



Observancia de reacciones adversas y análisis de cumplimiento de bioseguridad en la aplicación rectal de ozonoterapia en pacientes cubanos con infección aguda o convalecientes de COVID-19

[Observance of adverse reactions and analysis of biosafety compliance in the rectal application of ozone therapy in COVID-19 Cuban patients with acute infection or convalescent]

Lizette Gil del Valle^{1*}, Mario M. Delgado Guerra², Ana L. Carballo-Reyes³, Joniel A. Sánchez Márquez², Olga E. López Fernández², Faustina Fonseca Betancourt², Zullyt Zamora-Rodríguez³, Lidia A. Fernández García³, Rodolfo Suárez Iznaga⁴, Raiza Martínez Casanueva⁴, Lisandra Castro de la Fe⁴, Niorkidis Gonzalez Carvajal⁴, Silvia V. Castellanos Veitia⁴, Yamila R. de Armas-Aguila⁵

¹Departamento de Investigaciones Farmacológicas, Instituto "Pedro Kourí" (IPK), La Habana, Cuba.

²Hospital Ernesto Guevara, Universidad de Ciencias Informáticas, La Habana, Cuba.

³Centro Nacional de Investigaciones Científicas, BioCubaFarma, La Habana, Cuba.

⁴Hospital Salvador Allende, La Habana, Cuba.

⁵Ministerio de Salud Pública, La Habana, Cuba.

*E-mail: lgil@ipk.sld.cu

Abstract

Context: Patients with COVID-19 present different biochemical and metabolic alterations from the acute state of infection until months later with variability of symptoms and increased toxicity of drugs related to oxidative stress according to previous studies. There are various alternatives to modulate oxidative stress, including the use of medical ozone, which rectal way requires observing both compliance with biosafety measures and adverse reactions in patients.

Aims: To evaluate compliance with biosafety measures and the possible manifestations of adverse events in the rectal application of ozone therapy in patients with acute infection or convalescent of COVID-19.

Methods: Descriptive, longitudinal studies in two clinical trials conducted at the Ernesto Guevara Hospital and the Salvador Allende Hospital, from May to July 2020. Rectal ozone therapy was applied to patients in two trials with a cycle of up to 20 applications according to the study. The activities were described and the performance of the professionals in the procedure was evaluated through an observation guide. Patient follow-up and surveillance for potential adverse reactions were performed.

Results: 80% (28/36) of the patients reported the feeling of fullness of the intestines, without other reports, in no case treatment was required. The evaluation of the practices showed full compliance with the procedures without transmission of infection during the period.

Conclusions: Compliance with good practices and biosafety in the rectal application of ozone results in the adequate performance of the protocols with benefit and safety for patients under treatment.

Keywords: adverse reactions; biosafety; COVID-19; ozone therapy.

Resumen

Contexto: En la COVID-19 se presentan diferentes alteraciones bioquímicas y metabólicas desde el estado agudo de infección hasta meses después con variabilidad de síntomas e incremento en la toxicidad a los medicamentos relacionado con el estrés oxidativo según estudios previos. Para modular el estrés oxidativo existen diversas alternativas entre ellas el ozono médico que por vía rectal requiere observar el cumplimiento de las medidas de bioseguridad y de las reacciones adversas en los pacientes.

Objetivos: Evaluar el cumplimiento de la bioseguridad y las posibles manifestaciones de reacciones adversas en la aplicación rectal de ozonoterapia en pacientes con infección aguda o convalecientes de COVID-19.

Métodos: Estudios descriptivos, longitudinales en dos ensayos clínicos realizados en el Hospital Ernesto Guevara y el Hospital Salvador Allende, de mayo a julio de 2020. Se realizó aplicación de ozonoterapia rectal con ciclo de hasta 20 aplicaciones. Se describe y evalúa la ejecución del proceder de los profesionales a través de una guía de observación. Se realizó seguimiento de los pacientes y vigilancia de las reacciones adversas potenciales.

Resultados: Fue referido en el 80% (28/36) de los pacientes la sensación de llenado de los intestinos, sin otros reportes, en ningún caso se requirió tratamiento. La evaluación de las prácticas mostró el cumplimiento en su totalidad de los procedimientos sin transmisión de infección durante el periodo.

Conclusiones: El cumplimiento de los procedimientos y de la bioseguridad en la aplicación rectal de ozono influyen en el desempeño adecuado de los protocolos con beneficio y seguridad para los pacientes en tratamiento.

