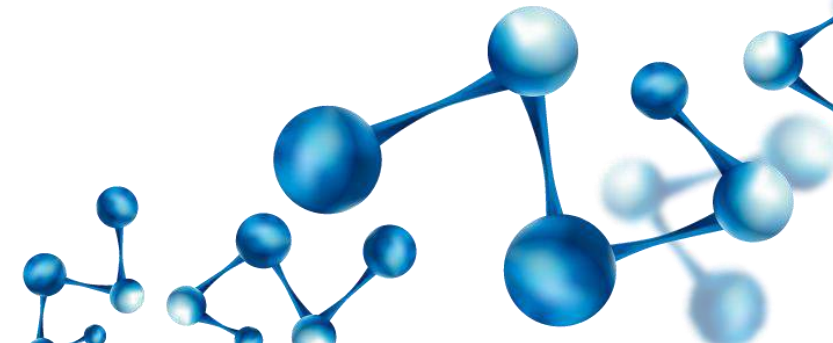




Ozonoterapia para COVID19

JORGE HUMBERTO MEJÍA ALFARO MD UN
EPIDEMIÓLOGO U DE A.
GRUPO DE OZONOTERAPIA MEDELLÍN
EN COLABORACIÓN CON GRUPO OZONO
NACIONAL-CONSTRUCCIÓN COLECTIVA-





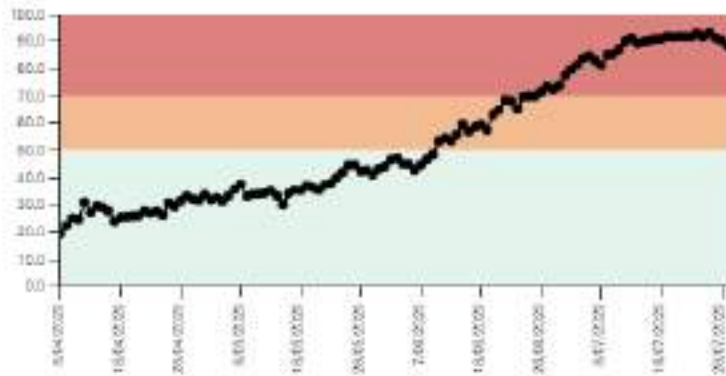
Situación actual en Bogotá/Medellín.

Propósito colectivo de “despresurizar” las UCI



Los datos del 30 de Julio de 2020 se calculan con un porcentaje de reporte de 100% correspondiente a 60 IPS priorizadas.

Porcentaje de ocupación UCI



Fuente:

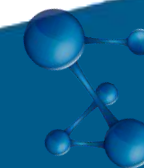
Camas ocupadas y camas asignadas: Red privada: Información reportada por 56 IPS (que concentran el 86.2% de UCI habilitadas en Bogotá).

Camas ocupadas y camas asignadas: Red pública: 11 prestadores los cuales cuentan con servicio de UCI habilitado.

Gráfico 4. Comparativo de mortalidad por COVID-19. Departamento de Antioquia (Mxv 16 Vs Julio 30 de 2020)

Departamento	Habs Total	Muertes al día 71	TMG Covid 19 al día 71	Incremento % del riesgo de morir en Población general en semana 10 a 16 de mayo	Reporte N°: 09-07-2020
Antioquia	6.782.584	6	0,88	0,00	1.842 TOTAL CASOS ASIGNADOS 30.685 MUJERES 13.575 HOMBRER 17.112 TOTAL CASOS ACTIVOS 11.505 EMERGENCIAS 478 HOSPITAL 10.700 PODERES REGIONALES ANTIOQUIA 135.451
Atlántico	2.771.139	45	16,24	18,42	
Bogotá	7.834.167	167	21,32	21,01	
Bolívar	2.213.061	68	30,73	54,55	
Boyacá	1.251.675	3	2,40	0,00	

Fuente: datos oficiales INS, y <https://www.dssa.gov.co/index.php/situacion-actual-coronavirus-en-antioquia>



