



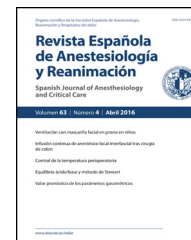
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



ARTÍCULO ESPECIAL

Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19

A. Hernández^{a,*}, P.J. Papadakis^b, A. Torres^c, D.A. González^d,
M. Vives^e, C. Ferrando^f y J. Baeza^g

^a Director Anaesthesia & ICU, Grupo Policlinica, Ibiza, Islas Baleares, España

^b Director Critical Care Medicine, University of Rochester, Professor Anesthesia, Surgery, Neurology, and Neurosurgery, Rochester, Nueva York, Estados Unidos

^c Senior Consultant in Respiratory and Intensive Care Unit, Servei de Pneumologia, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona. IDIBAPS, CIBERES, ICREA, Barcelona, España

^d Consultant in Anaesthesia & ICU, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España

^e Consultant in Anaesthesia & ICU, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España

^f Head of Surgical Intensive Care Unit, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona. CIBERES, Barcelona, España

^g Vice president World Federation of Ozone Therapy. Presidente de la Sociedad Española de Ozonoterapia. Profesor de Anatomía humana, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Vitamina C;
Ozono

Resumen La neumonía causada por coronavirus, que se originó en Wuhan, China, a finales de 2019, se ha extendido por todo el mundo convirtiéndose en una pandemia. Desafortunadamente, a día de hoy no existe ninguna vacuna específica para el virus COVID-19, y el tratamiento está siendo de soporte con añadido de antivirales y otros fármacos, sin que hasta la fecha se haya evidenciado un beneficio claro. Muchos de estos pacientes se deterioran rápidamente y requieren ser intubados y ventilados mecánicamente, lo que está provocando el colapso del sistema sanitario en muchos países debido a la falta de ventiladores y de camas de críticos.

En este documento revisamos dos terapias adyuvantes sencillas de aplicar, sin efectos deletéreos y de un coste bajo que podrían ser de utilidad para el tratamiento de la infección por coronavirus agudo severo asociado al síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV-2). La vitamina C, un potente antioxidante, se ha convertido en una terapia relevante debido a sus beneficios potenciales cuando se administra por vía intravenosa. El efecto potencial de la vitamina C en la reducción de la inflamación en los pulmones podría desempeñar un papel clave en la lesión pulmonar causada por la infección por coronavirus. Otra posible terapia eficaz es el ozono. Pese a la controversia que siempre le ha acompañado, se ha estudiado y utilizado ampliamente durante muchos años y su eficacia se ha demostrado en múltiples estudios. Sin embargo, nuestro objetivo no es hacer una revisión exhaustiva de dichas terapias sino difundir sus efectos beneficiosos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: albimar23@yahoo.es (A. Hernández).

<https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.004>

0034-9356/© 2020 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Hernández A, et al. Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.004>

KEYWORDS

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Vitamin C;
Ozone

Obviamente, los ensayos clínicos son necesarios, pero dado el potencial beneficio de estas terapias, recomendamos incorporarlas al arsenal terapéutico para el tratamiento del SARS-CoV-2.

© 2020 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19

Abstract Pneumonia caused by coronavirus, which originated in Wuhan, China, in late 2019, has been spread around the world already becoming a pandemic. Unfortunately, there is not yet a specific vaccine or effective antiviral drug for treating COVID-19. Many of these patients deteriorate rapidly and require intubation and are mechanically ventilated, which is causing the collapse of the health system in many countries due to lack of ventilators and intensive care beds.

In this document we review two simple adjuvant therapies to administer, without side effects, and low cost that could be useful for the treatment of acute severe coronavirus infection associated with acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2). Vitamin C, a potent antioxidant, has emerged as a relevant therapy due to its potential benefits when administered intravenously. The potential effect of vitamin C in reducing inflammation in the lungs could play a key role in lung injury caused by coronavirus infection. Another potential effective therapy is ozone: it has been extensively studied and used for many years and its effectiveness has been demonstrated so far in multiples studies. Nevertheless, our goal is not to make an exhaustive review of these therapies but spread the beneficial effects themselves.

Obviously clinical trials are necessary, but due to the potential benefit of these two therapies we highly recommended to add to the therapeutic arsenal.

© 2020 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los coronavirus son virus ARN encapsulados rodeados de glicoproteínas muy características en forma de espiga, que forman una especie de corona, de ahí su nombre. Contienen los genomas de cadenas ARN de sentido positivo de una sola hebra más grandes que se conocen en la actualidad. Una vez que se logra la entrada celular, el virión arroja su envoltura para comenzar su replicación en el citoplasma de la célula huésped. Se une a los ribosomas celulares y la polimerasa viral liberada comienza el ciclo de replicación del ARN. Las nucleocápsides recién formadas continúan su ensamblaje con la adquisición de nuevas envolturas mediante la gemación a través de las membranas del retículo endoplásmico de la célula. Luego, los viriones se liberan en la circulación sanguínea y linfática general, listos para infectar nuevas células, otros órganos y nuevos huéspedes. El síndrome progresa a enfermedad grave con dificultad respiratoria y desaturación de oxígeno que requiere soporte ventilatorio en más de un tercio de los pacientes, aproximadamente 8 días después del inicio de los síntomas. Se ha observado que la mortalidad varía según los grupos de transmisión, y va del 3 al 20%. Esto sugiere que la etiología del SARS depende de una población heterogénea de cuasiespecies virales con grados variables de virulencia.

