

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSGRADO

**EFICACIA DE LA OZONOTERAPIA EN TRATAMIENTO
COADYUVANTE EN PACIENTES CON INFECCIÓN
MODERADA/GRAVE POR COVID-19
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN
2020-2021**



**PRESENTADO POR
YASUE ELITA MURATA MONZON
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA**

**ASESORA
ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

LIMA – PERÚ

2022



CC BY-NC-SA

Reconocimiento – No comercial – Compartir igual

El autor permite transformar (traducir, adaptar o compilar) a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**EFICACIA DE LA OZONOTERAPIA EN TRATAMIENTO
COADYUVANTE EN PACIENTES CON INFECCIÓN
MODERADA/GRAVE POR COVID-19
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN
2020-2021**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR POR TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA**

**ELABORADO POR
YASUE ELITA MURATA MONZON**

**ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

LIMA, PERÚ

2022

ÍNDICE

	Págs.
Portada	I
Índice	II
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	
1.3 Objetivos	2
1.3.1 General	2
1.3.2 Específicos	2
1.4 Justificación	3
1.4.1 Importancia	3
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	3
1.5 Limitaciones	4
CAPÍTULO II: ENTORNO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definición de términos básicos	14
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	15
3.1 Formulación de hipótesis	15
3.2 Operacionalización de variables	15
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	16
4.1 Tipos de diseño	16
4.2 Diseño muestral	16
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	17
4.4 Procesamiento y análisis de datos	18
4.5 Aspectos éticos	18
CRONOGRAMA	20
PRESUPUESTO	21
FUENTES BIBLIOGRAFICAS	22
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recopilación de datos	

NOMBRE DEL TRABAJO

EFICACIA DE LA OZONOTERAPIA EN TR
ATAMIENTO COADYUVANTE EN PACIEN
TES CON INFECCIÓN MODERADA_GRAV
E PO

AUTOR

YASUE ELITA MURATA MONZON

RECuento DE PALABRAS

6098 Words

RECuento DE CARACTERES

35852 Characters

RECuento DE PÁGINAS

27 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

370.6KB

FECHA DE ENTREGA

Nov 4, 2022 4:41 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Nov 4, 2022 4:43 PM GMT-5

● **10% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 10% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 8 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado



MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

Desde marzo de 2019 hasta el mes de julio de 2020, las infecciones por el Sars-CoV-2 han sobrepasado a nivel mundial más de 13 millones de infectados, con 7 154 840 casos en el continente americano; Perú se ubica en la tercera posición a nivel mundial con 119 959 de casos confirmados. El departamento de Lima tiene un total de 75 716 infectados, seguido de la región del Callao, con 8558 (1).

Existen múltiples investigaciones con diferentes agentes terapéuticos como Remdesivir y Favipiravir, la combinación de hidroxiclороquina más azitromicina, que no tienen la evidencia suficiente para demostrar su eficacia contra el COVID-19. En este sentido, es necesario continuar con la investigación con otras alternativas terapéuticas que puedan contribuir a detener la severidad de esta infección.

La ozonoterapia como tratamiento de infecciones virales tiene un mecanismo de acción oxidante y viricida que llevaría directamente a la destrucción de la cápside viral. La hipótesis sobre la acción antioxidante sería por la regulación de citoquinas proinflamatorias, lo cual influiría en la producción de mediadores inflamatorios entre interleuquina, factores de necrosis tumoral en contra de la infección. La FDA cataloga al ozono como tratamiento aún no comprobado (2).

Los estudios *in vitro* de la ozonoterapia demostraron evidencia sobre la inactivación del virus o la inducción de citoquinas y antioxidantes relacionados a la inmunidad celular. Otros estudios preclínicos en animales demostraron disminución del daño pulmonar en infecciones bacterianas con sepsis. En estudios clínicos no controlados, mostraron una reducción del conteo de virus de hepatitis B, un aumento de las enzimas antioxidantes en voluntarios sanos además de estabilización de enzimas inflamatorias en afectados por esclerosis múltiple (2).

Se presentó un artículo gracias a la colaboración del ISCO, international scientific Committee of ozone y la OMS en favorecer la ozonoterapia para manejo COVID-19. Esto tiene que ver con las conclusiones halladas en artículos científico, ensayos y estudios clínicos, por ende, enfatiza que la ozonoterapia será un tratamiento

alternativo al convencional aconsejando que se debiese motivar la investigación con más ensayos clínicos o trabajos de experimentación para corroborar la veracidad de este método (2).

En el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren (HNASS), se está aplicando la ozonoterapia como tratamiento complementario en enfermos con diagnóstico confirmada por COVID-19. Este estudio se llevará a cabo con los pacientes de dicho hospital que presenten el diagnóstico confirmado de infección moderada y severa por COVID-19, durante 2020 a 2021. Lo que no se sabe es si este tratamiento es seguro y eficiente.

1.2 Formulación del problema

¿La aplicación de ozonoterapia, en insuflación rectal, es eficaz en el tratamiento coadyuvante en pacientes con infección moderada y grave por COVID-19, en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, de 2020-2021?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar la eficacia de la aplicación de ozonoterapia, en insuflación rectal, en el tratamiento coadyuvante en pacientes con infección moderada y grave por COVID-19, en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, de 2020-2021.

1.3.2 Objetivos específicos

Precisar la eficacia clínica de ozonoterapia por insuflación rectal en la neumonía por COVID-19 moderada.