Ozonoterapia
para **COVID19**



Días críticos en algunos países seleccionados

Nuevas muertes diarias en los Estados Unidos



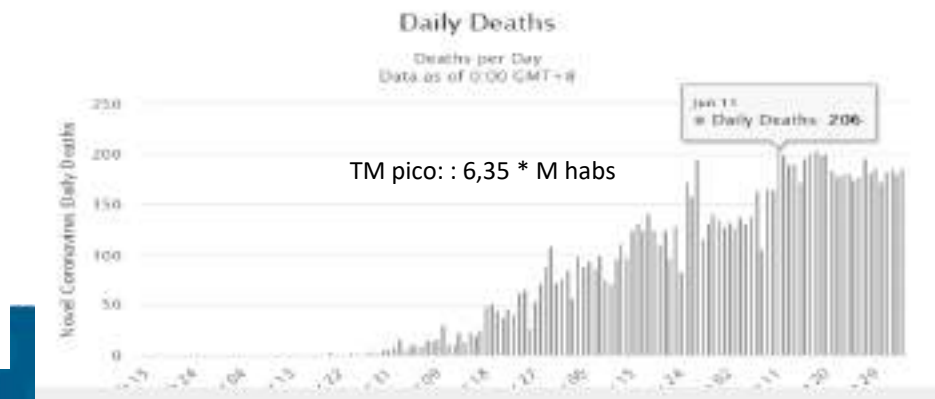
Nuevas muertes diarias en Chile



Nuevas muertes diarias en México



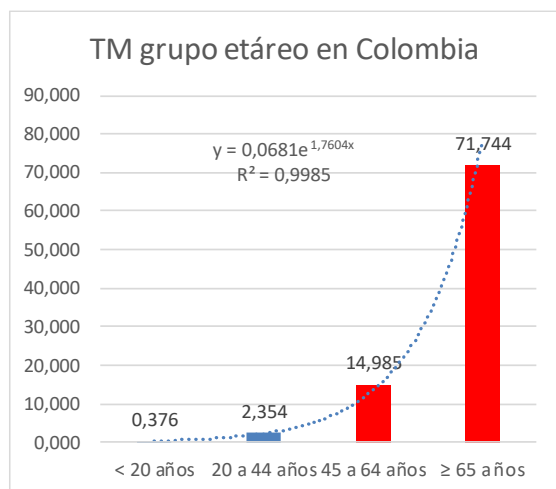
Nuevas muertes diarias en Perú



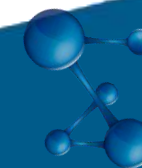
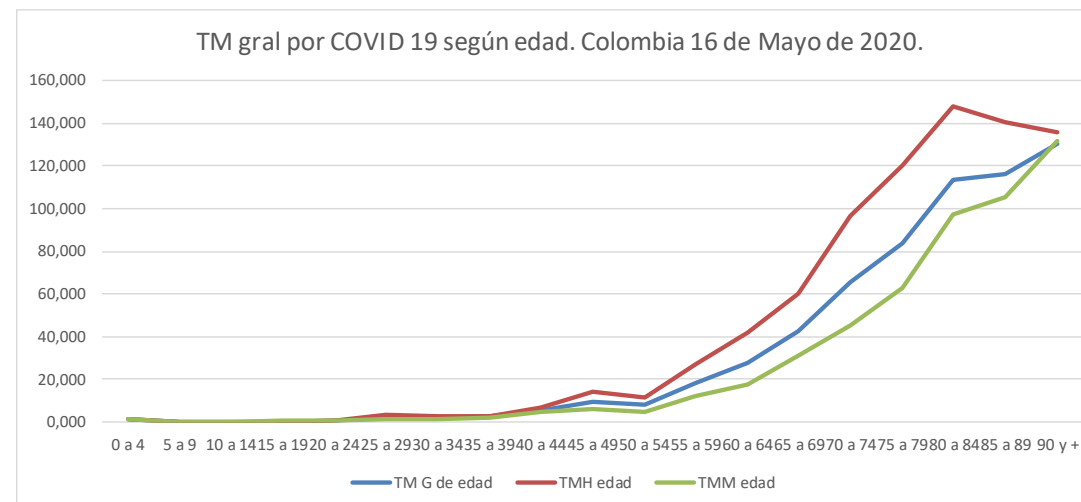


En día 100 post caso índice (16 de mayo)