Características de las lesiones inflamatorias sistémicas graves

Curso clínico

Los síntomas iniciales suelen ser fiebre, generalmente alta, escalofríos, cefalea, mialgias y tos seca, pudiendo evolucionar a sensación de falta de aire, apareciendo disnea y dificultad respiratoria. El deterioro respiratorio es rápido requiriendo en muchos pacientes intubación en las primeras 48 h del inicio de la sintomatología respiratoria.

Laboratorio

En la etapa temprana de la enfermedad los glóbulos blancos en sangre periférica son normales o están disminuidos, con un recuento linfocitario reducido. Algunos pacientes pueden tener una función hepática anormal y los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), creatina cinasa (CK) y mioglobina (Mb) aumentados. La mayoría de los pacientes tendrán niveles altos de proteína C reactiva (PCR) y de velocidad de sedimentación globular (VSG) pero con niveles normales de procalcitonina. En casos severos los niveles de dímero D estarán elevados y otros indicadores de coagulación pueden verse afectados. Los niveles elevados

de citocinas inflamatorias, como IL-2, IL-6, $\text{TNF}\alpha$, pueden ocurrir durante la etapa de progresión de la enfermedad y la ferritina, una proteína almacenadora de hierro, se incrementa reflejando la respuesta inflamatoria causada.

Radiología

El examen temprano de TAC suele mostrar múltiples áreas parcheadas pequeñas o un patrón de vidrio esmerilado. Unos días más tarde las lesiones aumentan y muestran lesiones más extensas, con un patrón de vidrio esmerilado más establecido y/o lesiones infiltrantes, algunas de las cuales muestran consolidación establecida; los derrames pleurales son poco frecuentes. El típico «pulmón blanco» del SDRA es raro.

Tratamiento

Se ha utilizado un esquema terapéutico múltiple, pero aún no ha sido exitoso. Las diferentes combinaciones, como el sulfato de hidroxiquina o el fosfato de cloroquina con azitromicina, parecen mostrar cierta efectividad en el tratamiento. Se está administrando interferón (se prefiere el interferón κ) y se están probando distintos cócteles de antivirales, aunque la eficacia aún no ha podido ser probada en ensayos clínicos. Por lo tanto, la terapia principal está siendo de soporte, porque lamentablemente a día de hoy no se ha encontrado un tratamiento curativo.

Dos posibles terapias adyuvantes, la vitamina C intravenosa y la ozonoterapia, podrían tener un papel importante en el esquema terapéutico en estos pacientes.

Vitamina C intravenosa

Introducción

La vitamina C (ácido ascórbico o ascorbato) es una vitamina hidrosoluble, cofactor esencial en numerosas reacciones enzimáticas que median una variedad de funciones biológicas esenciales. Se considera un poderoso antioxidante con propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias. Linus Pauling, bioquímico galardonado con el premio Nobel, afirmó que la vitamina C tiene efectos beneficiosos sobre la salud cardiovascular, mejora la función inmune del cuerpo para superar las infecciones e incluso ayuda al tratamiento contra el cáncer¹.

La gravedad de la infección por SARS-CoV-2 la estamos encontrando en el deterioro pulmonar. Aunque aún está por dilucidar el porqué de este deterioro tan rápido, su curso clínico tiene similitudes con el síndrome de activación macrófagico, una forma secundaria del síndrome linfocitario hemofagocítico con hipersecreción de citocinas proinflamatorias que dañan los pulmones, de ahí, que la administración intravenosa de vitamina C pueda ser efectiva dada su potente actividad antiinflamatoria².

Farmacocinética

La vitamina C ejerce la mayoría de sus funciones biológicas intracelularmente y es adquirida por las células con

la participación de transportadores de membrana específicos. La absorción, distribución y retención de la vitamina C se rigen principalmente por la familia de los transportadores saturables dependientes de sodio (SVCT). La expresión diversa y la dependencia de la concentración de estos transportadores en el organismo han derivado en una farmacocinética altamente compleja, compartimental y no lineal de la vitamina C a niveles fisiológicos. Sin embargo, la farmacocinética de la vitamina C parece cambiar de cero a primer orden, mostrando una vida media constante e independiente de la dosis cuando se administra en infusión intravenosa. Después de una dosis, la vitamina C circula en el plasma, se filtra libremente por el glomérulo renal y se reabsorbe en el túbulo proximal a través del primer transportador de vitamina C dependiente de sodio (SVCT1). Si bien el SVCT1 regula la homeostasis de la vitamina C en todo el cuerpo, un transportador de vitamina C dependiente de sodio de alta afinidad y baja capacidad (SVCT2) protege a las células metabólicamente activas contra el estrés oxidativo, facilitando la acumulación de vitamina C donde se necesita². Por otro lado, el ácido deshidroascórbico (la forma oxidada de la vitamina C) se transporta a través de la familia de transportadores de glucosa (GLUT), donde se reduce para evitar la descomposición irreversible. En situaciones como la sepsis hay una disminución de la absorción en las células por una mayor liberación de citocinas.