Establecer la eficacia clínica de la ozonoterapia por insuflación rectal en la neumonía por COVID-19 severa.

Delimitar la seguridad de la ozonoterapia por insuflación rectal en la neumonía por COVID-19 moderada.

Determinar la seguridad de la ozonoterapia por insuflación rectal en la neumonía

por COVID-19 severa.

Delimitar los días de hospitalización en pacientes COVID-19 tratados con ozonoterapia por insuflación rectal.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Nuestra Investigación beneficiará a los enfermos que contrajeron al SARS-CoV-2 en etapas moderadas a severa atendidos en hospitales que tengan la capacidad de usar ozonoterapia en infusión intrarectal, por ser una técnica segura y eficaz para la reducción de la cascada inflamatoria vinculados con la fisiopatología de la enfermedad.

El hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren tiene disponible una maquina portátil de ozonoterapia y de oxígeno, que es accesible y está al alcance de los pacientes. Asimismo, el médico tratante puede enviar una interconsulta al servicio de Neumología, quienes evaluarán el cumplimiento de criterios para programar dicho procedimiento.

1.4.2 Viabilidad y factibilidad

Para la elaboración de este proyecto se tiene viabilidad, porque la ozonoterapia es aplicada y accesible en el HNASS y se cuenta con los pacientes suficientes en ejecución del estudio. Cabe resaltar que la institución luego de revisión de nuestro proyecto de investigación nos ha brindado permiso para su realización

Asimismo, es factible porque se tiene capital económico, así como apoyo humano y disponibilidad de tiempo para lograr la recolección de información sin impedimentos.

1.5 Limitaciones

Las dificultades de nuestro estudio se basan en ser novedoso para nuestro país, por lo que no cuenta con otras fuentes para comparación de datos. Con respecto a la muestra, esta dependerá de la cantidad de enfermos por el SARS-CoV-2 a los

que se usó la ozonoterapia por insuflación rectal en nuestro hospital, esto dependerá del conocimiento de profesionales de salud y enfermos; siendo imprescindible además de la firma de consentimiento informado para realización de procedimiento.

Para disminuir estas limitaciones el servicio de Neumología tendrá en consideración la actualización continua de información relacionada la ozonoterapia por insuflación rectal y sus efectos en enfermos de COVID nacional e internacionalmente. Asimismo, se realizarán capacitaciones a personal médico. Y, adicionalmente, implementaremos formatos de consentimiento informado y textos informativos para pacientes y personal de sanidad.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Se realizó una colaboración del ISCO, international scientific Committee of ozone y la OMS para realizar un documento técnico favorable sobre él la aplicación del tratamiento con ozono en enfermos diagnosticados con COVID-19, ya que se basa en resultados de estudios con otros virus. Sin embargo, según IETSI, en 2022 presentaron reportes sobre uso de ozono en enfermos por el Sars-CoV-2, indicando que a la actualidad no se puede aun recomendar el uso porque aún no hay publicaciones formales de ensayos clínicos en especial para determinar si hay más beneficios que daño (2).

Lagos et al., en 2018, presentaron un estudio tipo revisión sistemática, donde se incluyeron 3 revisiones sistemáticas y 43 ensayos clínicos entre los años 2000-2018. Encontraron que se puede indicar la ozonoterapia en medicina bucal, estomatología, cirugías, etc. Esta no produce efectos secundarios y la más usada es por medio de infusión del gas (3).

Zheng et al., en 2019, realizaron un trabajo cohorte retrospectivo con 201 enfermos de COVID con afectación pulmonar en Wuhan, dentro de los cuales se encontraron dos casos de pacientes varones de 53 y 66 años respectivamente, síntomas leves y moderados, que recibieron siete días consecutivos de tratamiento con auto hemoterapia mayor (extraen cien mililitros de sangre venosa y se mezcla con ozono) quienes presentaron mejoría clínica y radiológica, sin ningún evento adverso por lo cual se concluye que se deberían realizar mayores estudios para corroborar su eficacia (4).

Duarte et al., en 2014, elaboraron un estudio experimental en enfermos de DM tipo II con una muestra de 150 pacientes, divididos en 3 grupos: grupo I: solo ozono, grupo II: solo antibióticos, y grupo III: tratados con antibiótico y ozono. Se realizó la aplicación de ozono en la zona afectada y sistémicamente por vía rectal y se observó mejoría en los pacientes que recibieron ambas terapias a comparación de los que recibieron ozono solo, y mucho menor en los que recibieron solo antibioticoterapia. Por ello, se concluye que el ozono se puede utilizar como

tratamiento adyuvante a la antibioticoterapia en el caso de estos pacientes (5).

Díaz L et al., en 2013, presentaron un artículo de revisión de revistas cubanas del área de Hemoterapia, hematología e inmunología, publicada el año 2012, indicaron que por las propiedades inmunomoduladores el uso de ozonoterapia tiene resultados favorables en el manejo de enfermedades inmunológicas y en conclusión se debería usar esta técnica en a otras enfermedades que compartan la misma fisiopatología (6).

Cruz et al, del 2022, elaboraron una investigación tipo experimental, con 100 enfermos por alveolitis de los cuales se dividieron en dos grupos, en el primero tratado de manera tradicional Alvogil con antibióticos orales y el segundo con oleozon (ozono), donde se obtuvo como resultados una curación del 46 versus 41% entre los pacientes enfermos con Oleozon y Alvogil respectivamente, concluyendo que el uso de oleozon es igual o incluso más efectivo que el tratamiento tradicional en el manejo de alveolitis (7).