Mortalidad asociada a la edad



Heterogénea según sexo



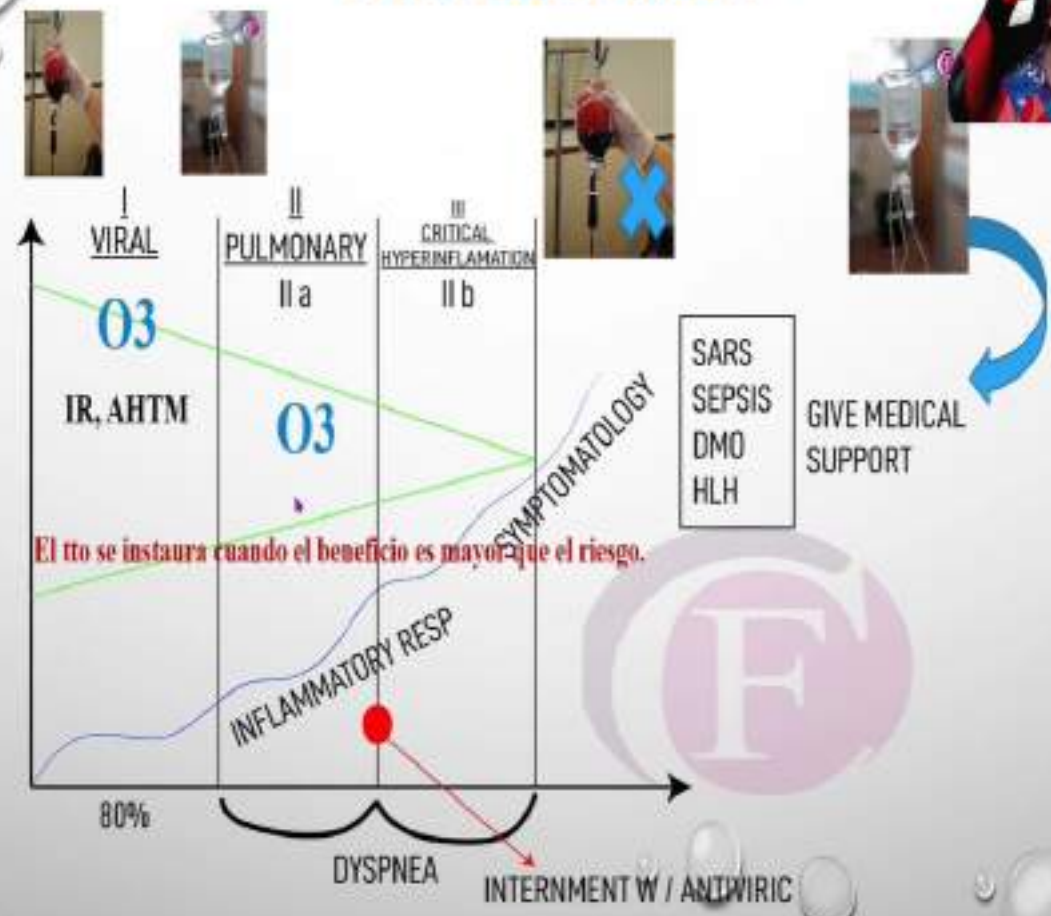
Ozonoterapia
para COVID19



Constructo teórico

Senescencia inmunológica y estados inflamatorios crónicos en > 45 años

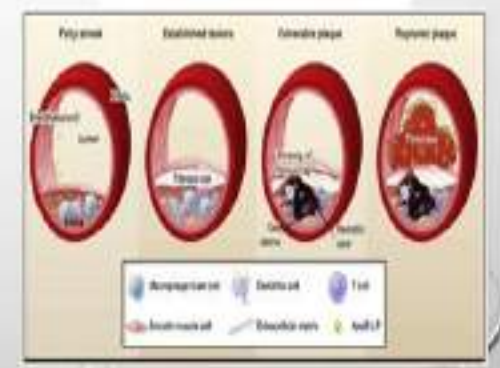
FASES DEL COVID-19



MECANISMOS DE ACCIÓN DEL OZONO EN EL COVID

POTENCIALMENTE LA OZONOTERAPIA PUEDE MEJORAR LOS SÍNTOMAS DE COVID-19 ACTUANDO COMO:

1. INDUCTOR DE UNA ADAPTACIÓN AL ESTRÉS OXIDATIVO.
2. COMO MODULADOR DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS.
3. MEJORANDO LA OXIGENACIÓN DE LOS TEJIDOS.
4. COMO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO.



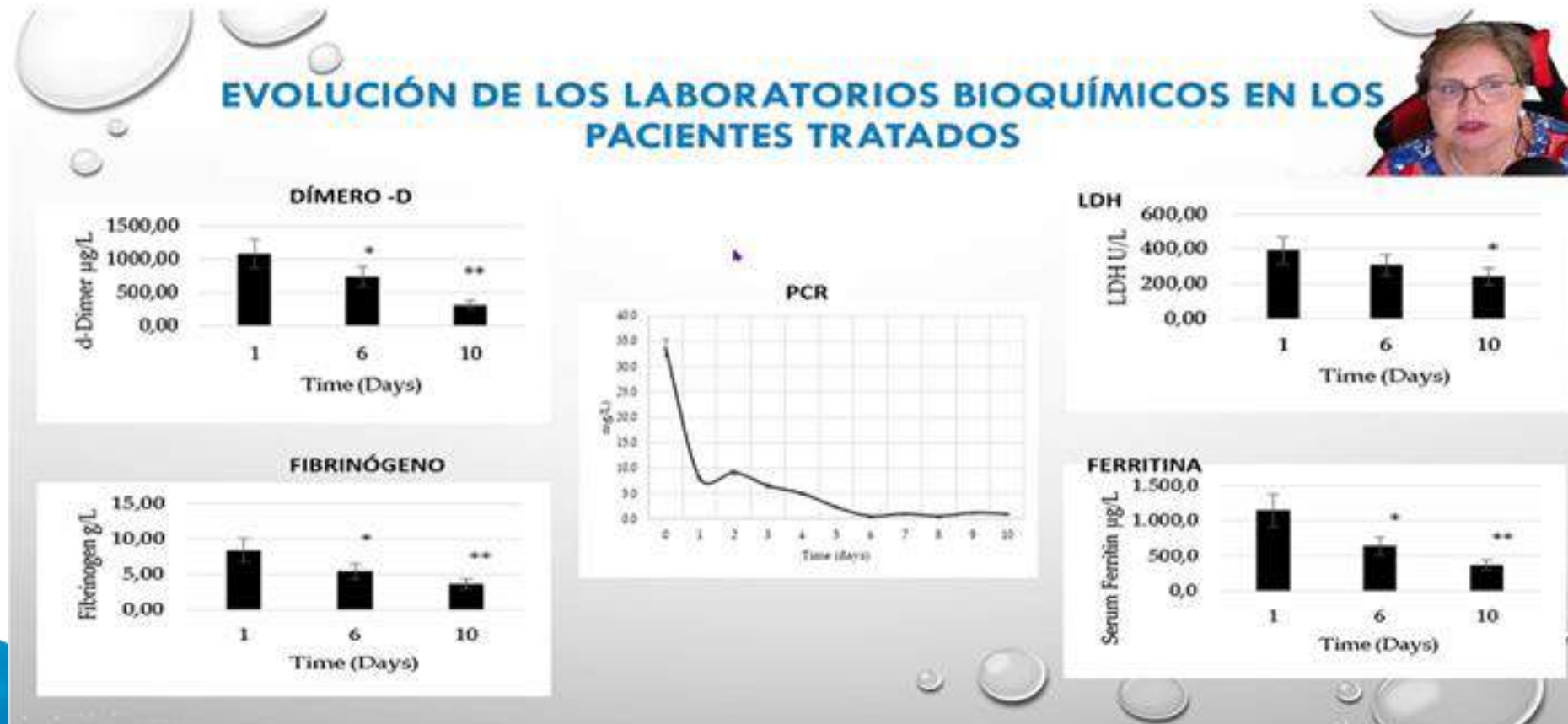
Martinez-Sanchez, G.; Schwartz, A.; Di-Domenico, V. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. Antioxidants (Basel) 2020, 9, doi:10.3390/antiox9050088.



