad potencialmente mortal, cuyo tratamiento tiene costos enormes en equipos y personal hospitalario. (1) (9)

Este aislamiento conduce a un freno de la economía y a una incapacidad del estado a mediano plazo para contener la crisis social creciente en varios componentes, ansiedad, depresión, desempleo, descuido en la atención de otras enfermedades potencialmente mortales, aplazamiento de cirugías electivas y hambre. (2)

Además de considerar el aislamiento como la piedra angular, es importante proponer alternativas de prevención y tratamiento de la enfermedad. A la fecha en términos de tratamiento son muchos los medicamentos probados, sin demostrarse todavía una eficacia que aliente el optimismo. (3) (4)

Conocedores que somos de la importancia de brindar a los pacientes un medio de prevención y un método terapéutico efectivo de la infección, queremos proponer la **ozonoterapia** como parte del abanico de posibilidades que se le pueda ofrecer a los afectados por la infección, pero mejor aún, la enorme posibilidad que ésta podría brindar para evitar la misma y/o la progresión de la enfermedad hacia estadios graves. (37)

La **ozonoterapia**, mezcla de sangre venosa con ozono obtenido a partir de oxígeno medicinal, no es un procedimiento nuevo y poco probado, como si muchos de los medicamentos en curso de investigación para el manejo de la infección. Ésta existe

desde 1935 y con ella se han manejado ya infecciones virales con éxito, incluso en la pandemia actual ya hay registros de su uso en Ibiza y en España con resultados que nos motivan a proponerla hoy en Colombia. (19)

Su aplicación puede abarcar la prevención y el tratamiento al poderse por este medio eliminar el virus circulante e inducir una respuesta antiinflamatoria que evite la agravación de la enfermedad y permita la recuperación más rápida de los pacientes. (38)(39)

Queremos apoyar con este procedimiento a los pacientes afectados y a los contactos de ellos para abaratar los costos de manejo del paciente hospitalizado y de manera preventiva ayudar a enfrentar la crisis con miras a contener el desajuste económico que se avecina si no aparece un tratamiento diferente que sea efectivo.

2. Propuesta para la prevención y el tratamiento de la Infección por SARS-CoV-2

Actualmente el país enfrenta una crisis económica y social relacionada con el aislamiento preventivo para el control de la diseminación de la infección por coronavirus a la que se suma la insuficiencia de la capacidad asistencial en el manejo de los pacientes complicados por la misma.

El aislamiento y las medidas de higiene se constituyen hasta hoy en unas de las más claras estrategias para prevenir la diseminación de la infección, considerando la posibilidad de la transmisión presintomática de la misma por el contacto con personas y fomites durante la interacción social. (4)(5)(6)(35)(41)

La tasa de letalidad por la infección se estima en aproximadamente el 2%, variando entre el 0.2% en menores de 50 años, al 14.8% en mayores de 80 años. Dicha mortalidad está directamente relacionada con las comorbilidades de los pacientes, destacándose entre éstas la diabetes mellitus, la obesidad y la hipertensión arterial. (3)

Se han probado varios tratamientos farmacológicos hasta hoy sin una efectividad aceptable: Remdesivir, Favipiravir, Cloroquina, Hidroxicloroquina, Lopinavir, Ritonavir, Colchicina, Ribaravirina, Penciclovir, Nitazoxanida, Nafamostat, Interferón beta, Tocilizumab, Esteroides, e Ivermectina, entre otros; sin que alguno de ellos lograra hasta el momento demostrar efectividad suficiente y satisfactoria para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. (1)(2)

Desde hace varias décadas se ha empleado el ozono como tratamiento para las infecciones virales con resultados alentadores y esto lo podría convertir en una opción de primera línea para el tratamiento de la infección por coronavirus, teniendo en cuenta además que existe evidencia de otros países sobre su uso como parte de los protocolos de manejo de pacientes infectados, lo cual nos abre paso para

hacer en nuestro país una nueva propuesta terapéutica y es lo que finalmente promete este documento. (17)(21)(23)(26)(30)

La infección por coronavirus se ha reconocido como una causa del resfriado común sin mayor repercusión para la población, sin embargo en el Siglo XXI han emergido coronavirus altamente patógenos como el coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y el coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), que provinieron de reservorios animales y a éstos patógenos se suma que en Diciembre del 2019 apareció otro coronavirus en Wuhan - China, identificado inicialmente como 2019 nCoV, hoy SARS-CoV 2, todos ellos con capacidad de producir infecciones letales. Sabemos que los coronavirus son virus envueltos RNA, siendo naturalmente hospedados por los Quirópteros y desde el 2017 la OMS incluye a estos coronavirus en la lista de patógenos prioritarios. (7)(37)(39)

La enfermedad ocasionada por la infección, denominada Covid 19, se caracteriza por fiebre, tos o disnea y ocasionalmente diarrea, que aparecen en cualquier persona que haya tenido contacto con alguien infectado o haya estado en un área de alto riesgo de infección durante los 14 días anteriores al inicio de los síntomas. La sospecha de la infección obliga al aislamiento preventivo de la persona afectada, teniendo repercusiones en población de todos los grupos étnicos, ocasionando en el 80% de los pacientes enfermedad leve y aún asintomática, en un 15% enfermedad grave con neumonía y en el 5% restante un compromiso sistémico con choque séptico e insuficiencia respiratoria. Cifras ajustadas. (8)(40)