Palabras Clave: bioseguridad; COVID-19; ozonoterapia; reacciones adversas.

ARTICLE INFO

Received: December 22, 2020.

Received in revised form: February 22, 2021.

Accepted: February 26, 2021.

Available Online: March 9, 2021.



INTRODUCCIÓN

El mundo asiste en el 2020 a la emergencia de una enfermedad viral que representa un problema grave para la salud pública global con actualmente más de 80 millones de infectados y más de un millón de fallecidos (WHO, 2020; Zhou et al., 2020). El coronavirus que produce insuficiencia respiratoria aguda es parte de una familia de virus envueltos que han sido identificados como SARS-CoV y es el agente etiológico de los brotes recientes. Estos virus son endémicos en las poblaciones humanas, causando entre el 15 y el 30% de las infecciones del tracto respiratorio cada año (Hui and Zumla, 2019). En diciembre de 2019, una nueva cepa de coronavirus SARS CoV-2, un β -coronavirus, fue identificado en Wuhan, provincia de Hubei, China (Zhou et al., 2020). El 11 de marzo, el brote de COVID-19 fue caracterizado como una pandemia por la OMS (WHO, 2020). Diferentes investigaciones se han llevado a cabo como un esfuerzo mundial para caracterizar los signos y síntomas de la enfermedad y conocer la fisiopatología (Hui and Zumla, 2019; Wolfel et al., 2020; Ye et al. 2020). Todo ello para desarrollar una estrategia efectiva para tratar y prevenir los brotes de SARS-CoV-2. En estos estudios las personas con COVID-19 han tenido una amplia gama de síntomas que van desde manifestaciones leves a graves y que puede aparecer en 2 a 14 días después de la exposición al virus (Tay et al., 2020). El alto riesgo de muerte por COVID-19 es una consecuencia de afecciones asociadas a la edad, como trastornos cardiovasculares, pulmonares y diabéticos, así como inmunodepresión (Azkur et al., 2020). Desde la perspectiva de la biología celular, la COVID-19 puede ser dividida en tres fases que corresponden a diferentes estadios clínicos de la enfermedad. Las etapas son las siguientes: i) Estado asintomático (inicial 1-2 días de infección). El virus inhalado se une al receptor o enzima convertidora de angiotensina 2; (ACE2) en células epiteliales en la cavidad nasal y se replica. ii) Respuesta en vía aérea superior y vía aérea conductora (Channappanavar and Perlman, 2017; Azkur et al., 2020). El virus se propaga y migra por el tracto respiratorio a lo lar-

go de las vías respiratorias conductoras, y se activa la respuesta inmune innata. Para aproximadamente el 80% de los pacientes infectados, la enfermedad será leve y mayormente restringida a la parte superior y conducción de vías respiratorias. iii) Hipoxia, y progresión al SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda). Desafortunadamente, aproximadamente el 20% de los pacientes infectados progresará a la etapa 3 de la enfermedad y desarrollará infiltrados pulmonares y algunos de estos desarrollarán estadios graves de enfermedad (Channappanavar and Perlman, 2017; Azkur et al., 2020).

La transmisión del SARS CoV-2 causante de la COVID-19 ha sido reconocida por vía aérea a partir de personas infectadas y por contacto con superficies expuestas o personas infectadas (Hui and Zumla, 2019; Azkur et al., 2020). Se han presentado algunas pruebas de que el virus puede producir infección intestinal potencialmente contribuyendo a la transmisión fecal-oral, aunque no han existido notificaciones al respecto (Parasa et al, 2020; Tian et al., 2020). Con estos elementos es importante considerar que las medidas de bioseguridad a aplicar deben incluir el uso de medios de protección según los diferentes sistemas de contagios para evitar la transmisión al personal sanitario y la diseminación en instalaciones de salud (PAHO/WHO, 2020; Parasa et al, 2020).

A pesar de la diversidad clínica en la evolución y las diferencias en estadía hospitalaria y tratamientos, la convalecencia con persistencia de variados síntomas hasta 2 a 6 meses después de la recuperación viral ha sido identificada (Dasgupta et al., 2020; Kemp et al., 2020).

Por ello numerosos especialistas recomiendan tratamientos alternativos complementarios a la terapia anti-infecciosa e inmunomoduladora desde el estado agudo y también para la convalecencia donde se incluyen: soporte nutricional, suplementación antioxidante y terapias biooxidativas para contrarrestar el estrés oxidativo que se manifiesta en la COVID-19 tanto en el estado agudo como en la convalecencia. Este factor puede contribuir al desgaste molecular y diferentes enfermedades de

evolución crónica y también influenciar el envejecimiento (Palipoch and Koomhin, 2015; Khomich et al., 2018; Cechini and Cechini, 2020; Fernández-Cuadros et al., 2020; Kalantar-Zadeh and Moore, 2020).