Constructo teórico

Modula el equilibrio NfkB Vs Nrf2

La experiencia de España





Constructo teórico

Modula el estrés oxidativo vía H₂O₂ (eustress)

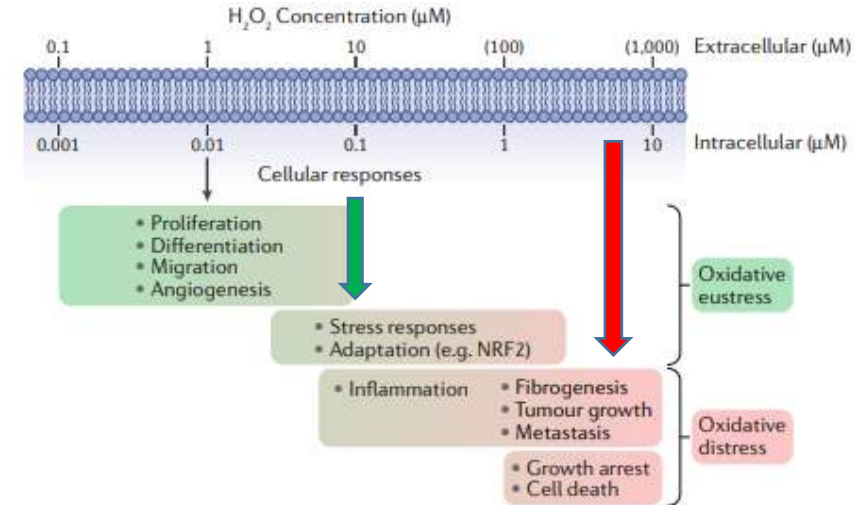
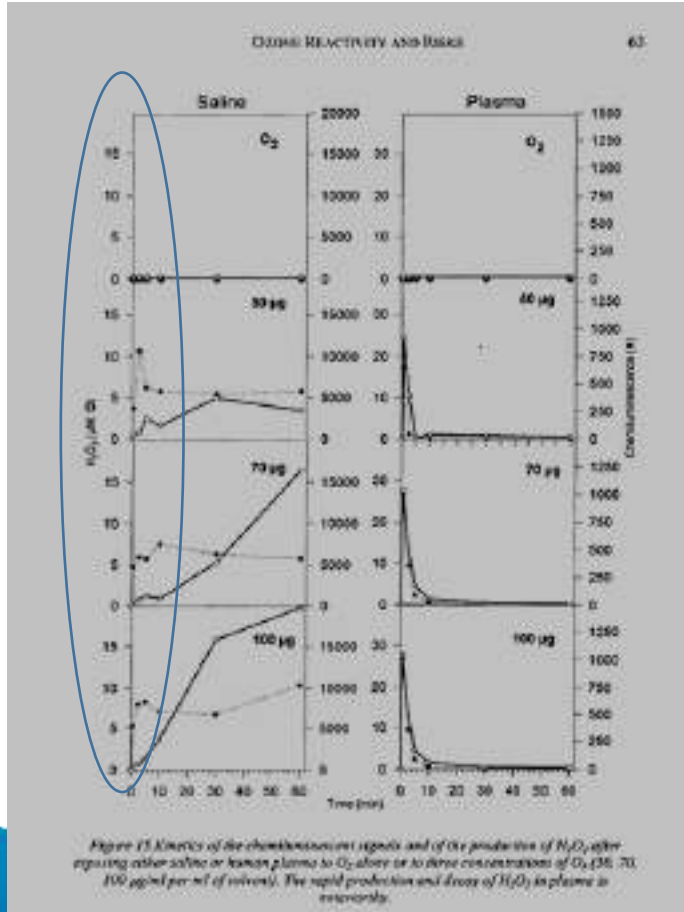


Fig. 1 | **Estimated ranges of H₂O₂ concentration with regard to cellular responses: oxidative eustress and oxidative distress.** The physiological intracellular range spans up to approximately 100 nM. Stress responses and adaptation occur at higher concentrations. Even higher exposure leads to inflammatory response, growth arrest and cell death by various mechanisms. Green and red colouring denotes predominantly beneficial (eustress) or deleterious responses (distress), respectively. An estimated 100-fold concentration gradient from extracellular to intracellular is given for rough orientation; it would be 500-fold if one considers 5 µM H₂O₂ concentration in blood plasma⁶⁶. Experimental high extracellular H₂O₂ exposure is given in parentheses. The gradient will vary with the cell type, location inside the cells and activity of enzymatic sinks (see the main text). For further detailed coverage, see REF.²². Adapted from REF.²¹, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Constructo teórico