La gravedad de la enfermedad está condicionada por el estado inflamatorio previo de los pacientes, como es el caso de aquellos con hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica o enfermedad renal crónica; pero se ha observado que jóvenes sin estas comorbilidades también pueden presentar complicaciones serias. (8)(16)

Un estudio observacional en Wuhan, sobre 191 pacientes reportó que quienes no sobrevivieron fueron en su mayoría hombres con 69 años de edad promedio, la mitad con enfermedades crónicas subyacentes, las más comunes Diabetes e Hipertensión. La hospitalización promedio en el sobreviviente fue de 22 días y los fallecimientos ocurrieron hacia el día 18 de enfermedad. (10)

Los factores de riesgo asociados con la mortalidad en los pacientes hospitalizados con COVID 19, son los siguientes: Edad avanzada, puntuación SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) alta, dímero D superior a 1µ/ml. Se ha encontrado además una eliminación del virus durante 20 días en los sobrevivientes, en promedio hasta 8 días después de desaparecidos los síntomas, mientras se mantuvo en los no sobrevivientes hasta el deceso. (14)(15)(16)

Se encontró también en estos pacientes un recuento bajo de leucocitos, niveles altos de IL-6 y aumento en los niveles de troponina I de alta sensibilidad, como niveles de Ferritina excedidos del límite de medición, después del día 16. (10)(13)

En Colombia a fecha del 13/04/2020, según cifras del Ministerio de Salud 2,852 personas se encuentran diagnosticadas, con un total de 113 decesos por esta causa. La población promedio afectada se encuentra entre los 20 y los 60 años y Antioquia reporta un total de 272 casos.

En este contexto, como implicaciones sociales, se predice incluso un aumento en la tasa de suicidios, dados los factores socioeconómicos alterados y la modificación en el esquema de relacionamiento social. (9)(38)

La causa de muerte se asocia con la aparición de un choque séptico, cuya fisiopatología se muestra en el siguiente gráfico y cuyo origen se describe más adelante.