El ozono ha sido reconocido como un regulador efectivo del balance redox, que actúa a bajas concentraciones induciendo respuesta antioxidante en pre y post condicionamiento oxidativo con beneficios en la resolución y mejoría de diferentes condiciones fisiopatológicas (Guanche et al., 2010; Viebahn-Hänsler et al., 2016; Delgado-Roche and Mesta, 2020). Además de poseer capacidad moduladora del sistema inmune y poder antimicrobiano (Díaz Luis et al., 2013; Fang, 2011).

Esta terapia se caracteriza por la simplicidad de su aplicación, alta efectividad, buena tolerancia, y con prácticamente ausencia de efectos colaterales (WFOT, 2015; Viebahn-Hänsler et al., 2016).

El ozono médico debe prepararse *in situ* para su aplicación y está formado por una mezcla de oxígeno y ozono. Una característica importante de las terapias que emplean el ozono médico es que puede aplicarse por diferentes vías, adaptándose a las necesidades clínicas en cada caso. Es recomendable que la ozonoterapia sea aplicada por profesionales sanitarios (médicos y enfermeras) con formación especializada o entrenamiento en dicha terapia (Menéndez et al., 2008).

La vía de aplicación de ozono por insuflación rectal (IR) permite por medio de una sonda administrar la mezcla gaseosa, en determinada concentración, en el colon-recto (Menéndez et al., 2008; Viebahn-Hänsler et al., 2016). En años recientes diversas publicaciones han evidenciado que la IR es una ruta de administración eficaz y segura, con un efecto local y sistémico (León-Fernández, 2014; Viebahn-Hänsler et al., 2016). En Cuba se han desarrollado diferentes esquemas de tratamientos con ozono para varias enfermedades de importancia social con resultados satisfactorios (León-Fernández, 2014; Viebahn-Hänsler et al., 2016).

Recientes estudios en los que el ozono ha sido administrado por vía intrarrectal, intramuscular e intraperitoneal han demostrado eficacia terapéuti-

ca en la modulación redox y la protección tisular con ausencia de reacciones adversas o nocivas. (Viebahn-Hänsler et al., 2016; Planas et al., 2020)

Los pacientes con infección aguda y convalecientes de COVID-19 que presentan síntomas después de la recuperación viral, en muchos casos tienen estadía hospitalaria larga incluso con el tratamiento recomendado en Cuba (Kaletra, Cloroquina e Interferon $\alpha 2b$) según Protocolo MINSAP 4/2020 para tal infección. La aplicación de la ozonoterapia podría influir positivamente en el estado de salud y calidad de vida de los pacientes al activar diferentes mecanismos endógenos de protección y de neutralización viral, alternativa que ha sido explorada en diversos países por diversas vías de aplicación (Razzaq et al., 2020; Marini et al., 2020).

Por primera vez en el Hospital Ernesto Guevara de la Serna (HEG) de la Universidad de las Ciencias Informáticas y en el Hospital Salvador Allende (HSA), centros autorizados y avituallados para la atención de pacientes cubanos SARS CoV-2 positivos se exploran los efectos de la aplicación de ozono por vía rectal (insuflación rectal-IR) en pacientes con infección aguda o convalecientes de COVID-19. Para ello se evaluaron y aprobaron 2 ensayos pilotos en la agencia reguladora cubana (CECMED) y el Centro evaluador de ensayos clínicos (CENCEC). Aunque en la literatura han sido reportadas pocas reacciones adversas asociadas al uso de la insuflación de ozono rectal, se debe identificar cualquier inconformidad o efectos no deseados que reporte el paciente posterior a la aplicación y analizar su relación con la terapia. El entrenamiento del personal sanitario para su buen desempeño durante la ejecución de este proceder es de suma importancia para lograr la atención integral del paciente, evitar la transmisión viral y encausar la máxima cooperación de todos los involucrados. Por estas razones el objetivo del presente trabajo es: Evaluar el cumplimiento de las medidas de bioseguridad en la aplicación rectal de ozonoterapia en pacientes con infección aguda o convalecientes de COVID- 19, observando las posibles manifestaciones de eventos adversos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio descriptivo, observacional de 2 investigaciones que aplican ozono médico por insuflación rectal en pacientes hospitalizados (HSA y HEG-UCI) con infección aguda COVID-19 y recuperados o convalecientes con persistencia de síntomas. El equipo generador de ozono fue el Ozomed Plus® con número de inscripción de fabricante 1029N y número de registro en CECMED I 10290002.