Efectos biológicos

La vitamina C es un dador de electrones y, por lo tanto, un agente reductor, de ahí su acción antioxidante. Todas las acciones fisiológicas y bioquímicas conocidas de la vitamina C se deben a su acción como donante de electrones. La vitamina C tiene efectos inmunoestimulantes, propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antivirales y posibles efectos antimutagénicos^{3,4}. Se ha demostrado que la vitamina C mejora la quimiotaxis de neutrófilos, la fagocitosis y, por lo tanto, el aclaramiento microbiano^{5,6}. Además, promueve la proliferación de células T y células *natural killer* que modulan sus funciones⁷. La vitamina C también es necesaria para la síntesis de catecolaminas (formación de adrenalina a partir de la dopamina por la enzima dopamina beta-hidroxilasa)^{8,9} y para la esteroidogénesis suprarrenal¹⁰; la vitamina C mejora la síntesis de noradrenalina al reciclar tetrahidrobiopterina, un cofactor crítico en la síntesis de catecolaminas, al aumentar la expresión de tirosina hidroxilasa¹¹. Además, también es un cofactor para la peptidil-glicina monooxigenasa alfa-amidante que se requiere para la síntesis endógena de vasopresina¹². Un estudio en pacientes quirúrgicos cardíacos ha sugerido que la administración de vitamina C en el preoperatorio mitiga la supresión suprarrenal inducida por el anestésico etomidato¹³. Por lo tanto, ha habido recientemente un interés significativo en el uso de vitamina C para el tratamiento de pacientes hemodinámicamente inestables porque la síntesis dependiente de vitamina C de los vasopresores norepinefrina y vasopresina puede jugar un papel importante en el soporte a la función cardiovascular durante infecciones graves y shock séptico¹⁴. Nabzdyk y Bittner¹⁵, en un artículo reciente, han revisado el uso de vitamina C en el manejo de cuidados críticos y sus efectos biológicos.

Experiencia en críticos

Quemaduras

Tradicionalmente, la vitamina C se ha utilizado en el paciente quemado. El aumento de la fuga capilar es una característica clínica de las lesiones por quemaduras, lo que se asocia con una importante extravasación de líquidos y proteínas, y la generación de radicales libres, los cuales han surgido como mediadores importantes a nivel celular debido a las lesiones causadas por quemaduras.

La infusión continua de vitamina C parece ser un complemento útil para minimizar los efectos de la lesión por radicales libres y reducir los requisitos de reanimación con líquidos en los pacientes con quemaduras^{16,17}. Altas dosis de vitamina C parecen mejorar la disfunción de la barrera microvascular, sin afectar a la activación de los leucocitos¹⁸. En un estudio con perros que sufrieron lesiones por quemaduras, la administración de vitamina C (14 mg/kg/h) disminuyó la peroxidación lipídica, la fuga de proteínas y la necesidad de fluidos i.v.¹⁹. Un estudio aleatorizado y doble ciego en ovejas demostró una reducción significativa en el equilibrio neto de líquidos y la peroxidación de lípidos plasmáticos entre las ovejas que sufrieron una quemadura mayor al 40% del área de superficie corporal total que fueron reanimadas con fluidoterapia junto con altas dosis de ácido ascórbico²⁰. Los estudios en pacientes también han sido prometedores. En un estudio aleatorizado y prospectivo en pacientes con más del 30% de superficie quemada se demostró que la administración de vitamina C (1,584 mg/kg/día) fue bien tolerada y redujo los requerimientos de fluidos i.v. junto con una mejora general en la función pulmonar, lo que derivó en una reducción significativa en los días de ventilación mecánica²¹.

Sepsis

Recientemente ha habido un aumento en el interés con el uso de vitamina C como tratamiento adyuvante para la sepsis. Esto se debió a los resultados del estudio de Marik et al.²², en el que administraron un cóctel de vitamina C (1,5 g i.v. cada 6 h), hidrocortisona (50 mg i.v. cada 6 h) y tiamina (200 mg i.v. cada 12 h) a 47 pacientes con sepsis ingresados en la UCI. Los pacientes tratados con este régimen tuvieron una reducción absoluta de la mortalidad mayor al 30% a pesar de las comorbilidades y el riesgo de mortalidad establecido pre-tratamiento. Actualmente hay varios ensayos clínicos controlados aleatorizados en curso, incluidos los ensayos VICTAS, ACTS e HYVCTSSS, cuyo objetivo es confirmar los efectos beneficiosos de la vitamina C y otros suplementos en pacientes críticos con sepsis²³⁻²⁵.

Neumonía y SDRA

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) suele ir acompañado de inflamación descontrolada, lesión oxidativa y daño a la barrera alveolocapilar. Existen lamentablemente muy pocos estudios en pacientes críticamente enfermos con SDRA que hayan empleado vitamina C i.v. como terapia adyuvante.

En estudios con animales se ha demostrado que la vitamina C aumenta la resistencia a la infección causada por el coronavirus y también modifica la susceptibilidad a la infección²⁶. Nathens et al.²⁷ administraron 1 g de ácido

ascórbico cada 8 h combinado con vitamina E oral durante 28 días en 594 pacientes quirúrgicamente críticos y encontraron una incidencia significativamente menor de lesión pulmonar aguda y fallo multiorgánico. En un estudio clínico descrito por Sawyer et al.²⁸ se emplearon grandes dosis i.v. de ácido ascórbico y otros antioxidantes (tocoferol, N-acetilcisteína y selenio) en pacientes con SDRA establecido y se mostró una reducción de la mortalidad del 50%. Bharrara et al.²⁹ administraron 50 mg/kg cada 6 h durante 96 h para tratar un SDRA recurrente con buen resultado y sin ningún efecto secundario. Fowler et al.³⁰ describieron el caso de una mujer de 20 años con SDRA viral (rinovirus y enterovirus D68) que recibió vitamina C i.v. con éxito. En otro estudio en que se administró vitamina C i.v. a pacientes con neumonía grave, los tratados con vitamina C tuvieron una mortalidad hospitalaria significativamente menor³¹. Investigaciones clínicas realizadas en la *Virginia Commonwealth University* han revelado que los altos niveles plasmáticos de vitamina C actúan de forma «pleiotrópica» para atenuar la inflamación sistémica y corregir las anomalías de la coagulación inducidas por la sepsis, al tiempo que atenúan la lesión vascular (ensayo clínico CITRIS-ALI; identificador NCT02106975). Estos pacientes críticos a menudo tienen una concentración reducida de antioxidantes. Por lo tanto, se puede esperar un efecto positivo de la vitamina C.