Modula el estrés oxidativo vía H₂O₂

REVIEWS

Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents

Helmut Sies^{1,2,3*} and Dean P. Jones^{2,4}

Abstract | Reactive oxygen species (ROS) is an umbrella term for an array of derivatives of molecular oxygen that occur as a normal attribute of aerobic life. Elevated formation of the different ROS leads to molecular damage, denoted as 'oxidative distress'. Here we focus on ROS at physiological levels and their central role in redox signalling via different post-translational modifications, denoted as 'oxidative stress'. Two species, hydrogen peroxide (H₂O₂) and the superoxide anion radical (O₂⁻), are key redox signalling agents generated under the control of growth factors and cytokines by more than 40 enzymes, prominently including NADPH oxidases and the mitochondrial electron transport chain. At the low physiological levels in the nanomolar range, H₂O₂ is the major agent signalling through specific protein targets, which engage in metabolic regulation and stress responses to support cellular adaptation to a changing environment and stress. In addition, several other reactive species are involved in redox signalling, for instance nitric oxide, hydrogen sulfide and oxidized lipids. Recent methodological advances permit the assessment of molecular interactions of specific ROS molecules with specific targets in redox signalling pathways. Accordingly, major advances have occurred in understanding the role of these oxidants in physiology and disease, including the nervous, cardiovascular and immune systems, skeletal muscle and metabolic regulation as well as ageing and cancer. In the past, unspecific elimination of ROS by use of low molecular mass antioxidant compounds was not successful in counteracting disease initiation and progression in clinical trials. However, controlling specific ROS-mediated signalling pathways by selective targeting offers a perspective for a future of more refined redox medicine. This includes enzymatic defence systems such as those controlled by the stress-response transcription factors NRF2 and nuclear factor-κB, the role of trace elements such as selenium, the use of redox drugs and the modulation of environmental factors collectively known as the exposome (for example, nutrition, lifestyle and irradiation).

In biology and medicine, several types of reactive species have attracted interest. They are named according to the nature of the reactive atom, that is, oxygen, nitrogen or sulfur; reactive oxygen species (ROS), reactive nitrogen species and reactive sulfur species. ROS encompass a group of molecules derived from molecular oxygen, which are formed by reduction-oxidation (redox) reactions or by electronic excitation (O₂⁻). The chemical reactivity of the various ROS molecules is vastly different, spanning up to 11 orders of magnitude in their respective second-order rate constants with specific targets¹. Obviously, 'ROS' is a term, not a molecule, and speaking of ROS therefore is not chemically precise. However, because of difficulties in discerning between individual ROS compounds, common practice

in redox biology has been, up to now, to use 'ROS' as an umbrella term. Importantly, methodological advances in the study of specific ROS molecules by chemical detection and by non-invasive imaging techniques permit better characterization of the individual species, thereby resulting in the recommendation to restrict the use of the term². A wealth of information has been accumulated on the chemistry of the different ROS molecules, and we can now better appreciate their biological significance. Specifically, it is now clear that ROS are fundamentally important for physiology as functional signalling entities.

Hydrogen peroxide (H₂O₂) is recognized as the major ROS in redox regulation of biological activities^{3,4}. Like calcium (Ca²⁺)^{5,6}, H₂O₂ is a versatile

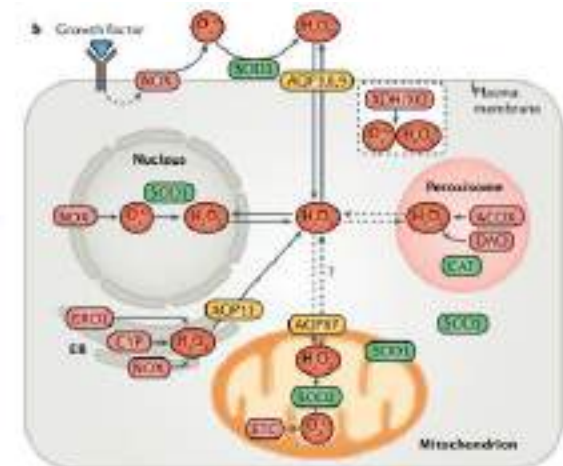


Fig. 2 | Key modulators and targets of H₂O₂. a) Shown are H₂O₂ sources (red), redox-sensitive targets and hubs (blue), aquaporin (AQP)/peroxiporin (yellow) and sinks (green). H₂O₂ sources can include oxidases (TABLE 1) and exposome (environmental) sources in addition to NADPH oxidases (NOX) and mitochondria. Redox-sensitive targets serve as hubs to support biological functions (see FIG. 1). Sinks can include redox relay (electron transfer) reactions in transfer of signalling oxidant. Superoxide dismutases (SODs; not shown) also serve as both source for H₂O₂ and a sink for the superoxide anion radical (O₂⁻)¹. b) The major reactive oxygen species, O₂⁻ and H₂O₂, and their subcellular sites of generation. For a list of individual enzymes, see TABLE 1. Key redox systems generating O₂⁻ and H₂O₂ at various subcellular sites are provided in the text. Diffusion across membranes is limited, and so O₂⁻ and H₂O₂ exist at different concentrations in different

subcellular compartments. Xanthine dehydrogenase/oxidase (XDH) is a liver enzyme that is also found in blood and can have xanthine oxidase (XO) activity, producing both H₂O₂ and O₂⁻. The substrates hypoxanthine and xanthine are produced from ATP breakdown during ischaemia, with resulting increases in O₂⁻ and H₂O₂ levels following reperfusion of the heart and other organs. ACOX, acyl-CoA oxidase; AMPK, AMP-activated protein kinase; CAT, catalase; CYP, cytochrome P450-dependent microoxygenases; DAO, D-amino acid oxidase; DUOX, dual oxidase; ER, endoplasmic reticulum; ERO1, endoplasmic reticulum oxidoreductin 1; ETC, electron transport chain; FOXO, forkhead box protein O; GAPDH, glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase; HIF, hypoxia-inducible factor; NOX1, nuclear factor erythroid 2-related factor 2; NF-κB, nuclear factor-κB; UCP, uncoupling protein.