Ensayo clínico: Estudio exploratorio del efecto terapéutico y seguridad de la ozonoterapia rectal en pacientes positivos al SARS-CoV 2, sintomáticos tanto leves como moderados. Número de registro: RPCEC00000320

Estudio observacional sobre los efectos de la ozonoterapia rectal y el BIOPLA como terapias complementarias en pacientes convalecientes del SARS-CoV 2. Número de registro: RPCEC 00000342

En los proyectos los objetivos terapéuticos están relacionados con el control viral (RPCEC00000320) y la modulación inmunológica y del estado redox (RPCEC00000320 y RPCEC 00000342). En los proyectos se indican realizar biomarcadores bioquímicos, virológicos e inmunológicos para verificar el efecto de la intervención y se hace un seguimiento de la sintomatología y las reacciones adversas en el periodo.

Muestra

La muestra estuvo constituida por 72 pacientes incluidos en ambos estudios de los cuales 16 recibieron un ciclo de hasta 20 aplicaciones de ozono médico mediante IR en HSA (1 aplicación cada 12 horas, diariamente hasta un máximo de 10 días), los otros 20 recibieron un ciclo de hasta 20 aplicaciones de ozono médico mediante IR en HEG-UCI (1 aplicación cada 24 horas, durante 5 días seguidos hasta completar 4 semanas). Las dosis se aplicaron de forma escalonada, en orden creciente, comenzando con 100 mL las primeras 2 aplicaciones hasta alcanzar los 200 mL de ozono a partir de

la quinta aplicación, siempre con una concentración de 30 a 40 mg/L.

Teniendo en cuenta que para la aplicación de ozono rectal en COVID-19, participa profesional especializado en la atención a estos pacientes, previamente capacitado y entrenado para llevar a cabo las actividades que deben realizar durante la administración del ozono por IR se elaboró una guía de observación donde se describen las actividades que deben ser cumplidas de forma estricta antes, durante y después del proceder así como la aplicación de las medidas de bioseguridad reflejadas en manual de usos en los Hospitales. Además, diario se precisa con el paciente los síntomas y signos después de cada aplicación. En los protocolos de estudios se incluyó el modelo de reporte de RAM oficial vigente y se consideró el material médico necesario como equipos y medicamentos para acometer cualquier evento de toxicidad relacionado tanto con el uso del ozono como con otros fármacos utilizados.

Técnicas de análisis de información

La información se procesó de forma computarizada, se presenta en forma de tablas, en números absolutos y porcentuales posibilitando un mejor análisis de estos utilizando para ello la versión de *Microsoft Excel de Office 2020*.

Aspectos éticos

El estudio se realizó en correspondencia con las regulaciones estatales de Buenas Prácticas Clínicas de ensayos en humanos vigentes en Cuba según los requerimientos del Centro para el Control estatal de la Calidad de los medicamentos (CECMED) 2000 y en la Declaración de la Asamblea Médica Mundial de Helsinki, con actualización en la 64^a Asamblea General, en Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Así como la guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICA E6).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La ozonoterapia es una modalidad de la Medicina Natural y Tradicional, en la dirección del MINSAP como proceder terapéutico utiliza el

ozono en la nueva práctica de la Medicina Biológica (Resolución 26/95). Su aplicación ha resultado efectiva en diversas enfermedades mejorando la sintomatología y enlenteciendo los eventos deletéreos. Desde el punto de vista científico, constituye una nueva forma de tratamiento respaldada por instituciones y organizaciones científicas dirigida a la producción e investigación científica (Menéndez et al., 2008; Viebahn-Hänsler et al., 2016).