Carreño, en 2018, realizaron discusión de casos y revisiones sistemáticas, con respecto a la terapia con ozono en la curación de lesiones vasculares en extremidades inferiores, donde se encuentra mejoría significativa al uso de ozonoterapia. Se concluyó que a raíz de la obtener resultados favorables se deberían hacer regímenes de estudio más serios para poder darle valor a esta técnica (8).

Liu et al., en 2015, ejecutaron una revisión sistemática en 2015 donde se indagaron en Ovid Embase, Medline, EBSCO CINAHL, Science Citation Index, Registros Cochrane los cuales compararon la ozonoterapia vs ozonoterapia simulada en intervención de úlceras de pie en enfermos por DM II durante su aplicación por 20 días, encontrándose reducción del área de úlcera mayor, menor estancia hospitalaria, menores complicaciones y amputaciones en el grupo tratado con ozono (9).

Díaz y Castillo, en 2001, realizaron un estudio experimental comparativo en una población de 44 pacientes con úlceras varicosas de los cuales dividieron en dos

grupos en el primero usaron ozonoterapia local y en el último tratamiento convencional, donde el 63.6% del primer grupo utilizaron un mínimo de 20 aplicaciones de ozono para tener cultivos negativos, , en 2001 el tratamiento convencional frente a tratamiento convencional y ozono en úlceras flebostáticas de miembros inferiores. Reportaron mejor cicatrización y negativización de cultivos a favor de los que se le añadió ozonoterapia además se encontró mejor cicatrización con 20-30 sesiones menos de tratamiento en el grupo con ozonoterapia, en conclusión, el uso de ozono a nivel local tiene la eficacia y no es costoso como terapia de úlceras vasculares de extremidades (10).

Steppan et al., en 2010, desarrollaron un metaanálisis de 12 estudios sobre cuan seguro y eficaz son las terapias con ozono para los discos lumbares herniados, donde se indaga bibliografía sobre el puntaje de calidad de estudio, además de escala analógica visual (VAS), las escalas de resultados de MacNab modificadas y el ODI o Oswestry Disability Index, tasa de complicaciones. Se encontraron como resultados mejorías en las medias de los VAS, ODI y MacNab en 3.8, 25.7 y 79.7% y que la probabilidad de complicaciones es del 0.064%. Teniendo como conclusión que para la herniación discal es útil la terapia con ozono (11).

Perri et al., en 2016 realizaron un ensayo prospectivo aleatorizado doble ciego con 517 pacientes, divididos en 2 grupos, el primero de 260 pacientes con inyección de esteroide y anestésicos locales intraforaminal frente al segundo grupo de 257 inyección de oxígeno y ozono hernia lumbar discal. Encontrándose luego de 6 meses tuvo una tasa de éxito del 41.24% del segundo grupo frente al 3.5% del primero, por lo que se concluye que la adición de O₂-O₃ es más eficaz en los primeros 6 meses a discólisis frente al uso de anestésicos en casos de hernia o protrusión discales (12).

Ghazani et al., en 2018, elaboraron un ensayo clínica aleatorizado en 30 pacientes que presentaban fascitis plantar crónica en dos grupos de 15 participantes en cada uno, en el primero recibieron de tratamiento metilprednisolona versus el segundo con ozono. Se encontró una mejoría en el dolor, funcionalidad y mejoría ecográfica en ambos grupos con un $p < 0.05$, Esta mejoría fue significativamente mayor a las 12 semanas con el grupo de ozono. Como conclusión se encuentra que ambos

métodos son eficaces, pero con respecto al grupo de ozono tiene mejor duración a largo plazo (13).

Zadeh et al., en 2019, realizaron una revisión de metaanálisis además de revisiones sistemáticas sobre la terapia en ozono intraarticular en terapia analgésica de los enfermos de artrosis encontrándose 10 estudios para metaanálisis cuyos resultados demostraron que hay mejoría en la reducción del dolor con la terapia de ozono intraarticular con un $p < 0.0001$ concluyendo que según metaanálisis para el manejo crónico de artrosis de rodilla es eficaz el uso de terapia con ozono intraarticular (14).

Scwhartz, en 2012, publicó un artículo de revisión bibliográfica y artículos relacionados a la ozonoterapia y su utilidad científica. Se nos explica que el uso de la ozonoterapia presenta eficacia y seguridad, con ausencia de efectos colaterales y sus efectos curativos son dosis dependientes. Además, insta de que hay falta de patrocinadores lo cual es complicado el apoyo científico en su mayor investigación en estudios con adecuados esquemas estadísticos y aleatorizados comparados con los estudios farmacéuticos y que por lo tanto los profesionales deberían producir más ensayos clínicos para tener una fuerte evidencia científica a fin de regularizar esta práctica médica (15).