¹Section for Biochemistry and Molecular Biology, Aarhus School of Business, Aarhus, Denmark; ²Section for Environmental Medicine, Aarhus School of Business, Aarhus, Denmark; ³Section for Environmental Medicine, Aarhus School of Business, Aarhus, Denmark; ⁴Department of Molecular Biology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; ⁵Department of Molecular Biology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; ⁶Department of Molecular Biology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark



Constructo teórico

Modula el estrés oxidativo vía H₂O₂

REVIEWS

Table 1. H₂O₂-generating and O₂⁻-generating human enzymes

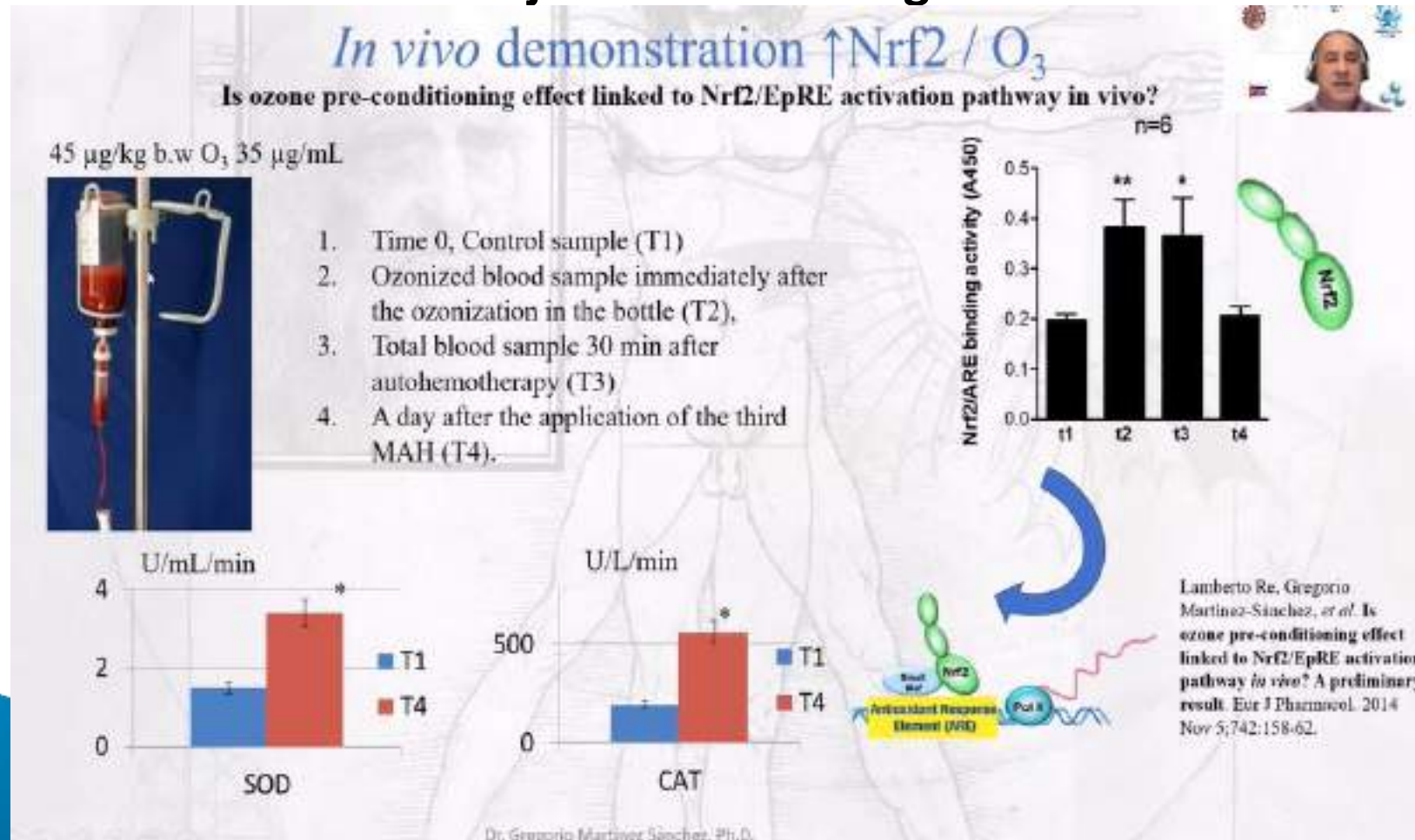
Name	Protein abbreviation	Location	Product
Adipic acid oxidase	APO	C	H ₂ O ₂
Adipic acid oxidase (long chain)	APO1	R	H ₂ O ₂
Adipic acid oxidase (short chain)	APO2	R	H ₂ O ₂
Adipic acid oxidase (medium chain)	APO3	Pc	H ₂ O ₂
Adipic acid oxidase (long chain)	APO4	E	H ₂ O ₂
Adipic acid oxidase (short chain)	APO5	Pc	H ₂ O ₂
Adipic acid oxidase (medium chain)	APO6	S	H ₂ O ₂
Cytochrome P450 2C9	CYP2C9	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 2C19	CYP2C19	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 2D6	CYP2D6	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A4	CYP3A4	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A5	CYP3A5	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A7	CYP3A7	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A9	CYP3A9	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A11	CYP3A11	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A12	CYP3A12	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A13	CYP3A13	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A14	CYP3A14	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A15	CYP3A15	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A16	CYP3A16	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A17	CYP3A17	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A18	CYP3A18	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A19	CYP3A19	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A20	CYP3A20	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A21	CYP3A21	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A22	CYP3A22	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A23	CYP3A23	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A24	CYP3A24	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A25	CYP3A25	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A26	CYP3A26	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A27	CYP3A27	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A28	CYP3A28	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A29	CYP3A29	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A30	CYP3A30	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A31	CYP3A31	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A32	CYP3A32	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A33	CYP3A33	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A34	CYP3A34	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A35	CYP3A35	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A36	CYP3A36	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A37	CYP3A37	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A38	CYP3A38	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A39	CYP3A39	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A40	CYP3A40	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A41	CYP3A41	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A42	CYP3A42	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A43	CYP3A43	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A44	CYP3A44	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A45	CYP3A45	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A46	CYP3A46	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A47	CYP3A47	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A48	CYP3A48	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A49	CYP3A49	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A50	CYP3A50	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A51	CYP3A51	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A52	CYP3A52	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A53	CYP3A53	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A54	CYP3A54	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A55	CYP3A55	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A56	CYP3A56	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A57	CYP3A57	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A58	CYP3A58	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A59	CYP3A59	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A60	CYP3A60	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A61	CYP3A61	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A62	CYP3A62	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A63	CYP3A63	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A64	CYP3A64	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A65	CYP3A65	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A66	CYP3A66	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A67	CYP3A67	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A68	CYP3A68	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A69	CYP3A69	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A70	CYP3A70	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A71	CYP3A71	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A72	CYP3A72	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A73	CYP3A73	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A74	CYP3A74	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A75	CYP3A75	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A76	CYP3A76	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A77	CYP3A77	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A78	CYP3A78	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A79	CYP3A79	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A80	CYP3A80	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A81	CYP3A81	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A82	CYP3A82	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A83	CYP3A83	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A84	CYP3A84	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A85	CYP3A85	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A86	CYP3A86	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A87	CYP3A87	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A88	CYP3A88	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A89	CYP3A89	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A90	CYP3A90	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A91	CYP3A91	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A92	CYP3A92	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A93	CYP3A93	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A94	CYP3A94	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A95	CYP3A95	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A96	CYP3A96	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A97	CYP3A97	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A98	CYP3A98	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A99	CYP3A99	R	O ₂ , H ₂ O ₂
Cytochrome P450 3A100	CYP3A100	R	O ₂ , H ₂ O ₂