Fisiológicamente, el «COVID-19 SDRA» es diferente al típico SDRA; el agua pulmonar extravascular (EVLWI) es normal o solo se aumenta marginalmente; por tanto, por definición esto no es un distress típico. Además, la distensibilidad pulmonar es bastante buena, aunque hay hipoxia severa debido a *shunt* intrapulmonar. Esto sugiere una enfermedad microvascular y/o macrovascular y de ahí la elevación marcada del dímero D, o alguna otra explicación alternativa aún no dilucidada. Además, la embolia pulmonar parece ser común en estos pacientes y en series de autopsias se han encontrado con frecuencia microtrombos en la circulación pulmonar.

La vitamina C i.v. ya se está empleando en China contra el COVID-19. En Zhongnan Hospital de la Wuhan University se ha registrado un ensayo clínico en fase 2 para verificar su eficacia (identificador: NCT04264533): en dicho estudio los pacientes están recibiendo 24 g de vitamina C i.v. al día durante 7 días. Por otro lado, el grupo de expertos en el tratamiento clínico de la enfermedad por COVID-19 de Shanghái ha recomendado incluir altas dosis diarias de vitamina C en pacientes críticos afectados por SARS-CoV-2, debido a que su uso continuo parece lograr además una mejora significativa en el índice de oxigenación³². Algunos hospitales ya han incorporado al esquema de tratamiento de azitromicina e hidroxiclороquina la vitamina C i.v. junto con zinc oral (220 mg), incluso en pacientes con afectación no grave. La UCI de North Shore University Hospital, en Nueva York, está también administrando vitamina C en dosis de 3 g cada 6 h y Marik 12 g al día.

Protocolo de administración

Para tratar la neumonía y la hiperinflamación causada por COVID-19, la vitamina C se debe administrar en dosis altas. Varios protocolos han salido a la luz estos días con dosis y frecuencia de administración distintas. La controversia del

Tabla 1 Protocolo para la administración de vitamina C iv en la infección por COVID-19

Acceso venoso central es preferible para dosis muy altas (> 50 g)

Chequear: hemograma, función renal^a, hierro, ferritina, electrolitos, y G6PD (no imprescindible en población hispana)

IL-6 y ferritina son marcadores de evolución y respuesta al tratamiento. La vitamina C puede aumentar los niveles de ferritina^b

Usar agua estéril, Plasmalyte, Ringer Lactato o Suero fisiológico son otra alternativa

Dosis vitamina C: 0.2-0.5 g/kg/día^c. Frecuencia de administración única o o repartido en 2 o 4 veces. Si mejoría administrar a días alternos hasta suspender.

Velocidad de infusión: 0.25-0.5 g/min (entre 1 y 4 horas dependiendo de la dosis)

Suplementar con calcio, magnesio si necesario^d

Añadir por ruta enteral: Sulfato de Zinc^e 220 mg/24 h, tiamina (400 mg/d), vitamina D 5.000-10.000 UI/24 h^f, vitamina E 1600 UI/48 h, Melatonina 6 mg/24 h

Proteger de la luz el sistema de administración ya que es fotosensible y se oxida con facilidad.

^a Precaución con dosis y duración de la infusión si Creatinina > 175 $\mu\text{mol/L}$ (1,98 mg/dL).

^b Una tendencia de ferritina decreciente que se torna ascendente debería obligarnos a reducir las dosis de vitamina C.

^c Si paciente en estado muy crítico doblar dosis diaria (0,4-1 g/kg).

^d El efecto quelante de la vitamina C puede causar hipocalcemia e hipomagnesemia.

^e 220 mg de sulfato de zinc contiene 50 mg de zinc elemental.

^f Objetivo nivel plasmático de 25-OH 80-90 nmol/L.

efecto pro-oxidante de la vitamina C a dosis altas no ha podido demostrarse «in vivo», ni se conoce a qué dosis se produce. La tormenta de citocinas genera especies reactivas de oxígeno que pueden tratarse eficazmente con dosis de 30-60 g de vitamina C. Al mismo tiempo, el nivel relativamente alto de vitamina C puede promover una quimiotaxis mejorada de glóbulos blancos (neutrófilos, macrófagos, linfocitos, células B, células NK).

En la [tabla 1](#) se recoge el protocolo de administración que hemos diseñado. Dicho protocolo es flexible y debe adaptarse a la condición clínica del paciente y a las terapias coadyuvantes que esté recibiendo. Por ejemplo, la administración de ozono obligará a variar las dosis y frecuencia de administración ya que sus acciones pueden ser antagónicas, dejando un intervalo libre de 3 horas desde y hasta su aplicación.