Hidalgo y Torres, en 2013, realizaron unas revisiones sistemáticas sobre el uso de ozonoterapia en medicina del dolor. Encontraron la incapacidad de obtener efectos adversos alérgicos con el tratamiento de ozono, se pueden repetir el tratamiento en múltiples oportunidades, disminuye el riesgo de infecciones, se puede usar en caso de los inyectables, aguja mucho más fina, haciéndose menos traumática, y generando menos molestias post infiltración, además frente a terapia con corticoides evita la precipitación de cristales no debilita tendones ni ligamentos no daña la articulación ni favorece la necrosis avascular, se puede usar en campos infectados y es económico. Por ello, se concluyó que su uso tiene altas implicancias en el dolor y que tiene el respaldo del Ministerio de Sanidad Española por su tolerancia, eficacia y seguridad en cualquier forma de administración (16).

Pérez et al, en 2005, presentaron, mediante la revista cubana de investigación, un

reporte de caso clínico el cual se tiene aún paciente con VIH con síndrome de mala absorción intestinal quien recibió terapia antirretroviral y un ciclo de ozono vía rectal con interferón y al final se encontró que hubo mejoría clínica significativa con desaparición de fatigas y diarreas. Luego de tres meses de terapia en ozono se encontró mejoría, el aumento en 30% y la carga viral disminuyó, concluyendo que el ozono es eficaz como antibacteriano e inmunomodulador en pacientes con VIH (17).

Pena et al., en 2020, en la Revista Española de Geriátrica, reportaron el caso de una paciente mujer de 84 años, enferma por SARS-COV-2, con afectación respiratoria, con un tiempo de enfermedad de 10 días además presentó una sobreinfección bacteriana por *klebsiella pneumoniae*, y SARM, con imágenes de afectación pulmonar bilateral grado 5 de Taylor y por su mala evolución se indicó ozonoterapia rectal a 100cc/35 ug/ml, por 5 sesiones, al término de estas se encontró mejoría de reactantes de fase aguda, buen progreso de curación a nivel radiológico y clínico de la enfermedad concluyendo que el ozono recta puede mejorar clínica, laboratorial y radiológicamente a los pacientes y debería ser parte del tratamiento coadyuvante en pacientes con COVID grave (18).

Borroto et al., en 2020, por medio de una revisión sistemática de literatura relacionada a ozonoterapia desde año 2000 hasta 2020 por medio de Google académico, Pubmed y SciELO encontrándose beneficios biológicos, terapéuticos de la aplicación del ozono rectal en todas las fases del covid-19 además de ser útil en rehabilitación y prevención de esta enfermedad por lo cual concluyen que debería indicarse su uso en pacientes de alto riesgos que tienen esta enfermedad pues es segura y eficaz (19).

Cedeño et al., en 2020, elaboraron un proyecto descriptivo prospectivo en una población de 101 pacientes tomando como muestra representativa a 60 enfermos que cumplieron con los principios de osteoartritis y cuentan con algún grado de discapacidad secundaria, se realiza tratamiento con ozonoterapia transrectal registrando puntuaciones a los 1 mes y luego a los 3 meses encontrándose mejoría del grado de discapacidad además junto con los analgésicos se presentó mejor tolerancia; se concluyó que por medio de la aplicación rectal es exitoso al no tener

complicaciones además de ayudar al manejo del dolor de la osteoartritis (20).

Hernández et al., en 2020, elaboraron una revisión bibliográfica sobre vitamina c y ozonoterapia a enfermos por COVID-19. Se corroboró la mejoría en la oxigenación de órganos vitales frente a isquemia, aumento de síntesis de enzimas antioxidantes, reducción de estrés oxidativos, infección, inflamación y necrosis tisular. En conclusión, los estudios muestran beneficios de la terapia con ozono sin embargo por usar muestras pequeñas, no se puede extrapolar su uso aun (21).

Fernández et al., en 2021, ejecutaron una revisión sistémica con relación al ozono con respecto bases fisiológicas y manejo del covid-19, demostrando propiedades biológicas importantes como que el ozono podría inactivar al virus, estimular el sistema inmune, mejoramiento del intercambio gaseoso, disminuir la inflamación y mejorar el intercambio gaseoso concluyendo que el uso del ozono es muy útil y en mayor medida en fases de hiperinflamación como tormenta de citoquinas o casos graves por lo cual debería de indicarse como terapia complementaria (22).

2.2 Bases teóricas

Epidemiología

La epidemia de del SARS-CoV-2 originario de Wuhan, se ha propagado de manera inadvertida a nivel mundial. A partir del 24 de marzo de 2020, China había reportado 81 767 casos con 3281 muertes, por lo que la OMS declaró y a partir del 18 de marzo de 2020, los casos fueron reportados en aproximadamente 195 países (1).

La familia de los coronavirus son un tipo de virus que se encuentran taxonómicamente dentro de la subfamilia Coronavirinae que pertenece a familia Coronaviridae (orden Nidovirales); dentro de ellos se encuentran todas las especies que pertenecen a los géneros Betacoronavirus, Gammacoronavirus, Alphacoronavirus y Deltacoronavirus. Su genoma es una única cadena de ARN con polaridad positiva, cuentan con un apéndice poliadenilada (poli-A) en el cabo 3' y una capucha metilada en el extremo 5 consiguiendo similitud con el ARN mensajero del hospedero. Los coronavirus se replican posterior al ingreso de los viriones a la célula, se retira su capa que los envuelve y vierten las fibras de ARN al citoplasma,

consiguiendo gran similitud al ARNm del hospedero permitiéndole unirse a los ribosomas para la traducción siendo un modelo para transcribirse en la poliproteína 1a/1ab, en donde se encuentran vinculadas a las proteínas que crearán el conglomerado en replicación-transcripción sintetizándose diversos ARN subgenómicos codificantes para las proteínas y polipéptidos formando la biología y la helicoidal simetría de la nucleocápside. En la microscopía electrónica, se observa una corona en los viriones, es de allí que precede su nombre (23).