Construccto teórico

Modula el equilibrio NfkB Vs Nrf2

Objetivo farmacológico.





Constructo teórico

Modula el equilibrio Nfkb Vs Nrf2

- Objetivo farmacológico.

Se incrementa de manera sustantiva la acción de enzimas reconocidamente con alto poder antioxidante, como era de esperar a partir del aumento de los niveles de Nrf2

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejphar

Full length article

Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway *in vivo*? A preliminary result

Lamberto Re^{a,*}, Gregorio Martínez-Sánchez^b, Marica Bordicchia^c, Giuseppe Malcangi^d, Antonella Pocognoli^e, Miguel Angel Morales-Segura^f, John Rothchild^g, Armando Rojas^h

^a Clinical Pharmacology & Toxicology Department, ANTONIO SAGI, Via Feltrina 22, 40021 Cesena, Ancona, Italy
^b Medical Center Biotech Research - San Diego 8 Center, Via Montecitorio 10, 00187 Roma, Ancona, Italy
^c Department of Internal Medicine, University of Ancona, Polyclinic delle Marche 60131 Ancona, Italy
^d Department of Pharmacology Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago de Chile, Chile
^e Hospital Dentar Clinic, 475 Merced Street, Suite 315, Durango, CO 81001, USA
^f Biomedical Research Laboratories, Medicine Faculty, Catholic University of Chile, Chile

ARTICLE INFO

Article history:
Received 20 June 2014
Received in revised form 17 August 2014
Accepted 18 August 2014

Keywords:
Ozone
Ozone therapy
Nrf2
Nuclear factor erythroid 2
Autoregulation
EpRE
Electrophile responsive element