La ferritina es un buen marcador de respuesta a la terapia y de pronóstico; sin embargo, la vitamina C puede aumentar sus niveles y dificultar su interpretación, por lo que si no disponemos de IL-6 necesitaremos basarnos en otros parámetros para el ajuste de dosis.

Conclusión

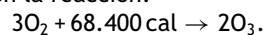
La vitamina C puede ser una terapia efectiva en el tratamiento del SARS-CoV-2 debido a su capacidad antioxidante, sus propiedades antivirales, la mejora del sistema

inmunológico y sus propiedades antiinflamatorias. Además, la vitamina C también puede ayudar a eliminar el líquido alveolar acumulado en el distress al prevenir la activación y la acumulación de neutrófilos y al reducir el daño causado a nivel del epitelio alveolar. Su administración es segura por infusión i.v. a dosis máximas de 100 g, siempre que se tomen las precauciones descritas.

Ozonoterapia

Introducción

Pese a que hay suficiente evidencia científica sobre el uso clínico del ozono, la ozonoterapia aún no ha sido completamente aceptada. No podemos olvidar que el ozono es un gas compuesto por tres átomos de oxígeno (O_3). Los generadores de ozono lo producen a partir de oxígeno puro al pasar a través de un gradiente de alto voltaje (5-13 mV) de acuerdo con la reacción:



En consecuencia, siempre se recolecta una mezcla de gases que comprende no menos del 95% de oxígeno y no más del 5% de ozono, por ejemplo, una concentración de 50 μg representa un 97,5% de oxígeno y un 2,5% de ozono. Un generador de ozono médico produce concentraciones de ozono de 1 a 100 $\mu\text{g/ml}$, pero para fines médicos se utilizan concentraciones de 10 a 70 $\mu\text{g/ml}$. La ozonoterapia se caracteriza por la simplicidad de su aplicación, su gran efectividad, su buena tolerancia y la ausencia virtual de efectos secundarios.

Rusia, Cuba y Turquía lo han reconocido en su legislación. En España hay regulaciones específicas en algunas comunidades autónomas, que también existen en otros países como Italia.

La efectividad del ozono contra los patógenos es bien reconocida: el ozono parece ser el mejor agente existente para la esterilización del agua³⁴. Debido a sus propiedades biológicas, la ozonoterapia puede desempeñar un posible papel en la terapia del COVID-19 como complemento de los regímenes de tratamiento estándar.

Farmacocinética

El ozono es un gas, y se disuelve físicamente en agua pura de acuerdo con la ley de Henry en relación con la temperatura, la presión y la concentración de ozono. A diferencia del oxígeno, el ozono reacciona de inmediato tan pronto se disuelve en cualquier fluido biológico. En el organismo tiene una vida media de milisegundos debido a su alta afinidad por los dobles enlaces covalentes, preferentemente carbono-carbono localizados en los ácidos grasos poliinsaturados que viajan en las moléculas de albúmina de modo que crea metabolitos de vida media más prolongada llamados ozónidos —especies reactivas de oxígeno y productos de oxidación de lípidos, incluidos los peróxidos, hidroperóxidos y aldehídos—. Estas moléculas actúan como mensajeros de los efectos bioquímicos e inmunomoduladores, clave de la terapia con ozono. El ozono reacciona rápidamente con las biomoléculas que poseen este doble enlace y causa una rápida reacción de oxidación, con la consiguiente formación de moléculas secundarias, que son las causantes de su acción

terapéutica. La eficacia terapéutica de la ozonoterapia se debe pues al estrés oxidativo controlado y moderado producido por las reacciones que genera con varios componentes biológicos³⁵.

Efectos biológicos

Los virus pueden ser susceptibles al ozono, aunque dicha susceptibilidad es variable. Se ha encontrado que los virus encapsulados con cubierta lipídica son los más sensibles, y el coronavirus es uno de ellos.

El coronavirus en su envoltura es rico en cisteína, y sus residuos deben estar intactos para su actividad viral. La cisteína contiene un grupo tiol o sulfhidrilo (-SH); muchos virus, entre ellos el coronavirus, requieren de estos grupos sulfhidrilo reducidos para la fusión y entrada celular³⁶. Los grupos sulfhidrilo son vulnerables a la oxidación, y por tanto susceptibles al ozono dado su poder oxidante. Los peróxidos creados por la administración de ozono oxidan cisteínas^{37,38} y muestran efectos antivirales a largo plazo que pueden servir para reducir aún más la carga viral. Eliminada su cápside, los viriones no pueden sostenerse ni replicarse. La creación de virus disfuncionantes debido al ozono ofrece posibilidades terapéuticas únicas.

Además, el ozono tiene una función de inmunomodulación sobre el sistema inmune a través de la activación por segundos mensajeros de diversos factores de transcripción en el citoplasma, en concreto: 1) el factor de hipoxia inducible tipo 1 alfa (FHI-alfa), 2) el factor nuclear Kappa B (NF-κB), 3) el factor de transcripción Nrf2. Dichos factores pondrán en marcha a través de la liberación de proteínas todos los mecanismos beneficiosos que se le atribuyen al ozono. Unos se activan o modulan antes que otros y por eso la ozonoterapia es un tratamiento dosis acumulativo.