Estos virus son zoonóticos, siendo los alfa coronavirus, así como beta coronavirus tener la habilidad de contagiar a mamíferos a comparación de los deltacoronavirus y los gammacoronavirus que afectan a las aves (algunos pueden infectar mamíferos). Por ello, no llegó a conocerse de la enfermedad hasta 2019 con el brote en la ciudad de Wuhan (23).

Se ha descrito que algunos mamíferos se comportan como hospedadores intermediarios o reservorios, especialmente si hablamos de murciélagos, por sus eventos mutagénicos que provocan una genética variada y su fácil recombinación. En mamíferos, infectan especialmente células respiratorias y gastrointestinales. En 1960, se encontraron en las cavidades nasales de pacientes que padecían de resfriado común; se conocen solo seis especies que podían infectar a la especie humana (HCoV) causando enfermedades respiratorias.

El coronavirus que se identificó en 2019 era desconocido hasta ahora. La transmisión se dará tras el contacto cercano con un paciente infectado (23).

Clínica

Presenta dentro del cuadro clínico tos, decaimiento y fiebre. Se puede manifestar en otras oportunidades también rinorrea con congestión, faringitis o muscular e incluso diarreas. Otras se infectan, pero son asintomáticos. La mayoría se recupera sin necesidad de terapias adicionales. A pesar de ello aproximadamente 6% tienen cuadros severos y van presentando dificultad respiratoria como es el caso de los ancianos y los que sufren de comorbilidades, como HTA, DM y otras enfermedades cardiovasculares. Y, finalmente, fallece un 2% aproximadamente que padecieron la enfermedad (24).

Diagnóstico

La enfermedad puede transmitirse a través de gotículas ya sea de boca o de nariz que salen al toser o exhalar. Estas gotículas entran en contacto con otras superficies provocando contagios al tacto de éstas y posteriormente pasarlos a las mucosas. Por ello es importante mantener una distancia aproximada de un metro para evitar contagios con enfermos (24).

Se identifica con un grado de severidad grave cuando presenta disnea, $PaO_2 / FiO_2 < 300$, frecuencia respiratoria ≥ 30 , saturación de oxígeno $\leq 93\%$, infiltrados pulmonares $> 50\%$ dentro de 1-2 días (24).

Esta afectación es tiene una alta mortalidad debido al cuadro clínico severo por shock y falla multiorgánica (7).

Terapia con ozono

Es un tratamiento alternativo, el cual aplica ozono como base terapéutica. Ha resultado efectiva en diferentes patologías donde se obtuvieron efectos favorables, tiendo a resaltar en las afecciones inmunológicas e infecciosas (5).

El oxígeno se utiliza en la oxidación para así obtener fuerza a escala celular. Características químicas del O_2 y sus remanentes son usados como segundos mensajeros para el tratamiento con ozono (25).

La importancia del tratamiento con ozono se basa en ser antioxidante, ayudando a mejorar la defensa natural frente a las sustancias oxidantes estimulando el glutatión reductasa, glutatión peroxidasa, catalasa y superóxido dismutasa (26). Su actividad antiviral es por oxidación de la capa de lípidos viral, lesión que causa en la cápside, modificación de la estructura impidiendo que el receptor se una y la penetración en una nueva célula (27). Modulador del aparato de defensa inmune: Estabilizando las actividades de los TH1. La capacidad viricida del ozono se dará estimulando y modulando el sistema inmune al estimular las células blancas y la fabricación de IFN, citosinas y TNF-alfa (10).

Por otra parte, el ácido hipocloroso y peróxido de hidrogeno los cuales se originan desde los leucocitos, mejora la habilidad de protección frente a agentes externos (28). Evita el daño tisular y liberación de mediadores inmunológicos: actuando sobre la elaboración de ácido hipocloroso, de IL1, IL6, de TNF alfa y NFKbeta. Hay casos de COVID 19 que se caracterizan por un descontrol o amplificación de la respuesta inmune (tormenta de citocinas), los macrófagos, neutrófilos y linfocitos TCD8 infiltran el tejido pulmonar provocando radicales de oxígeno y sustancias inflamatorias que estimulan a los Th1. Las citocinas inhibitorias se encuentran suprimidas. Por lo tanto, la terapéutica se basará en el balance de los patrones. La ozonoterapia además de participar directamente en el germen evita la respuesta inflamatoria tanto a nivel oxidativo como celular con las Th1 a Th2 (28).

Ayuda a la irrigación sanguínea, captación de oxígeno en tejidos, por ello la terapia con ozono mejora la creación de óxido nítrico y con el cometido del endotelio vascular regulado por los receptores alfa 1 de adenosina, por otra parte, como planteaba el Dr. Velio Bocci en sus estudios la producción de eritrocitos con capacidad de renovar la permuta del oxígeno, por mejoramiento de su potencial de membrana, por vía de la mejora de la función de la bomba sodio potasio (29).