Los 36 pacientes a los que se les administró ozono por IR recibieron el total de las aplicaciones protocolizadas y refirieron sentirse mejor con el tratamiento, sin que se hayan manifestado reacciones adversas en ninguno de ellos. Las variables relacionadas con la presencia viral (PCR) y los sistemas biológicos que son potencialmente modulados fueron evaluadas a través de hisopado nasofaríngeo (PCR) y la extracción de sangre antes y después de la aplicación obteniendo como evidencias que los pacientes en estado agudo tuvieron menor estadía hospitalaria ($3,5 \pm 2$ días) y estabilización del estado redox y metabólico en el 80% de los pacientes respecto al estado inicial considerando que la media de estadía de los pacientes no tratados con ozono en el HSA (9 ± 8 días) era mayor en relación al resultado negativo de PCR, además de incremento del daño oxidativo y disminución de los antioxidantes endógenos durante la evolución aguda de la enfermedad respecto al control. En el caso de los pacientes convalecientes el 84% presentó modulación beneficiosa del estado redox, con resolución de los síntomas iniciales, aumento del índice de masa corporal (IMC) obteniendo el 68% la estadía de normal y estabilización de los indicadores metabólicos evaluados como hemoglobina, proteínas totales y ácido úrico en sangre respecto a los pacientes del estudio que no recibieron ozono (RPCEC 00000342) (Gil-del-Valle et al., 2020).

Luego de la IR, fue referida por el 80% de los pacientes (61/76) la sensación de intestinos repletos, lo cual coincide con lo reportado por otros autores (Jacobs, 1983; Razzaq et al., 2020; Marini et al., 2020; Zheng et al., 2020). Además, los pacientes manifestaron sensación de hambre luego de la terapia. En ambos casos, las sensaciones desapare-

cieron con el tiempo y no se requirió tratamiento en ningún caso.

En la presente investigación los resultados no difieren de otros reportes previos, el hecho de haber obtenido un alto índice de bienestar en el grupo de pacientes que recibieron ozono y la seguridad en el empleo de esta técnica ratifica su utilidad terapéutica. Otros investigadores han demostrado los beneficios con este tipo de terapéutica, así como su seguridad (Jacobs, 1983; Razzaq et al., 2020; Marini et al., 2020; Zheng et al., 2020).

En relación con los efectos beneficiosos del ozono con fundamento en el mecanismo de acción, la literatura destaca lo siguiente:

El ozono produce un estrés oxidativo de baja intensidad que induce por activación de transcriptores celulares un aumento en la expresión de enzimas antioxidantes, incremento de la proliferación celular en heridas crónicas, propiedades desinfectantes, activación del sistema inmunológico, modulador vascular y hematológico, equilibrio de síntomas y procesos inflamatorios, efecto analgésico, mejora de la capacidad funcional y efecto estimulante gastrointestinal (Guanche et al., 2010; Pérez-Aguiar et al., 2015).

Durante la administración de esta terapia no convencional, los profesionales sanitarios tanto médicos como de enfermería tuvieron como responsabilidad no solo la preparación de la mezcla gaseosa sino también la aplicación del gas por la vía rectal, además del cuidado y la acomodación del paciente, la preparación de los materiales para la ejecución de técnicas y procedimientos (infiltración de anestésicos, extracciones de sangre), control y monitorización de signos vitales, detección y alertas sobre posibles reacciones y complicaciones, mostrar apoyo psicoemocional al paciente y su familia o realizar educación para la salud pre y postterapia, entre otros, todos estos aspectos influyeron también en el estado emocional de los pacientes (Jacobs, 1983; Planas et al., 2020).

La Tabla 1 describe las actividades que debieron realizar los profesionales involucrados antes, durante y después del proceder observándose que todos estos aspectos fueron cumplidos.

Los profesionales sanitarios en contacto con el paciente requieren realizar acciones que permitan mantener o recuperar la salud de este. Deben prevenir en el caso de la presente patología la transmisión viral y además rehabilitar a las personas con síntomas o secuelas. Las acciones que realizan los profesionales en los servicios de salud son las de mayor permanencia junto al paciente y sus familiares, lo que hace que su labor tenga características especiales donde se desarrollan consecuen-

temente actitudes y valores y sobre todo la profesionalidad para cumplir los protocolos de seguimiento y tratamiento.

Es por ello por lo que la medicina y la enfermería son profesiones con profundas raíces humanistas, genuinamente preocupadas por las personas que confían en su cuidado, en especial de quienes experimentan una situación de enfermedad y sufrimiento.

Tabla 1. Descripción de las actividades realizadas por los profesionales antes, durante y después de la aplicación rectal de ozono en los estudios en HSA y HEGS-UCI 2020.