Debemos resaltar la mejora de la oxigenación tisular que produce el ozono, ya que eleva la oxihemoglobina al aumentar el 2-3 DPG, y a su vez se estimula la glucólisis. Esto supondrá un aumento de la tasa energética, en forma de ATP, que a nivel del eritrocito le permitirá mantener y mejorar la cesión de oxígeno a los tejidos más hipóxicos. En el paciente afectado por COVID-19 suele haber hipoxia, de modo que este beneficio oxigenante será muy beneficioso. Se ha sugerido que, en los leucocitos, puede mejorar la actividad fagocítica de los neutrófilos, dentro de los monocitos y linfocitos, el peróxido de hidrógeno es reconocido como un compuesto señalizador intracelular, capaz de activar una tirosin quinasa que fosforila al NF-κB con la consecuente síntesis de diferentes proteínas³⁶. El NF-κB juega un papel clave en la regulación de la respuesta inmune debida a la infección y en la respuesta inflamatoria^{37,38}. De gran importancia también es la capacidad del ozono para inducir la liberación y modulación de interferones y de algunas citocinas que disminuyen la inflamación (IL-4, IL-6, IL-10, TNFβ).

Autohemoterapia mayor

La autohemoterapia mayor (AHTM) consiste en la extracción de sangre procedente del sistema venoso, normalmente entre 50 y 225 ml, la cual es mezclada con un volumen de oxígeno-ozono a concentraciones de 15 a 70 μg/ml para

luego reinfundirla al organismo por una vía i.v. para que cause sus efectos³⁵.

Las formas de expresar la concentración y la dosis en la ozonoterapia se muestran a continuación:

- Concentración, μg/ml: (AHTM) = μg/ml/ml de sangre.
- Dosis: concentración por volumen de ozono (μg/ml × ml = μg de O₃).

La dosis total, por tanto, se calcula simplemente multiplicando la concentración de ozono con el volumen de gas. Como ejemplo, si ozonamos un volumen de sangre de 150 ml con 150 ml de gas (ratio 1:1) con una concentración de ozono de 30 μg/ml, la dosis total es equivalente será de 4,5 mg de ozono.

	Bajo	Medio	Alto
Concentración (μg/ml)	5-10	15-35	40-70
Dosis (mg)	0,25-1,0	1,12-3,5	4-8,75

Las concentraciones de ozono para usos sistémicos van desde 10 a 70 μg/ml. Concentraciones superiores a 80 μg/ml deben evitarse dado el riesgo de hemólisis, disminución del 2,3 DPG y una consecuente incapacidad de activación de las células inmunocompetentes.

Los efectos secundarios que pueden observarse son mínimos; la *World Federation of Ozone therapy* (WFOT) estima la incidencia de complicaciones en un 0,0007%. Dados sus efectos beneficiosos, en ocasiones puede requerirse el ajuste de medicación adyuvante, por ejemplo, medicación antidiabética o antihipertensiva a dosis más bajas.

Existen múltiples artículos sobre la ozonoterapia y su efectividad contra virus, pero no es nuestro objetivo hacer una revisión completa de la literatura. Cespedes et al.⁴⁰ trataron a enfermos con hepatitis B crónica durante un año con AHTM, y los pacientes mostraron negativización del antígeno de superficie, positividad de anticuerpos contra el antígeno de superficie, disminución significativa de la carga viral a valores indetectables y valores normales de las transaminasas, que demostraron la recuperación funcional de la enfermedad asociada con una respuesta inmunológica favorable. También trataron a pacientes con VIH-sida durante 2 años y obtuvieron una disminución significativa de la carga viral a valores indetectables y un aumento de CD4 y CD8⁴¹. Robert Jay et al.⁴² trataron a 5 pacientes infectados de Ébola con ozono obteniendo una curación en todos ellos tras 10 días de tratamiento. Al igual que el COVID-19, el virus del Ébola también induce una tormenta de citocinas, que el ozono es capaz de contrarrestar por su acción inmunomoduladora.

Experiencia en críticos

Desgraciadamente, pese a los efectos beneficiosos demostrados, su aplicación en las unidades de críticos es muy escasa. En los casos en que se administró AHTM se mejoró la oxigenación en órganos vitales y en áreas isquémicas, además de apoyar las funciones respiratorias, cardíacas y renales. Si las condiciones metabólicas del paciente no se deterioran excesivamente en 3-4 días de tratamientos con AHTM, el aumento de la síntesis de enzimas antioxidantes y la inducción de hemooxigenasa-1 pueden reducir el

Tabla 2 Protocolo de administración de autohemoterapia mayor con ozono en la infección por COVID-19

Acceso venoso periférico preferiblemente con una palomilla 19 G o una cánula periférica ≥ 20 G. Puede hacerse por vía central

Retirada de sangre: 150-200 mL de sangre

El frasco de vidrio al vacío contiene 12 mL de Citrato de sodio al 3,13% como anticoagulante. Si no llevara anticoagulante añadir heparina sódica 15-20 UI/mL de sangre recogida

Dosis inicial: 50 μ g/mL de ozono por mL de sangre.

Incrementar a 70 μ g/mL si necesario en días sucesivos. Volumen de la mezcla ozono/oxígeno 200 mL^a

Agitar suavemente la botella una vez el ozono se mezcle con la sangre en el frasco y durante la administración

Reinfusión en 10-15 minutos

Frecuencia de aplicación: diariamente, aplicar cada 6 horas si posible hasta mejoría^b

Si se administra también vitamina C dejar un intervalo entre ambos de 3 horas.

^a El volumen puede incrementarse en días sucesivos hasta 250 mL.