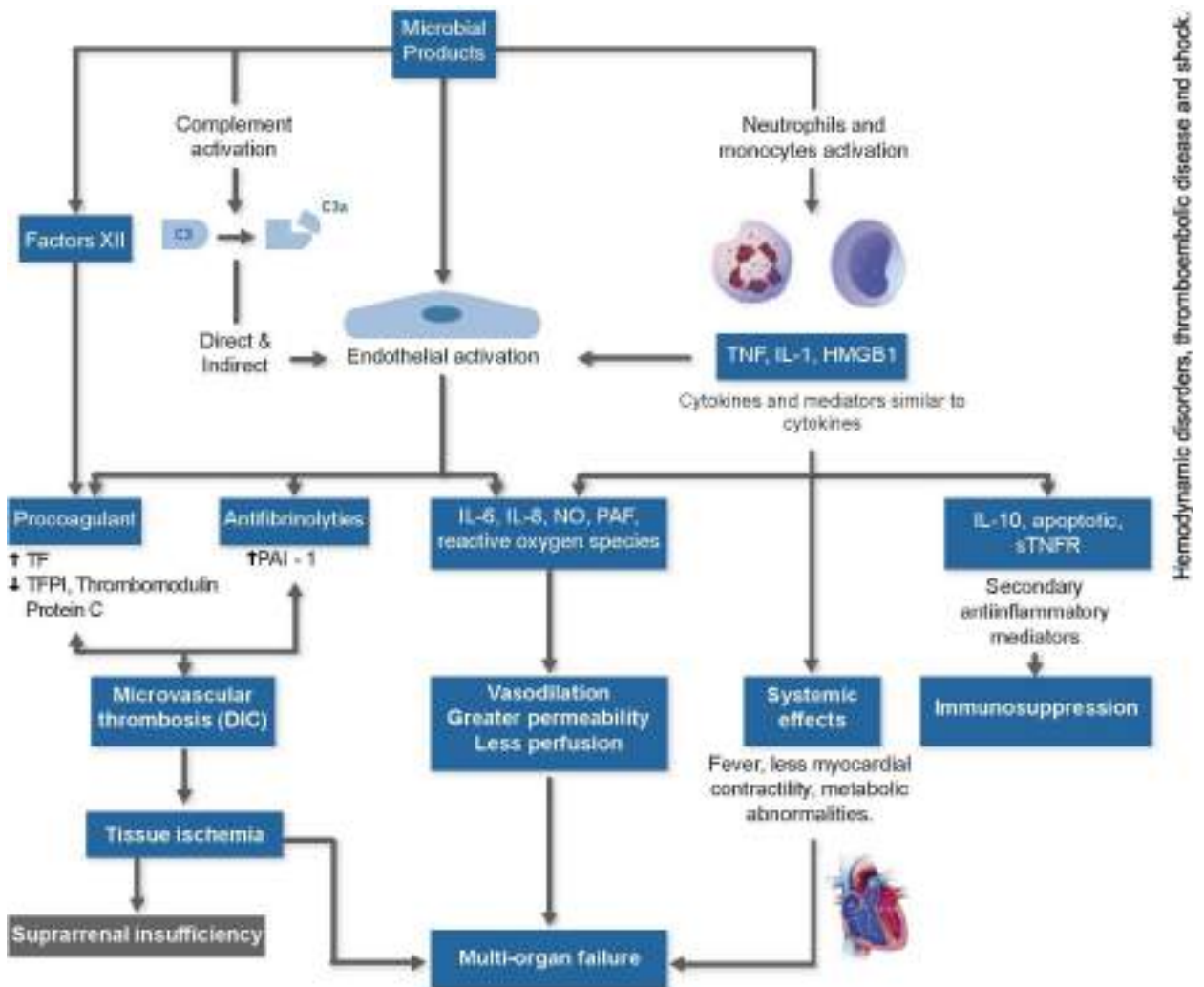


Figura 1. Se esquematizan los eventos fisiopatológicos que ocurren durante el choque séptico. (12)

Como ya lo habíamos escrito, el Choque Séptico y el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria, en el 50% de los pacientes con Choque, es la complicación que conduce a la muerte de los pacientes infectados con COVID en quienes dado su nivel previo de inflamación que favorece la replicación del virus, se puede producir un síndrome hiperinflamatorio. (42)

Dicho síndrome se ha denominado como una “Tormenta de Citoquinas”, que se ha encontrado también en el 3,7 al 4,3% de los pacientes con sepsis por infecciones virales en quienes ocurre una linfocitosis hemofagocítica secundaria. LHHS. (11)(32)(33)

Dadas las condiciones mencionadas se propone que el tratamiento de la enfermedad complicada busque el control de las citoquinas involucradas en la patogénesis de la misma teniendo en cuenta que durante el estado de choque, la patología se puede confundir, por la gran similitud fisiopatológica, con la LHHS; la que por fines académicos se podría diferenciar usando el HScore. (14)(15)

En estos pacientes se tiene claro el siguiente perfil aumentado de las siguientes citoquinas:

1. IL- 2
2. IL- 7
3. GSF (Factor Estimulante de colonias de Granulocitos)
4. INF γ Proteína de 10 Kd inducible
5. FNT α
6. MCP-1 (Proteína Quimiotáctica de Monocitos)
7. MIP (Proteína Inflamatoria de Macrófagos) 1 α
8. IL- 6

Dentro de los indicadores de mal pronóstico con riesgo alto de mortalidad se encuentran los niveles de IL-6, acompañados de niveles altos de ferritina y dímero D. (13)(42)

A la fecha se han llevado a cabo investigaciones con inhibidores de la IL-6 como Tocilizumab, de la IL-1 como Anakinra y de la cinasa JAK2 mostrando resultados benéficos que propugnan por orientar la terapéutica hacia la regulación de la respuesta inmune, lo cual explica también la utilidad encontrada en la Cloroquina e Hidroxicloroquina. (1)

3. Utilidad terapéutica de la ozonoterapia en la infección por SARS-CoV-2

El ozono es un gas que ha tenido uso medicinal desde su descubrimiento en 1832. Incluso en 1935 Payr publicó un texto que tituló Über Ozonbehandlung in der Chirurgie (sobre el tratamiento con ozono en cirugía), en el 59° Congreso de la

Sociedad Germana de Cirugía. Desde entonces se ha continuado la investigación y la consolidación de protocolos seguros para diferentes tipos de enfermedades. (17)

La producción de Ozono actualmente se logra por la exposición del oxígeno medicinal a un campo electromagnético, que genera una mezcla de Oxígeno/Ozono de 1 a 100µ/ml de Ozono.

La aplicación del ozono es un procedimiento médico, que se detallará luego, en el que se extrae una cantidad definida de sangre venosa del paciente para mezclarla luego en un dispositivo especial con una dosis específica de ozono y luego reinyectarla al paciente. Su uso por este método se reporta desde 1974. (21)

Existen protocolos por enfermedades en los que se proponen las dosis de ozono en microgramos/ml y las frecuencias de aplicación (24)(25)(32), ya iremos desarrollando cuál puede ser en el caso del COVID, pues el efecto terapéutico del ozono puede abarcar desde la acción virucida y bactericida directa hasta la modulación del sistema metabólico e inmune. (44)

Sobre la acción virucida directa se pueden encontrar investigaciones desde 1991 con relación al virus HIV-1 y al virus de la Hepatitis B, publicados en Blood y en Bulletin research and development, en los que se menciona que su mayor acción en este campo es sobre virus envueltos. (18)(19)

Con relación a su acción metabólica e inmune, existe información abundante y publicada en revistas médicas especializadas, sobre la inducción de estrés oxidativo celular con el empleo del ozono y la acción de éste sobre la transcripción de segundos mensajeros celulares, reguladores de la respuesta metabólica e inmune; entre los que encontramos: 2,3 DPG, Nrf 2 (Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2), HIF-1a (Hypoxia Inducible Factor-1^a), NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cells), y AT-1 (Activated Protein-1). (45)

El origen de estas sustancias está intrínsecamente vinculado con la ruta que sigue el ozono al ponerse en contacto con la sangre durante el procedimiento, pues éste desaparece y contribuye a la formación de H₂O₂, a la peroxidación de los ácidos grasos (PUFAs) de las membranas celulares y de los que son transportados por la albúmina. (45)(23)