Actividades a observar	No. de pacientes/ aplicaciones ozono (UCI)	No. de pacientes/ aplicaciones ozono (HSA)	%
Antes			
Revisión del ambiente: Limpieza, iluminación, climatización y desinfección de superficies	20/400	16/320	100
Revisar la disponibilidad de los materiales a utilizar: Inspección del equipo de ozono, revisión del balón de oxígeno, seleccionar sondas desechables de polietileno, pinzas, jeringuillas plásticas, guantes, nasobucos, caretas, lubricantes, frasco de desinfección de manos para paciente, bandeja, equipos para signos vitales, tanque para ropa y para desecho	20/400	16/320	100
Durante			
Colocar guantes y caretas protectoras, recepción del paciente, chequeo de uso de nasobuco en el paciente y desinfección de manos del paciente	20/400	16/320	100
Preparación psicológica del paciente	20/400	16/320	100
Orientación general para el proceder	20/400	16/320	100
Lavado de las manos del personal sanitario	20/400	16/320	100
Cuidar la privacidad del paciente	20/400	16/320	100
Acomodar al paciente en la camilla	20/400	16/320	100
Lavado de las manos del personal sanitario y colocar el segundo par de guantes	20/400	16/320	100
Preparar la bandeja con la jeringuilla para aplicación del tratamiento, sonda lubricada, pinza. Trasladarla al lado del paciente	20/400	16/320	100
Colocar sonda rectal	20/400	16/320	100
Administrar la dosis de ozono	20/400	16/320	100
Retirar sonda y desechar en el recipiente indicado, también los guantes utilizados.	20/400	16/320	100
Cumplir las medidas de bioseguridad durante el proceder	20/400	16/320	100
Después			
Retirar bata y sábana	20/400	16/320	100
Retirarse los guantes	20/400	16/320	100
Lavar las manos	20/400	16/320	100
Anotar detalles del proceder en la Historia Clínica	20/400	16/320	100
Al finalizar los tratamientos se limpiaba y se desinfectaba el local con hipoclorito al 0,5%	Según aplicación	Según aplicación	100

Fuente: Guía de observación evaluada según cada profesional recogida en expediente del estudio. Modificado de Planas et al. (2020).

En estudios previos relacionados con la evaluación del cumplimiento de las buenas prácticas en la aplicación de ozonoterapia rectal en pacientes con afecciones crónicas se observó que cuando se aplicaron las invariantes funcionales antes y después del proceder todas fueron adecuadas, cumpliendo los aspectos de chequeo en todos los pacientes, de manera similar las variantes funcionales obtuvieron un 100 % de evaluaciones adecuadas (Pérez-Aguiar et al., 2015; Planas et al., 2020).

En la presente investigación, el desempeño de los profesionales para la aplicación de la ozonoterapia rectal fue satisfactorio en todas las indicaciones, lo que repercutió en el cumplimiento adecuado de los protocolos y la no transmisión viral entre pacientes y personal sanitario. La evaluación del efecto fue beneficiosa en ambos estudios con seguridad demostrada.

Como resultado global se obtuvo una modificación beneficiosa del estrés oxidativo sistémico en los pacientes estudiados con influencia en la mejoría clínica de la enfermedad (Gil-del-Valle et al, 2020), aspecto que se sustenta en la literatura internacional ya que este factor constituye un aspecto fisiopatológico en diversas enfermedades de curso agudo o crónico que al modularse de manera beneficiosa influye en el estado general de los individuos con resolución o enlentecimiento de la condición clínica (Deavall et al., 2012; Sies, 2015). El estrés oxidativo también puede verse influenciado por el uso de diferentes medicamentos utilizados en el tratamiento de estas enfermedades que redundan en situaciones de daño metabólico oxidativo a diversos órganos y tejidos lo que contribuiría al estado mórbido de la condición (Greenhalgh et al., 2020). En consonancia con estos elementos ha sido recomendado desde las organizaciones mundiales considerar la relevancia de estos aspectos y utilizar tratamientos complementarios como apoyo a las diferentes condiciones en la COVID-19 (PAHO/WHO 2020a; 2020b; Sheehy, 2020).

CONCLUSIONES

La ozonoterapia por insuflación rectal en los estudios con pacientes tanto en infección aguda co-

mo convalecientes de COVID-19, demostró ser un tratamiento médico seguro y efectivo. El cumplimiento de las buenas prácticas en la aplicación de ozonoterapia influyó en los resultados alcanzados en la mayoría de los pacientes con tratamiento.

CONFLICTO DE INTERÉS

autores declaran que no existen conflictos de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a todo el personal sanitario y de apoyo de los hospitales involucrados en el estudio, a los administrativos y pacientes que voluntariamente aceptaron formar parte de la investigación.