Mejorar la habilidad respiratoria de enfermos con Covid severo: Investigaciones afirman que en enfermos con EPOC y Asma la ozonoterapia ayuda a la función respiratoria, así como control de fluidos como por ejemplo la FEV1, CVT, CVF (29). En el presente estudio, se reclutará a los pacientes del Hospital Alberto Sabogal Sologuren que se encuentren hospitalizados por COVID-19 mayores de 18 años de grado moderado y severo que cuenten con consentimiento informado firmado para la colocación de ozonoterapia rectal a cargo del personal de departamento de Neumología (asistentes y residentes) los cuales utilizarán la máquina de ozono, jeringas de 20 cc y sondas rectales para la colocación del ozono rectal; posterior a ello se monitorizará la eficacia por medio de marcadores que se obtendrán a través de la historia clínica

2.3 Definición de términos básicos

Caso confirmado por coronavirus: Paciente que tiene un examen que corrobora

el contagio por el virus del Sars-CoV-2, tenga o no síntomas y signos clínicos de la enfermedad (24).

Infección leve por COVID-19: Todo paciente contagiado por una enfermedad respiratoria con dos o más de los siguientes síntomas y signos: estornudos, malestar general, faringitis, fiebre y Malestar general (24).

Infección moderada por COVID-19: Todo paciente con infección respiratoria aguda con: disnea, frecuencia respiratoria mayor a 22 respiraciones por minuto, alteración de la conciencia, hipotensión arterial o shock, signos clínicos y/o radiológicos compatible con neumonía (24).

Infección severa por COVID-19: Todo paciente con infección respiratoria aguda que necesite apoyo ventilatorio (24).

Ozonoterapia: Es un tipo de medicina alternativa en la cual se administra una mezcla de ozono y oxígeno al organismo (24).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

La aplicación de la ozonoterapia en insuflación rectal es segura y eficaz para mejorar la evolución clínica y biomarcadores de los pacientes con infección moderada y severa por el virus COVID-19 en los pacientes del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, durante mayo a julio 2020.

3.2 Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Seguridad	Conjunto de actividades que tienen con finalidad prevención y limitación de riesgo	Cualitativa	Efectos adversos	Nominal	Ninguno	Historias clínicas
					Presente	
Eficacia	Capacidad para producir mejora de clínica	Cualitativa	Evolución	Nominal	Favorable	Historias clínicas
					Desfavorable	
Estancia Hospitalaria	Días de hospitalización desde ingreso a hospital al egreso de este	Cuantitativa	Días	Ordinal	0-7 días	Historias clínicas
					7-30 días	
					>30 días	
Grado de contagio por COVID -19	Clasificación de gravedad según cuadro clínico, teniendo en cuenta que los pacientes hospitalizados son pacientes con covid moderados y los que tienen inestabilidad hemodinámica o se encuentran en UCEMI, UCI, UCIN son severos	Cualitativa	Signos y síntomas	Nominal	Moderada	Historias clínicas
					Severa	

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

El trabajo de investigación se caracteriza por ser observacional, analítico y tipo cohorte, retrospectivo. Asimismo, se identifica como muestra a todos los casos de ozonoterapia rectal que se realizaron de 2020 a 2021.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes hospitalizados por COVID-19 en Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

Población de estudio

Enfermos por Sars-CoV-2 hospitalizados mayor de 18 años de grado moderado y severo en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren quienes reciban ozonoterapia

Criterios de elegibilidad

Grupo A: COVID moderado

De inclusión

Mayores de 18 años

Haber firmado el consentimiento informado

Tener diagnostico confirmado de infección por COVID 19

Tener tomografía de tórax con evidente compromiso pulmonar

De exclusión

Tener diagnóstico de infección por VIH como antecedente

Tener diagnostico actual de cualquier tipo de neoplasia

Gestación

Paciente que está participando en otro ensayo clínico

Grupo B: COVID severo

De inclusión

Mayores de 18 años

Haber firmado el consentimiento informado

Tener diagnóstico confirmado de infección severa por COVID 19

Tener tomografía de tórax con evidente compromiso pulmonar

De exclusión

Tener diagnóstico de infección por VIH como antecedente

Tener diagnóstico actual de cualquier tipo de neoplasia

Gestación

Paciente que está participando en otro ensayo clínico

Tamaño de la muestra

Para la obtención del cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa Epi Info

Tamaño de la población universo: 100

Muestra: 80

Error máximo aceptable: 5%

Nivel destacado de confianza: 95%

Muestreo

Muestreo probabilístico aleatorio

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Se realizará el proyecto según información obtenida de fuentes bibliográficas acerca del uso de ozonoterapia rectal en covid 19. Se realizarán evaluaciones del estándar de calidad de la universidad y de los tutores. Para continuar analizaremos el proyecto vía turnitin para evaluar la originalidad de esta. Y finalmente se contará con permiso del HNASS para obtener historias clínicas de según un libro de registro de pacientes covid 19 del área de neumología que aceptaron ozonoterapia rectal, los cuales serán la base de nuestra recolección de datos.

Instrumentos de recolección y medición de variables

Ficha de recolección de datos

Realizaremos una recopilación de información obtenida a partir de la historia clínica de los participantes quienes han sido registrados en un libro de procedimientos del servicio de Neumología los cuales se realizó ozonoterapia rectal y se utilizara ficha de recolección la cual se tiene adjuntada en el anexo, donde se tendrá la información de las variables según la tabla de operalización de variables

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Para ello, se realizarán exámenes estadísticos no paramétricos con la técnica McNemar además de programas de análisis informático como el SPSS para mejorar el rendimiento del proyecto.