El H₂O₂ ingresa inmediatamente a los eritrocitos, linfocitos y plaquetas, donde después de ser reducido a agua por GSH, catalasa y GSH-Px induce la formación de GSSG y la consecuente activación del ciclo de las pentosas en los glóbulos rojos y la activación de la tirosina quinasa en los linfocitos, además de la liberación de los factores de crecimiento plaquetario. (20)

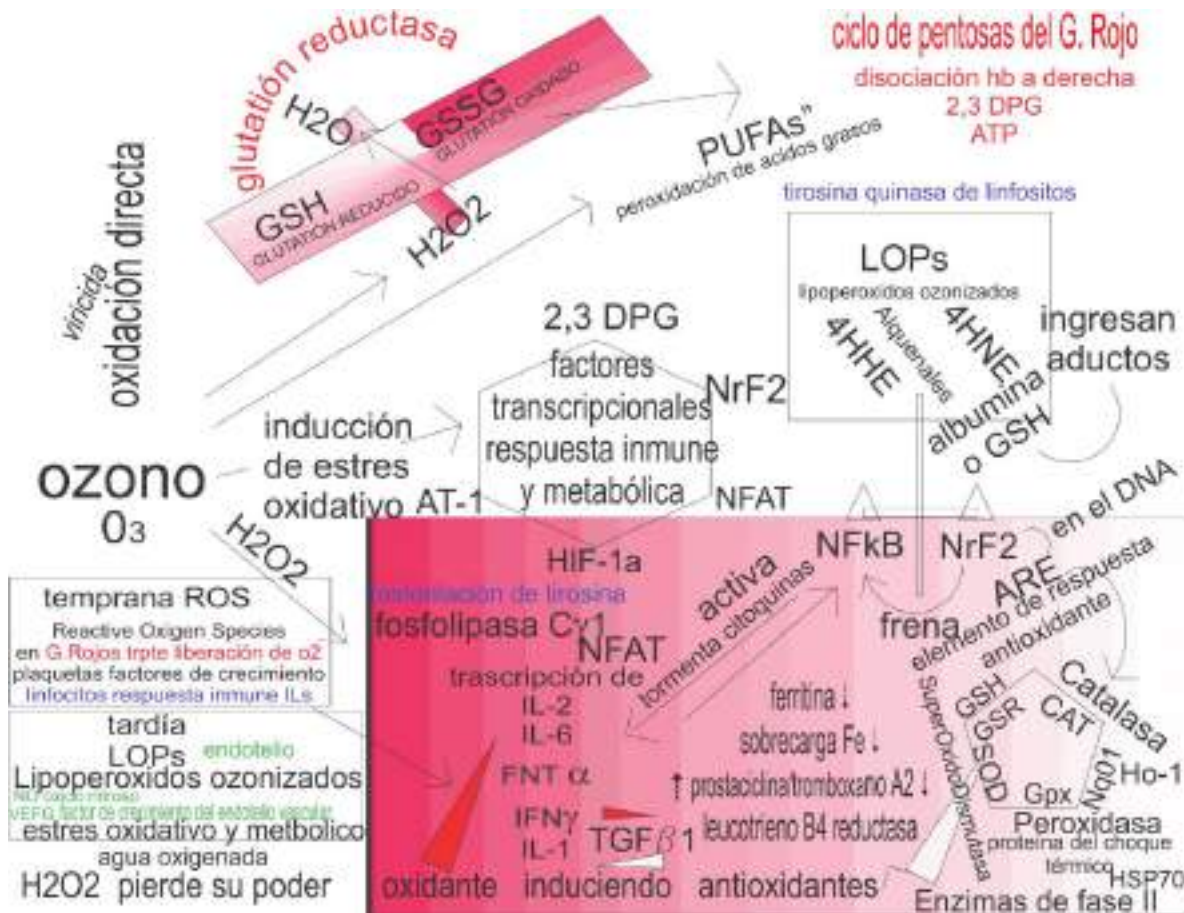


Figura 2. Hechos comunes en la fisiopatología del Covid 19 y de la respuesta del organismo al O3 que al transformarse en H2O2 despierta los mecanismos antioxidantes y antiinflamatorios.

Se produce una mezcla de Lipoperóxidos ozonizados (LOPs): 4HNE (4-Hidroxinenal) derivados de los Omega 6 y 4HHE (4- Hidroxihexenal) derivados del omega 3. Estos Alquenales, 4-HNE y 4-HHE, ingresan como aductos (21) con la albúmina o el GSH (21) al torrente sanguíneo con la reinfusión de la sangre tratada para luego interactuar con las células endoteliales y parenquimatosas de manera sistémica. (22)(23) Los Alquenales tienen la capacidad de inhibir el NFκB induciendo Nrf2, el Nrf2 se liga al ARE (Elemento de Respuesta Antioxidante) en el DNA e induce la producción de enzimas antioxidantes como la SOD (Súpero-óxido dismutasa), CAT (catalasa). GSH (Glutatión), GSR (reductasa), GPx (peroxidasa), (NQO1) quinina oxido reductasa, HSP70 y enzimas de la fase II. Aumenta la producción de prostaciclina y de la Leucotrieno B4 reductasa para regular la inflamación (Modifica la relación Prostaciclina / Tromboxano A2), disminuye la sobrecarga de hierro y el estrés oxidativo vía ferritina elevada. (26)(27)