REFERENCIAS

- Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggemann MC, Liam O, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA (2020) Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 75(7): 1564–1581.
- Cecchini R, Cecchini AL (2020) SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med Hypotheses* 143: 110102.
- Channappanavar R, Perlman S (2017) Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 39(5): 529–539.
- Dasgupta A, Kalhan A, Kalra S (2020) Long term complications and rehabilitation of COVID-19 patients. *J PMA. J Pak Med Assoc* 70(5): S131–S135.
- Deavall DG, Martin EA, Horner JM, Roberts R (2012) Drug-induced oxidative stress and toxicity. *J Toxicol* 2012: 645460.
- Delgado-Roche L, Mesta F (2020) Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch Med Res* 51(5): 384–387.
- Díaz Luis J, Macías Abraham C, Menéndez Cepero S (2013) Efecto modulador de la ozonoterapia sobre la actividad del sistema inmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 29(2): 143–153.
- Fang FC (2011) Antimicrobial actions of reactive oxygen species. *MBio* 2(5): e00141-11.
- Fernández-Cuadros ME, Albaladejo-Florín MJ, Peña-Lora D, Álava-Rabasa S, Pérez-Moro OS (2020) Ozone (O₃) and SARS-CoV-2: Physiological bases and their therapeutic possibilities according to COVID-19 evolutionary stage. *SN Compr Clin Med Jul* 7: 1–9. doi: 10.1007/s42399-020-00328-7.
- Gil-del-Valle L, López-Fernández OE, Sánchez-Márquez JA, Zamora-Rodríguez Z, Carballo-Reyes AL, Fernández-

- García LA, Delgado-Guerra MM, Fonseca-Betancourt F, Miyares-Díaz E, Piloto Orraca Y, Bermudez-Alfonso Y, Hernandez Gonzalez-Abreu MC, Mendoza-Castaño S, de Armas-Aguila YR (2020) Amelioration of symptoms and oxidative stress in hospitalized convalescent post SARS COV 2 patients treated with rectal ozonotherapy and nutritional supplementation. *Int J Modern Pharm Res* 4(6): 94-107.
- Greenhalgh T, Knight M, Buxton M, Husain L (2020) Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 370: m3026.
- Guanche D, Zamora Z, Hernández F, Mena K, Alonso Y, Roda M, Gonzáles M, Gonzales R (2010) Effect of ozone/oxygen mixture on systemic oxidative stress and organic damage. *Toxicol Mech Methods* 20(1): 25-30.
- Hui DSC, Zumla A (2019) Severe Acute Respiratory Syndrome - Historical, Epidemiologic; and Clinical Features. Eds. HW Boucher, A Zumla and DSC Hui. *Emerging and Re-emerging Infectious Diseases -Clinics Review Articles*. Philadelphia: Elsevier, pp. 869-889.
- Jacobs MT (1983) Adverse effects and typical complications in ozone-oxygen therapy. *Ozonachrichten* 1: 193-201.
- Kalantar-Zadeh K, Moore LW (2020) Impact of nutrition and diet on COVID-19 infection and implications for kidney health and kidney disease management. *J Ren Nutr* 30(3): 179-181.
- Kemp HI, Corner E, Colvin LA (2020) Chronic pain following COVID-19: Implications for rehabilitation. *Br J Anaesth* 125(4): 436-440.
- Khomich OA, Kochetkov SN, Bartosch B, Ivanov AV (2018) Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses* 10(8): 392.
- León-Fernández OS (2014) Ozone therapy, oxidative conditioning, basis for its clinical effectiveness. ODREI, Iffezhheim. ODREI Publishers.
- Marini S, Maggiorotti M, Dardes N, Bonetti M, Martinelli M, Re L, Carinci F, Tavera C (2020) Oxygen-ozone therapy as adjuvant in the current emergency in SARS-COV-2 infection: A clinical study. *J Biol Regul Homeost Agents* 34(3): 757-766.
- Menéndez S, León OS, Hernández F (2008) Mecanismos de acción biológica y efectos terapéuticos del ozono. In: Menéndez S, González R, Ladea OE, Hernández F, León OS, Díaz M. *Ozono: Aspectos Básicos y Aplicaciones Clínicas*. 1ra Ed. La Habana: CENIC, pp. 4-107.
- PAHO/WHO - Pan-American Health Organization, World Health Organization (2020b) Rehabilitation considerations during the COVID-19 outbreak. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52035/NMHHMHCVID19200010_eng.pdf?sequence=6&isAllowed=y [Consultado abril 8 2020].
- PAHO/WHO (2020a) Directrices provisionales de bioseguridad de laboratorio para el manejo y transporte de muestras asociadas al nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/lab-biosafety-guidelines.html> [Consultado abril 8 2020].
- Palipoch S, Koomhin P (2015) Oxidative stress-associated pathology: a review. *Sains Malays* 44(10): 1441-1451.
- Parasa S, Desai M, Chandrasekar VT, Patel HK, Kennedy KF, Roesch T, Spadaccini M, Colombo M, Gabbiadini R, Artifon ELA, Repici A, Sharma P (2020) Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 3(6): e2011335.
- Pérez Aguiar LJ, Román González C, Herrera Mora M, Barrientos Castaño A, Leyva Cid AM (2015) Reacciones adversas de la ozonoterapia en pacientes con retinosis pigmentaria. *Rev Cubana Oftalmol* 28(3): 360-365.
- Planas C, Nápoles NH, Povea-Mora Y, Rosa-Font M, Gil-del Valle L, Martínez CLR, Blanco DG (2020) Nivel de satisfacción de los pacientes VIH/SIDA con terapia antirretroviral y ozonoterapia rectal. Desempeño del personal de enfermería. *Rev CENIC Cienc Biol* 51(1): 1-9.
- Razzaq HA, Al-Hmadi HB, Al-Silaykhee WM (2020) Use of ozone as an adjuvant therapy for patients with COVID-19 in Iraq. A Comparison study with studies from other countries. *J Crit Rev* 7(13): 2033-2038.
- Sheehy LM (2020) Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19. *JMIR Public Health Surveill* 6(2): e19462.
- Sies H (2015) Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol* 4: 180-183.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LF (2020) The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 20: 363-374.
- Tian Y, Rong L, Nian W, He Y (2020) Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 51(9): 843-851.
- Viebahn-Hänsler R, León Fernández OS, Fahmy Z (2016) Ozone in medicine: clinical evaluation and evidence classification of the systemic ozone applications, major autohemotherapy and rectal insufflation, according to the requirements for evidence-based medicine. *Ozone Sci Eng* 38(5): 322-345.
- WFOT (2015) Revisión World Federation of Ozone Therapy (WFOT) sobre Ozonoterapia Basada en Evidencias (W. F. o. O. Therapy Ed. 1 ed.). España.
- WHO - World Health Organization (2020) Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports.
- Wolfel R, Corman V, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller M, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmman R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C (2020) Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease. *Nature* 581: 465-469.