^b Ir reduciendo sesiones dependiendo de la respuesta.

estrés oxidativo causado simultáneamente por la infección, la inflamación, la necrosis tisular y el dismetabolismo. Bocci y Brito⁴³ informaron de un paciente que en el período postoperatorio de una disección aórtica desarrolló SDRA y fue tratado con ECMO, observando mejoría tras la administración de AHTM durante 3 días, comenzando el tratamiento con una dosis de 40 μ g/mL, con concentraciones sucesivas de 25 μ g/mL en los días sucesivos. En Italia, se ha empezado a realizar AHTM en pacientes con COVID-19. Los estudios aún no han sido publicados, pero se han reportado beneficios muy destacables. En nuestro centro también hemos iniciado AHTM; la muestra es aún pequeña, pero los resultados clínicos y analíticos con tan solo 2 sesiones de tratamiento están siendo espectaculares. Esperamos publicarlos en breve.

Protocolo de administración

El protocolo descrito aquí (tabla 2) es flexible, ya que depende de la condición clínica del paciente y de su evolución. Los pacientes a los que les hemos administrado ozonoterapia han mejorado tanto clínica como analíticamente desde la primera sesión de tratamiento. La terapia con ozono es segura y su frecuencia de aplicación puede aumentarse según necesidad.

Conclusión

El ozono tiene propiedades biológicas que sugieren que puede tener un posible papel en la terapia del SARS-CoV-2. Los coronavirus tienen abundante cisteína en las proteínas en forma de pico o espiga características que se encuentran en la superficie viral y que pueden ser dañadas de manera sencilla por el ozono. Los residuos de cisteína abundantes en las proteínas de la membrana viral median la unión del virus y la entrada en la célula huésped. Esta cisteína parece ser

funcionalmente importante para la producción y el mantenimiento del virus. La AHTM ha demostrado ser una terapia efectiva y segura. El ozono es capaz de dañar esos residuos de cisteína, además de ser el mejor inmunomodulador que existe sobre respuesta inflamatoria, por lo que, dada las características de esta enfermedad, consideramos que el ozono puede ser una terapia efectiva en el tratamiento del COVID-19.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pauling L. Vitamin C and common cold. *JAMA*. 1971; 216:332. [PMID: 5107925 DOI: 10.1001/jama.1971.03180280086025].
2. Jeong YJ, Kim JH, Kang JS, Lee WJ, Hwang YI. Mega-dose vitamin C attenuated lung inflammation in mouse asthma model. *Anatomy and Cell Biology*. 2010;43:294–302.
3. Savini I, Rossi A, Pierro C, Avigliano L, Catani MV. SVCT1 and SVCT2: key proteins for vitamin C uptake. *Amino Acids* 2008; 34:347–55. [PMID: 17541511 DOI: 10.1007/s00726-007-0555-7].
4. Frei B, Stocker R, England L, Ames BN. Ascorbate: the most effective antioxidant in human blood plasma. *Adv Exp Med Biol*. 1990; 264:155–63. [PMID: 1; 2244489 DOI: 10.1007/978-1-4684-5730-8.24].
5. Dennis JM, Witting PK. Protective Role for Antioxidants in Acute Kidney Disease. *Nutrients*. 2017; 9:E718. [PMID: 28686196 DOI: 10.3390/nu9070718].
6. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients* 2017; 9:E1211. [PMID: 29099763 DOI: 10.3390/nu9111211].
7. Ames AM, Nungester WJ. The relationship between ascorbic acid and phagocytic activity. *J Bacteriol*. 1947;54:53 [PMID: 20255149].
8. Van Gorkom GNY, Klein Wolterink RGJ, Van Elssen CHMJ, Wieten L, Germeraad WTV, Bos GMJ. Influence of Vitamin C on Lymphocytes: An Overview. *Antioxidants (Basel)* 2018; 7:E41. [PMID: 29534432 DOI: 10.3390/antiox7030041].
9. Bornstein SR, Yoshida-Hiroi M, Sotiropoulos S, Levine M, Hartwig HG, Nussbaum RL, Eisenhofer G. Impaired adrenal catecholamine system function in mice with deficiency of the ascorbic acid transporter (SVCT2). *FASEB J*. 2003;17:1928–30.
10. Stone KJ, Townsley BH. The effect of L-ascorbate on catecholamine biosynthesis. *Biochem J*. 1973;131:611–3 [PMID: 4146453 DOI: 10.1042/bj1310611].
11. Patak P, Willenberg HS, Bornstein SR. Vitamin C is an important cofactor for both adrenal cortex and adrenal medulla. *Endocr Res*. 2004;30:871–5 [PMID: 15666839 DOI: 10.1081/ERC-200044126].
12. May JM, Qu ZC, Meredith ME. Mechanisms of ascorbic acid stimulation of norepinephrine synthesis in neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;426:148–52 [PMID: 22925890 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.08.054].
13. Prigge ST, Mains RE, Eipper BA, Amzel LM. New insights into copper monooxygenases and peptide amidation: structure, mechanism and function. *Cell Mol Life Sci*. 2000;57:1236–59 [PMID: 11028916 DOI: 10.1007/PL00000763].
14. Das D, Sen C, Goswami A. Effect of Vitamin C on adrenal suppression by etomidate induction in patients undergoing cardiac surgery: A randomized controlled trial. *Ann Card Anaesth*. 2016;19:410–7 [PMID: 27397444 DOI: 10.4103/0971-9784.185522].