Esta regulación de Nrf2 genera un balance del NFκB con la consecuente reducción de las citoquinas inflamatorias, pero es dosis dependiente. Pues se ha demostrado también que por vía de la fosforilación de la tirosina se puede activar la Fosfolipasa

C_Y1 para inducir NFAT que activa la transcripción de citoquinas como la IL-2, el FNT α , el IFN γ y la IL-6. (20)(28)

Como consecuencia de la aplicación, debe esperarse que el tratamiento produzca un efecto temprano y un efecto tardío: El efecto temprano relacionado con la producción de ROS y el tardío con la producción de LOPs. Entonces tendríamos una fase temprana con acciones principalmente sobre los eritrocitos, aumentando el transporte y liberación de O₂, sobre las plaquetas aumentando la liberación de factores de crecimiento y sobre los leucocitos modulando la respuesta inmune. (29)

Sucedería posteriormente una fase tardía relacionada con los LOPs, con acciones en el endotelio en el que se regula la producción de NO y se aumenta la producción de VEGF (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular), sobre la Médula ósea incrementando la producción de glóbulos rojos y la liberación de células madre y sobre los órganos parenquimatosos regulando el estrés oxidativo y el metabolismo. (30)(31)

En consecuencia, la modulación de la respuesta inmune está relacionada con la dosis de ozono usada, en este orden de ideas se ha propuesto el siguiente esquema (22)(23)(47)(48)(50):

Dosis bajas: 10 a 20 Microgramos/ml de mezcla O₂/O₃, Inmunomoduladoras.

Dosis medias: 20 a 30 Microgramos/ml de mezcla O₂/O₃, Inmunomoduladoras antioxidantes, útil en infecciones virales.

Dosis altas: 35 a 70 Microgramos 7 ml de mezcla O₂/O₃, inmunoestimulantes. También aplicable a infecciones virales.

Con este conocimiento se puede iniciar un tratamiento seguro, iniciando con una dosis que puede aumentarse de acuerdo con la respuesta clínica. (48)

El ozono se puede administrar por diferentes vías que van desde el simple contacto con la piel, su uso rectal, intramuscular y su uso endovenoso. Este último empleando como vehículo solución salina al 0.9%, solución de Hartman, dextrosa al 5% o sangre. (44)

El protocolo para emplear la sangre como vehículo parte del siguiente cálculo: 2 a 2.5 ml/Kg de peso de sangre se mezcla con igual volumen de gas (Mezcla O₂/O₃) a la concentración definida para la enfermedad a tratar. (44)(47)(48)(50)

La mezcla O₂/O₃, se obtiene de un equipo especializado y calibrado a partir de una fuente de oxígeno puro, de uso medicinal. Los equipos disponibles en nuestro medio son importados o con registro INVIMA y deben calibrarse anualmente. (48)

4. Reacciones adversas de la Ozonoterapia

El ozono como tal es muy bien tolerado (23)(50) (52)(53), los efectos colaterales que puede generar el ozono **son muy raros y escasos del 0.007%** (tesis doctoral de Jacobs en Alemania, 1982) (50) si se administra teniendo buenas prácticas médicas y con las indicaciones respectivas.

La mayoría de las veces los efectos adversos están relacionados con errores en la mala técnica de la administración del ozono, mala práctica médica por altas dosis de ozono, uso de materiales inapropiados (Inadecuados equipos generadores de ozono, materiales no resistentes al ozono), factores subjetivos propios de cada paciente. (52)(53)

En Alemania, en 1988 fueron realizadas más de un millón de auto hemotransfusiones con ozono sin que el Departamento de Control de los Efectos Adversos Provocados por Fármacos registrara efectos adversos con esta práctica. (48)(53)

Los efectos colaterales que se pueden presentar por malas técnicas y uso de materiales inadecuados son: (52)(53)(12)

- **Sensación de pesadez al administrar el ozono:** Se presenta en pocos pacientes, es de corta duración y de resolución espontánea
- **Hemólisis:** Aparece cuando se administran dosis altas no permitidas. (52)(53)
- **Hematoma, extravasación de la sangre** en el sitio de administración.
- **Parestesia o dolor radicular** por lastimar una raíz nerviosa por la incorrecta introducción de la aguja.
- **Infección** en el sitio de aplicación por mala asepsia al introducir la aguja.
- **Embolismo y muerte:** Los pocos casos que se han reportado se dan por introducir gas directo en la médula, en el torrente sanguíneo o cuando se usan equipos médicos que generan ozono medicinal a partir del aire. (23)(52)(53)
- **Cefalea, sensación de hormigueo en labios y lengua, alergia:** Se presentan por usar bolsas blandas de plásticos **NO resistente al ozono para la autohemotrasfusión**, debido a la cantidad de ftalatos que se liberan (10)(50)(52)(53)
- **Hipocalcemia ligera y transitoria** por uso de “citrato-fosfato-dextrosa” como anticoagulante (23)(50)(52)(53)
- **Hiperventilación leve y transitoria:** Se puede presentar al realizar autohemoterapia mayor en la primera sesión debido a un aumento en la pO₂ arterial y es muy escaso. (13)(52)
- **Por factores subjetivos propios de cada paciente:** Un poco de dolor en el sitio de aplicación de la aguja. (50) (53)