Ye Q, Wang B, Mao J (2020) The pathogenesis and treatment of the cytokine storm' in COVID-19. *J Infect* 80(6): 607-613.

Zheng Z, Dong M, Hu K (2020) A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-

19. *J Med Virol* 92(11): 2348-2350.

Zhou P, Lou YX, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579 (7798): 270-273.

AUTHOR CONTRIBUTION:

Contribution	Gil del Valle L	Delgado Guerra MM	Carballo-Reyes AL	Sánchez Márquez JA	López Fernández OE	Fonseca Betancourt F	Zamora-Rodríguez Z	Fernández García LA	Suárez Iznaga R	Martínez Casanueva R	Castro de la Fe L	González Carvajal N	Castellanos Veitia SV	de Armas-Aguila YR
Concepts or ideas	x		x				x		x					x
Design	x		x		x	x	x			x	x	x		x
Definition of intellectual content	x		x		x		x	x		x				
Literature search	x						x	x						x
Clinical trial	x	x	x	x	x				x	x	x	x	x	
Experimental studies	x		x		x	x	x	x	x					
Data acquisition	x	x	x	x			x	x			x	x		
Data analysis	x				x	x	x						x	x
Statistical analysis	x													
Manuscript preparation	x		x				x	x						
Manuscript editing					x				x	x			x	
Manuscript review	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Citation Format: Gil del Valle L, Delgado Guerra MM, Carballo-Reyes AL, Sánchez Márquez JA, López Fernández OE, Fonseca Betancourt F, Zamora-Rodríguez Z, Fernández García LA, Suárez Iznaga R, Martínez Casanueva R, Castro de la Fe L, González Carvajal N, Castellanos Veitia SV, de Armas-Aguila YR (2021) Observancia de reacciones adversas y análisis de cumplimiento de bioseguridad en la aplicación rectal de ozonoterapia en pacientes cubanos con infección aguda o convalescentes de COVID-19 [Observance of adverse reactions and analysis of biosafety compliance in the rectal application of ozone therapy in COVID-19 Cuban patients with acute infection or convalescent]. *J Pharm Pharmacogn Res* 9(4): 465-473.