15. Carr AC, Shaw GM, Fowler AA, Natarajan R. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: A rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? *Crit Care*. 2015;19:e418.
16. Nabzdyk CS, Bittner EA, Vitamin C. in the critically ill – indications and controversies. *World J Crit Care Med*. 2018;7:52–61.
17. Rizzo JA, Rowan MP, Driscoll IR, Chung KK, Friedman BC. Vitamin C in Burn Resuscitation. *Crit Care Clin*. 2016;32:539–46 [PMID: 27600125 DOI: 10.1016/j.ccc.2016.06.003].
18. Cartotto R, Greenhalgh DG, Cancio C. Burn State of the Science: Fluid Resuscitation. *J Burn Care Res*. 2017;38:e596–604 [PMID: 28328669 DOI: 10.1097/BCR.0000000000000541].
19. Kremer T, Harenberg P, Hernekamp F, Riedel K, Gebhardt MM, Germann G, Heitmann C, Walther A. High-dose vitamin C treatment reduces capillary leakage after burn plasma transfer in rats. *J Burn Care Res*. 2010;31:470–9 [PMID: 20354446 DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181db5199].
20. Matsuda T, Tanaka H, Yuasa H, Forrest R, Matsuda H, Hanumadass M, Reyes H. The effects of high-dose vitamin C therapy on postburn lipid peroxidation. *J Burn Care Rehabil*. 1993;14:624–9 [PMID: 8300697 DOI: 10.1097/00004630-199311000-00007].
21. Dubick MA, Williams C, Elgio GI, Kramer GC. High-dose Vitamin C infusion reduces fluid requirements in the resuscitation of burn-injured sheep. *Shock*. 2005;24:139–44.
22. Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, Yukioka T, Matsuda H, Shimazaki S. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study. *Arch Surg*. 2000;135:326–31 [PMID: 10722036 DOI: 10.1001/archsurg.135.3.326].
23. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*. 2017;151:1229–38 [PMID: 27940189 DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.03].
24. Donnino M. Ascorbic Acid, Corticosteroids, and Thiamine in Sepsis (ACTS) Trial. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine [consultado 8 Ago 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03389555> ClinicalTrials.gov. Identificador: NCT01750697.
25. Stefanovic S. The Effect of Vitamin C, Thiamine and Hydrocortisone on Clinical Course and Outcome in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine [consultado 8 Ago 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03335124> ClinicalTrials.gov. Identificador: NCT03335124.
26. Zhujiang Hospital. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Sepsis and Septic Shock (HYVCTSSS). En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine [consultado 8 Ago 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03258684> ClinicalTrials.gov. Identificador: NCT03258684.
27. Atherton JG, Kratzing CC, Fisher A. The effect of ascorbic acid on infection of chick-embryo ciliated tracheal organ cultures by coronavirus. *Arch Viro*. 1978;56:195–9.
28. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, Klotz P, Farver K, Ruzinski JT, et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 2002;236:814–22.
29. Sawyer MAJ, Mike JJ, Chavin K. Antioxidant therapy and survival in ARDS. *Crit Care Med*. 1989; 17, article S153.
30. Bharara A, Grossman C, Grinnan D, Syed A1, Fisher B1, DeWilde C1, et al. Intravenous vitamin C administered as adjunctive therapy for recurrent acute respiratory distress syndrome. *Case Reports Crit Care*. 2016;2016:8560871.
31. Fowler AA III, Kim C, Lepler L, Malhotra R, Debasa O, Natarajan R, et al. Intravenous vitamin C as adjunctive therapy for enterovirus/rhinovirus induced acute respiratory distress syndrome. *World J Crit Care Med*. 2017;6:85–90.
32. Kim WY, Jo EJ, Eom JS, Mok J, Kim MH, Kim KU, et al. Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: propensity score-based analysis of a before-after cohort study. *J Crit Care*. 2018;47:211–8.
34. WHO. Disinfectants and Disinfection By-Products. Disponible en: https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/S04.pdf.
35. Baeza-Noci J, Cabo-Soler JR, Moraleda-Gómez M, Menéndez-cepero S, Re L. Revisión WFOT sobre Ozonoterapia Basada en Evidencias. World Federation of Ozone Therapy - WFOT. Bolivia: WFOT; 2015. Disponible en: <https://www.wfoot.org/wp-content/uploads/2016/01/WFOT-OZONE-2015-ESP.pdf>.
36. Madu IG, Belouzard S, Whittaker GR. SARS-coronavirus spike S2 domain flanked by cysteine residues C822 and C833 is important for activation of membrane fusion. *Virology*. 2009;393:265–71.
37. Dussault PH, George AD, Trullinger TK. Peroxides as oxidative enzyme inhibitors: Mechanism-based inhibition of a cysteine protease by an amino acid ozonide. *Bioorg Med Chem Lett*. 1999;9:3255–8.
38. Rhee SG, Bae YS, Lee SR, Kwon J. Hydrogen peroxide: a key messenger that modulates protein phosphorylation through cysteine oxidation, *Sci. STKE*. 200;53:PE1, October 10.
40. Hayden MS, West AP, Ghosh S. NF-kappaB and the immune response. *Oncogene*. 2006;25:6758–80.
41. Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest*. 2001;107:7–11.
42. Cespedes-Suarez J, Martin-Serrano Y, Carballosa-Peña MR, Dager-Carballosa DR. Response of patients with chronic Hepatitis B in one year of treatment with Major Autohemotherapy. *J Ozone Ther*. 2018;2. DOI: 10.7203/jo3t.2.3.2018.11459.
43. Bocci V, Borrelli 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.