Según los métodos de aplicación que utilizaremos para aplicar el ozono se puede presentar:

- **Autohemoterapia mayor:** Extravasación de la sangre en el sitio de canalización de la vena, generando un poco de dolor y hematoma local que con medidas locales resuelve. Además, puede provocar la sensación de calor o frío del cuerpo que son transitorias. (23)(50)(52)(53)

Lipotimia (pérdida súbita del conocimiento), reacciones vaso-vácales (desmayo común, Síncope Neuro Cardiogénico, mediado por reflejo de Bezold-Jarisch).

Al terminar la autohemotrasfusión han sido reportado con escasa frecuencia la sensación de opresión torácica, que se resuelve espontáneamente y sin efectos colaterales importantes al cabo de 1-3 horas.

- **Autohemoterapia menor:** Con escasa frecuencia aparecen: Enfisema subcutáneo, hiperemia reactiva, dolor local, equimosis, hematoma, edema y es muy raro que se presente infección, lo cual podría ocurrir por mala técnica de aplicación del ozono. (23)(50)(52)
- **Insuflación Rectal:** El paciente puede presentar: Reflejo defecatorio, cefalea, tos, intolerancia al ozono que se manifiesta con diarrea o constipación.
- **Solución salina ozonizada (SSO3):** Tos, sensación de opresión torácica, embolismo gaseoso (ocurre si se deja pasar el ozono directo al torrente sanguíneo). Con los equipos que pretendemos usar no se debería presentar, ya que son muy seguros y se programan para evitar que esto suceda, permitiendo ozonizar por 15 minutos y el equipo se detiene automáticamente, dando paso a solución continúa pasando por otros 15 minutos. Lipotimia (desmayo común mediado por un reflejo vaso vago): Aparece principalmente si el ozono se aplica muy rápido, en menos de 15 minutos. Por último, hay riesgo de flebitis en el sitio de venopunción si se administran dosis superiores a 70 mcg/ml). (23)(52)

La persistencia de algún síntoma molesto puede ceder con la aplicación de 10 gramos de vitamina C en 100 centímetros de solución salina al 0.9% por IV y/o el uso de O₂ nasal por mascarilla a 2 o 3 litros por minuto.

Como con cualquier medicamento cuyo uso sea intravenoso, se debe tener equipo y protocolo de reanimación cardiovascular. (48)

Actualmente no se aplica por vía venosa directa el ozono y los equipos para el suministro de la mezcla están hechos con base en un plástico resistente al gas.

Pueden darse entonces reacciones idiosincráticas más asociadas al temor por el suministro de un medicamento venoso, que al mismo medicamento. (47)

5. Toxicidad y tratamiento de los efectos tóxicos del ozono inhalado por accidente

El ozono es una sustancia tóxica si entra en contacto directo con ojos y pulmones (inhalación), pues puede lesionar de manera irreversible el epitelio pulmonar. Los efectos dependen de la humedad, tiempo de exposición, temperatura y concentración, de este modo, la inhalación de bajas/moderadas concentraciones podrían causar tos e irritación de la vía aérea superior, cefalea, náuseas, sensación de opresión torácica; mientras que la inhalación de altas concentraciones podría causar edema pulmonar e incluso la muerte (0.02 mcg/ml en 4 h). (54)

Si bien estos efectos es poco probable que aparezcan teniendo adecuada práctica médica y con equipos estandarizados; en caso de presentarse exposición, el tratamiento consiste en suspender la exposición al ozono: Acostar al afectado en decúbito prono, ventilar el recinto y lavar los ojos con abundante solución salina en caso de exposición ocular, aplicar vitamina C como ya se explicó antes. (55)