4.5 Aspectos éticos

A los participantes del proyecto a quienes se les ha informado acerca de las ventajas y desventajas de este, por lo que se produce una ficha de consentimiento del paciente para realización de la terapia con ozono. Dicho proceso se realizará cuando posterior a ser mandada la interconsulta o conversado con pacientes del servicio de neumología sobre la técnica de colocación de ozono este aceptará el proceso de manera voluntaria.

Se aplicará la recopilación de datos de las historias clínicas de los participantes que aceptaron el procedimiento y serán evaluados por el grupo investigador. Posteriormente serán revisados por el comité de Ética de la Universidad San Martín de Porres y el del Hospital Alberto Sabogal Sologuren.

El autor expone no presentar algún conflicto de intereses. Se indica que las conclusiones del proyecto serán divulgadas en una revista científica

CRONOGRAMA

ETAPAS	2022					2023						
	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBREO
Escrito final del plan de investigación	*											
Consentimiento de ejecución		*										
Recopilación de datos			*	*	*							
Proceso y estudio de datos						*	*					
Confección del informe								*				
Correcciones del trabajo de investigación									*	*		
Aprobación del proyecto de investigación											*	
Divulgación del artículo científico												*

PRESUPUESTO

Presentamos el siguiente esquema que expone los gastos de recursos en la presente investigación:

Requerimiento	Monto estimado (soles)
Materiales de mesa	400.00
Programa informático	900.00
Internet	300.00
Impresos	400.00
Movilidad	300.00
Traslados	1000.00
TOTAL	3300.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report-179 Situation in numbers. 2020 Jul 17;
2. IETSI. REPORTE BREVE N° 29 OZONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COVID-19. 2020 [cited 2022 Jul 2]; Available from: <http://www.chictr.org.cn>
3. Carolina F, Gutiérrez L, del Carmen K, Sandra P, Daisbelis A, Márquez S. Efectividad de la ozonoterapia en odontología. Una revisión sistemática. Rev Venez Invest Odont IADR [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 2];7(2):37–70. Available from: <http://bdigital2.ula.ve:8080/xmlui/handle/654321/3362>
4. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Internal Medicine. 2020;180(7):934–43.
5. Duarte HÁ, J Hernández Carretero. Beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfeccioso. Revista Cubana de Medicina [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 2]; Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372014000100003
6. Luis JD, C Macías Abraham. Efecto modulador de la ozonoterapia sobre la actividad del sistema inmune. scielo.sld.cu [Internet]. 2013 [cited 2022 Jul 2]; Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000200005
7. Aplicación de la ozonoterapia en el tratamiento de la alveolitis [Internet]. [cited 2022 Jul 1]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75071997000100004
8. Ozone MCP, 2018 undefined. Ozonoterapia en el manejo de úlceras vasculares de miembros inferiores. Experiencia y revisión de la literatura. revista española de ozonoterapia [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 2];8(1):87–98. Available from: <http://xn--revistaespaoladeozonoterapia-7xc.es/index.php/reo/article/view/128>
9. Liu J, Zhang P, Tian J, Li L, Li J, Tian JH, et al. Ozone therapy for treating

- foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Oct 27 [cited 2022 Jul 2];2015(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26505864/>
10. O Díaz Hernández. Ozonoterapia en úlceras flebostáticas. *Revista Cubana de Medicina* [Internet]. 2001 [cited 2022 Jul 2]; Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-74932001000200007&script=sci_arttext&tlng=pt
 11. Steppan J, Meaders T, Muto M, Murphy KJ. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2022 Jul 2];21(4):534–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20188591/>
 12. Perri M, Marsecano C, Varrassi M, Giordano AV, Splendiani A, di Cesare E, et al. Indications and efficacy of O2-O3 intradiscal versus steroid intraforaminal injection in different types of disco vertebral pathologies: a prospective randomized double-blind trial with 517 patients. *Radiol Med* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Jul 2];121(6):463–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26676838/>
 13. Babaei-Ghazani A, Karimi N, Forogh B, Madani SP, Ebadi S, Fadavi HR, et al. Comparison of Ultrasound-Guided Local Ozone (O2-O3) Injection vs Corticosteroid Injection in the Treatment of Chronic Plantar Fasciitis: A Randomized Clinical Trial. *Pain Med* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Jul 2];20(2):314–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29868796/>
 14. Noori-Zadeh A, Bakhtiyari S, Khooz R, Haghani K, Darabi S. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Jul 2];42:240–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30670248/>
 15. Tapia A, Ozone GMS. La ozonoterapia y su fundamentación científica. *xn--revistaespaoladeozonoterapia ...* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jul 2];20(6):291–300. Available from: <http://xn--revistaespaoladeozonoterapia-7xc.es/index.php/reo/article/view/23>
 16. Hidalgo-Tallón F, LM Torres. Ozonoterapia en medicina del dolor: revisión. *SciELO Espana* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jul 2];20(6):291–300. Available from: https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v20n6/03_revision-mba.pdf
 17. Pérez N, Biomed SC. Ozonoterapia en SIDA. *Revista Cubana de*