6. Bibliografía

- 1) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328480?term=colchicine&recrs=b&draw=2&rank=10>
- 2) Autor/a: Kai Kupferschmidt, Jon Cohen Fuente: Science doi:10.1126/science.abb8497 [WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments.](#)
- 3) Autor/a: Stefan R. Bornstein, Rinkoo Dalan, David Hopkins, Geltrude Mingrone & Bernhard O. Boehm Fuente: Nature Reviews Endocrinology (2020) <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0353-9> [Endocrine and metabolic link to coronavirus infection.](#)
- 4) Autor/a: S. Feng, C. Shen, N. Xia y colaboradores Fuente: The Lancet [Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic.](#)
- 5) Autor/a: Mohammad S Razai, Katja Doerholt, Shamez Ladhani, Pippa Oakeshott Fuente: BMJ 2020; 368 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m800> [Coronavirus disease 2019 \(covid-19\): a guide for UK GPs](#)
- 6) Autor/a: W. Wei, Z. Li, C. Chiew y colaboradores Fuente: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 1 April 2020 [Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020.](#)
- 7) Autor/a: Catharine I. Paules, MD; Hilary D. Marston, MD, MPH; Anthony S. Fauci, MD Fuente: JAMA. Published online January 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.0757 [Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold.](#)
- 8) Autor/a: Adarsh Bhimraj*, Rebecca L. Morgan**, Amy Hirsch Shumaker, Valery Lavergne**, Lindsey Baden, et al. Fuente: IDSA Infectious Diseases Society of America [Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection.](#)
- 9) Autor/a: Mark A. Reger, PhD; Ian H. Stanley, MS; Thomas E. Joiner, PhD Fuente: JAMA Psychiatry doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.1060 [Suicide Mortality and Coronavirus Disease 2019—A Perfect Storm?](#)
- 10) Autor/a: Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, et al. Fuente: The Lancet [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) [Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.](#)
- 11) Autor/a: Puja Mehta, Daniel F McAuley, Michael Brown, Emilie Sanchez, Rachel S Tattersall, Jessica J Manson, et al. Fuente: The Lancet DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0) [COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.](#)
- 12) Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional, 9ª ed., de Richard Mitchell, Vinay Kumar, Abul Abbas y Jon Aster. Copyright© 2017 Elsevier España, S.L.U., 2012, 2007 ISBN: 978-84-9113-127-4 e ISBN: 978-84-9113-131-1.
- 13) Autor/a: Puja Mehta, Daniel F McAuley, Michael Brown, Emilie Sanchez, Rachel S Tattersall, Jessica J Manson, et al. Fuente: The Lancet DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0) [COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.](#)
- 14) Desarrollo y validación del HScore, una puntuación para el diagnóstico del síndrome hemofagocítico reactivo
[Laurence Fardet Lionel Galicier Olivier Lambotte Christophe Marzac Cedric Aumont Doumit Chahwan Paul Coppo Gilles Hejblum](#)
Primera publicación: 29 de abril de 2014. <https://doi.org/10.1002/art.38690>.
- 15) [http://saintantoine.aphp.fr/score/.](http://saintantoine.aphp.fr/score/)
- 16) Autor/a: Matt Arentz, MD; Eric Yim, MD; Lindy Klaff, MD; et al Fuente: JAMA. Published online March 19, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4326 [Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State.](#)
- 17) Renate Viebahn-Haensler. The use of ozone in Medicine. 3d English Edition, 1999.
- 18) Blood, vol 78, No 7 (october 1), 1991: pp 1882-1890. Inactivation of Human immunodeficiency Virus Type 1 by Ozone in Vitro.
- 19) Bulletin Research and Development, Science and Technology, No 34 September 1992. Better Blood Sterilization with Ozone.
- 20) Bocci V, Aldinucci C: The use of hydrogen peroxide as a medical drug. Riv Ital Ossigeno-Ozonoter 2005, 4:30-39.
- 21) Die behandlung peripherer durchblutungsstorungen mit ozon
HH Wolff - Erfahr hk, 1974
- 22) Medwave 2003 Ene;3(1):3198 doi: 10.5867/medwave.2003.01.3198.
- 23) Bocci V: Ozone A new medical drug. Dordrecht, The Netherlands: Springer Publ, 2 2011. 47.
- 24) Poli G, Schaur RJ: 4-Hydroxynonenal in the pathomechanisms of oxidative stress. IUBMB Life 2000, 50:315-321.

- 25) Bocci V, Valacchi G, Corradeschi F, Aldinucci C, Silvestri S, Paccagnini E, Gerli R: Studies on the biological effects of ozone. 7. Generation of reactive oxygen species (ROS) after exposure of human blood to ozone. *J Biol Regul Homeost Agents* 1998, 12:67-75. 50.
- 26) Bocci V: *Oxygen-ozone Therapy A Critical Evaluation*. Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers; 2002.
- 27) Rokitsansky O: *Klinik und biochemie der ozonotherapie*. *Hospitalis* 1982, 52:643-647. 91.
- 28) Bocci V, Larini A, Micheli V: Restoration of normoxia by ozonotherapy may control neoplastic growth: A review and a working hypothesis. *J Altern Complem: Med* 2005, 11:257-265.
- 29) Sagai and Bocci *Medical Gas Research* 2011, 1:29 <http://www.medicalgasresearch.com/content/1/1/29>
- 30) Aaron J. Smith, John Oertle, Dan Warren, Dino Prato (2015) Ozonoterapia: una evaluación clínica fisiológica crítica y diversa con respecto a la modulación inmune, las propiedades antiinfecciosas, el potencial anticancerígeno y el impacto en las enzimas antioxidantes. *Open Journal of Molecular and Integrative Physiology*, 05, 37-48. doi: [10.4236 / ojmip.2015.53004](https://doi.org/10.4236/ojmip.2015.53004).
- 31) Stone, J.R., and Collins, T., 2002, The Role of hydrogen peroxide in endotelial proliferative responses, *Endothelium* 9: 231-238.
- 32) Hui Li, Liang Liu, Ding Yu Shang, Jiuyang Xu, Huaping Sai, Nan Tang, Xiau Su, Bin Cao. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypothesis. Hypothesis.
- 33) Rowen and Robins. *J Infect Dis Epidemiol* 2020, 6:113. DOI: 10.2393/2472-3658/1510113 Volume 6 l Issue 2 open acces.
- 34) Autor/a: Hui Li, MD, Prof Liang Liu, MD, Prof Dingyu Zhang, MD, Jiuyang Xu, MD, Prof Huaping Dai, MD Nan Tang, PhD Fuente: *The Lancet* DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X) [SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X).
- 35) Fuente: CDC [Recommendation Regarding the Use of Cloth Face Coverings, Especially in Areas of Significant Community-Based Transmission](https://www.cdc.gov/media/releases/2020/s0504-face-coverings.html).
- 36) Autor/a: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Fuente: *BMJ* 2020; 369: m1461 [Practice Guidelines: Managing COVID-19 symptoms \(including at the end of life\) in the community: summary of NICE guidelines](https://www.nice.org.uk/guidance/ng191).
- 37) Autor/a: Luciano Gattinoni, Davide Chiumello, Pietro Caironi, Mattia Busana, Federica Romitti, Luca Brazzi & Luigi Camporota Fuente: *Intensive Care Med* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2> [COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2)
- 38) Autor/a: G. Dezeccache, C.Frith y O.Deroy Fuente: *Cell Press* [http://doi.org/10.1016/j.cub.2020.04.010](https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.04.010) [Pandemics and the great evolutionary mismatch](https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.04.010)
- 39) Autor/a: Aditya Shah, MBBSa, Aditya Shah, Rahul Kashyap, MBBS, Pritish Tosh, Priya Sampathkumar, John C. O'Horo Fuente: *Mayo Clinic Proceedings* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.02.003> [Guide to Understanding the 2019 Novel Coronavirus](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.02.003)
- 40) Autor/a: Sonja A. Rasmussen y Lindsay A. Thompson Fuente: *JAMA Pediatrics* [Coronavirus Disease 2019 and Children What Pediatric Health Care Clinicians Need to Know](https://doi.org/10.1093/peds/2020/02/000).
- 41) Autor/a: Dr. Gustavo Ontiveros y Dr. Scatularo C. Emmanuel, *Intervenciones globales no farmacológicas en la pandemia COVID-19. En ausencia de una vacuna COVID-19, evaluamos el papel potencial de una serie de medidas globales de salud pública, llamadas intervenciones no farmacéuticas: mitigación y supresión*.
- 42) Autor/a: J. Phua, L. Weng y colaboradores Fuente: *The Lancet Respiratory Medicine* [Intensive care management of coronavirus disease 2019 \(COVID-19\): challenges and recommendations](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30181-9).
- 43) <https://www.ozono21.com/actualidad-interna/que-ozono-medicinal/312/>.
- 44) *Principles and applications of OZONE THERAPY a practical guideline for Physicians*. Frank Shallenberger, MD, HMD, ABAAM. ISBN I 45641335X.
- 45) *Revista Española de Anestesiología y Reanimación, REDAR*, 2020, 1138 in Press. Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19. A. Hernández A, *, P.J. Papadacos B, A. Torres C, D.A. González D, M. Vives E, C. Ferrando F y J. Baeza G.
- 46) *Open Journal of Molecular and Integrative Physiology*, 2015, 5, 37-48 Published Online August 2015 in *SciRes*. <http://www.scirp.org/journal/ojmip> <http://dx.doi.org/10.4236/ojmip.2015.53004>.
- 47) https://www.amazon.es/Ozone-Medical-Velio-Bocci-2010-10-13/dp/B01JXUGK4W/ref=la_B001JRZWDS_1_2?s=books&ie=UTF8&qid=1587919161&sr=1-2
- 48) *AURA-OZONO Manual de uso*. AURA ELECTRONICA, S.A. ELECTRONICA MEDICA
- 49) *Pérdida de Ozono en Líneas de Flujo Poliméricas: PVC y Silicona*. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-07642013000300011> *Información Tecnológica* Vol. 24 (3), 95-102 (2013)
- 50) *Comité Científico Internacional en Ozono Terapia* Tel/Fax (+34) 913515175. Cell Phone (+34) 669685429 Avenida Juan Andrés 60. Local 1 – Bajo Izquierdo 28035, Madrid (Spain) info@isco3.org

www.isco3.org S <https://isco3.org/wp-content/uploads/2017/03/ISCO3-MET-00-01-MAHT-V1-SPA.pdf>.

- 51) Ozonoterapia. Roosevelt Luis Cámbara Peña, Roosevelt Cámbara Valdés, Olidia Faustina Valdés Fonseca. Pag 118. LibrosEnRed. 2016
- 52) Schwartz-Tapia A, Martínez-Sánchez G, Sabah F, et al. Madrid Declaration on Ozone Therapy. ISCO3. 2015:5.
- 53) Schwartz, A; Martínez-Sánchez, G. (2012). La Ozonoterapia y su fundamentación científica. Revista Española de Ozonoterapia. 2012, Vol. 2, ni 1, pp. 163-198.
- 54) Di Paolo, N., Bocci, V., & Gangoiti, E. (2004). Ozone Therapy. The International Journal of Artificial Organs, 27(3), 168–175. <https://doi.org/10.1177/039139880402700303>.
- 55) Bocci, V. A. (2006). Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. State of the Art. Archives of Medical Research, 37(4), 425–435. doi: 10.1016/j.arcmed.2005.08.006 .