- Investigacion [Internet]. 2005 [cited 2022 Jul 2];24(1):69–71. Available from: <http://bibliobase.sermais.pt:8008/BiblioNET/Upload/PDF11/008842%20Revista%20Cubana%20de%20Investigaciones%20Biom%C3%A9dicas%202005.pdf>
18. Pena-Lora, MJ Albaladejo, Florín. Uso de ozonoterapia rectal en paciente anciana con neumonía grave por COVID-19. Revista Española de Medicina [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 2]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7430238/>
19. Borroto Rodríguez V, Tapia AJ, Esther M, Ruiz D. Ozonoterapia enteral: una posible opción segura y económica para pacientes con COVID-19. revrehabilitacion.sld.cu [Internet]. [cited 2022 Jul 2]; Available from: <http://revrehabilitacion.sld.cu/index.php/reh/article/view/535>
20. Cedeño EB, A Alberteris Rodríguez. Ozonoterapia rectal en pacientes con osteoartritis. Revista Cubana de Medicina [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 2]; Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232020000100004
21. Hernández A, Papadacos PJ, Torres A, González DA, Vives M, Ferrando C, et al. Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19. Revista Espanola De Anestesiologia Y Reanimacion [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Jul 2];67(5):245. Available from: </pmc/articles/PMC7156242/>
22. Fernández Cuadros M, Albaladejo Florín M, Álava Rabasa S, Peña Lora D, Pérez Moro O, Fernández Cuadros M, et al. Ozono y COVID-19: bases fisiológicas y sus posibilidades terapéuticas según el estadio evolutivo de la infección por SARS-CoV-2. Revista de la Sociedad Española del Dolor [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 2];28(1):27–36. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462021000200027&lng=es&nrm=iso&tlng=es
23. WHANG ZHOU. THE CORONAVIRUS PREVENTION [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 2]. Available from: https://www.moreno-web.net/wordpress/wp-content/uploads/2020/03/Wang_Zhou_Nanshan_Zhong_Qiang_Wang_KeHu_ZaiqiZhang-Coronavirus_PreventionHandbook_101_Science-Based_Tips_That_Could_Save_Your_Life-Skyhorse.pdf
24. MINSA. Alerta epidemiológica ante el incremento de casos de COVID-19 en el Perú [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 2]. Available from:

<https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/1126518-alerta-epidemiologica-ante-el-incremento-de-casos-de-covid-19-en-el-peru-alerta-epidemiologica-n-12>

25. 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* [Internet]. 2009 Jul [cited 2022 Jul 2];29(4):646–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19260079/>

26. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jul 2];37(4):93–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16624639/>

27. Travagli V, Zanardi I, Silvietti A, Bocci V. A physicochemical investigation on the effects of ozone on blood. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2022 Jul 2];41(5):504–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17675149/>

28. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology* - 10th Edition. 20AD [cited 2022 Jul 2];600. Available from: <https://www.elsevier.com/books/cellular-and-molecular-immunology/abbas/978-0-323-75748-5>

29. José Luis Calunga F, Yuleidys Paz A, Silvia Menéndez C, Martínez A, Hernández A. La ozonoterapia en pacientes con enfisema pulmonar. *Revista médica de Chile* [Internet]. 2011 Apr [cited 2022 Jul 2];139(4):439–47. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000400004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivo	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>EFICACIA DE LA OZONOTERAPIA EN TRATAMIENTO COADYUVANTE EN PACIENTES CON INFECCIÓN MODERADA/ GRAVE POR COVID-19 HOSPITAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2020-2021</p>	<p>¿La aplicación de la ozonoterapia en insuflación rectal es segura y eficaz para mejorar la evolución clínica, de los pacientes con infección moderada y severa por el virus COVID 19 en los pacientes del Hospital Alberto Sabogal Sologuren durante los meses de mayo a julio del año 2020?</p>	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar la eficacia de la ozonoterapia en tratamiento coadyuvante en pacientes con infección Moderada/grave por covid-19 en Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2020-2021.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>Precisar la eficacia clínica de ozonoterapia por insuflación rectal en la neumonía por COVID-19 moderada.</p> <p>Establecer la eficacia clínica de la ozonoterapia por insuflación rectal en la neumonía por COVID-19 severa.</p> <p>Delimitar la seguridad de la ozonoterapia por insuflación rectal en la neumonía por COVID-19 moderada.</p> <p>Determinar la seguridad de la ozonoterapia por insuflación rectal en la neumonía por COVID-19 severa.</p> <p>Delimitar los días de hospitalización en pacientes COVID-19 tratados con ozonoterapia por insuflación rectal.</p>	<p>Según la intervención del investigador: Experimental Según el alcance: Ensayo clínico abierto Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Longitudinal Según el momento de la recolección de datos: Prospectivo</p>	<p>Población universal Pacientes hospitalizados por COVID 19</p> <p>Población de estudio Pacientes hospitalizados por COVID 19 mayor de 18 años de grado moderado y severo en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren</p> <p>Tamaño de la muestra Tamaño de la población universo: 24 Error máximo aceptable: 5% Nivel destacado de confianza: 95%</p>	<p>Ficha de datos</p>

2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente con ozonoterapia rectal N.º

Fecha:

VARIABLES DE ESTUDIO		
SEVERIDAD DE COVID	MODERADA () SEVERA ()	
SEGURIDAD: SIN EFECTOS ADVERSOS	SÍ ()	NO ()
EFICACIA: EVOLUCIÓN FAVORABLE	SÍ ()	NO ()
ESTANCIA HOSPITALARIA		DÍAS