ABSTRACT

The present preliminary study has been focused on verifying whether ozone preconditioning may be linked to Nrf2/EpRE (nuclear factor erythroid 2/electrophile-responsive element) activation pathway *in vivo*. Healthy volunteers received a total of three Major Auto-Hemotherapy (MAH) treatments, with treatments administered every second day. The amount of blood used in each MAH treatment was standardized to the value obtained multiplying the subject's body weight by 1.3 in order to ensure the same ozone concentrations for each subject. A parallel group ($n=20$) age and gender matched was used as reference for the experimental variables related to the oxidative stress parameters. Levels of Nrf2 and oxidative stress index were monitored throughout the study. Levels of Nrf2 ($P<0.05$) in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were found to increase immediately after ozone exposure (35 $\mu\text{g}/\text{ml}$, prior to reinfusion). This effect was still detected ($P<0.05$) in total circulating PBMC when measured 30 min following reinfusion. After a series of 3 MAH, Nrf2 returned back to the basal level. At the end of the experiment the activities of superoxide dismutase and catalase were increased ($P<0.05$). These data demonstrate for the first time *in vivo* the activation of the Nrf2 pathway by a low dose of ozone and the presence of the feedback mechanism that induces the synthesis of proteins which effectively lower Nrf2 survival.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

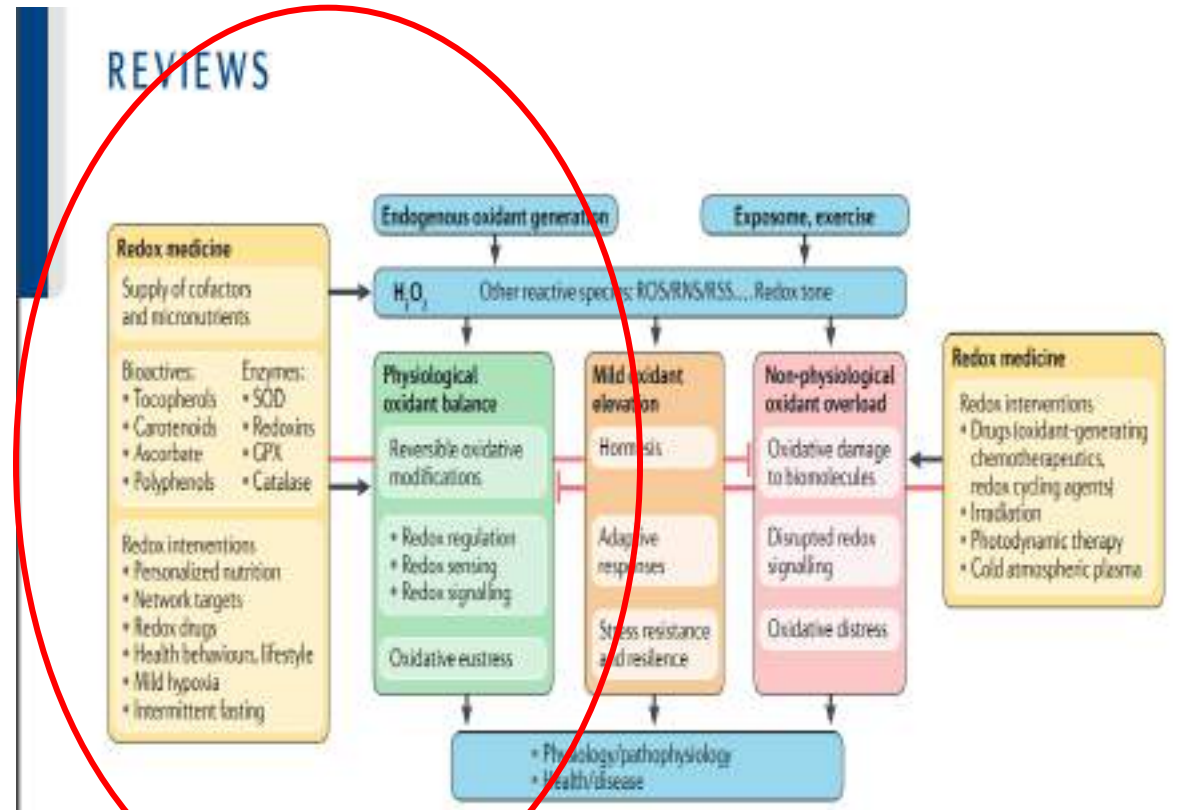


Construeto teórico

La ruta bioquímica

- Objetivo farmacológico.

La ozonoterapia a las dosis propuestas, logra estimular entre otras enzimas antioxidantes la SOD, enzima involucrada en el estímulo controlado de H_2O_2 , quien a su vez modula la producción de factores de transcripción $NF\kappa\beta$ y $NFr2$, estos a su vez son moduladores genómicos encargados de estimular la producción en cascada de el grupo completo de enzimas antioxidantes que se encargarán de controlar estadios clínicos que cursan con alto estrés oxidativo –es decir las tormenta inflamatoria por COVID 19 en un contexto de comorbilidades y senescencia inmunológica-





“Ensayo clínico para evaluar la eficacia de la ozonoterapia en el tratamiento de la infección por coronavirus Sars-Cov2 (Covid 19) en pacientes de la ciudad de Medellín, 2020 (ECEOPTC19)”

Pregunta de investigación:

¿La Ozonoterapia es una opción terapéutica efectiva para el tratamiento de la infección por Sars-Cov-2 (Covid 19)?

Objetivo:

Evaluar la eficacia terapéutica de la ozonoterapia (auto-hemoterapia mayor) en pacientes hospitalizados en fases II de SARS Cov 2 (COVID 19) -gráfico -, mediante el seguimiento de algunos signos y síntomas cuantificables (saturación de O2 y dificultad respiratoria), la observancia de factores pronósticos de interés en la evolución de la enfermedad; tiempos de estancia hospitalaria y el desenlace resolutorio de la infección.

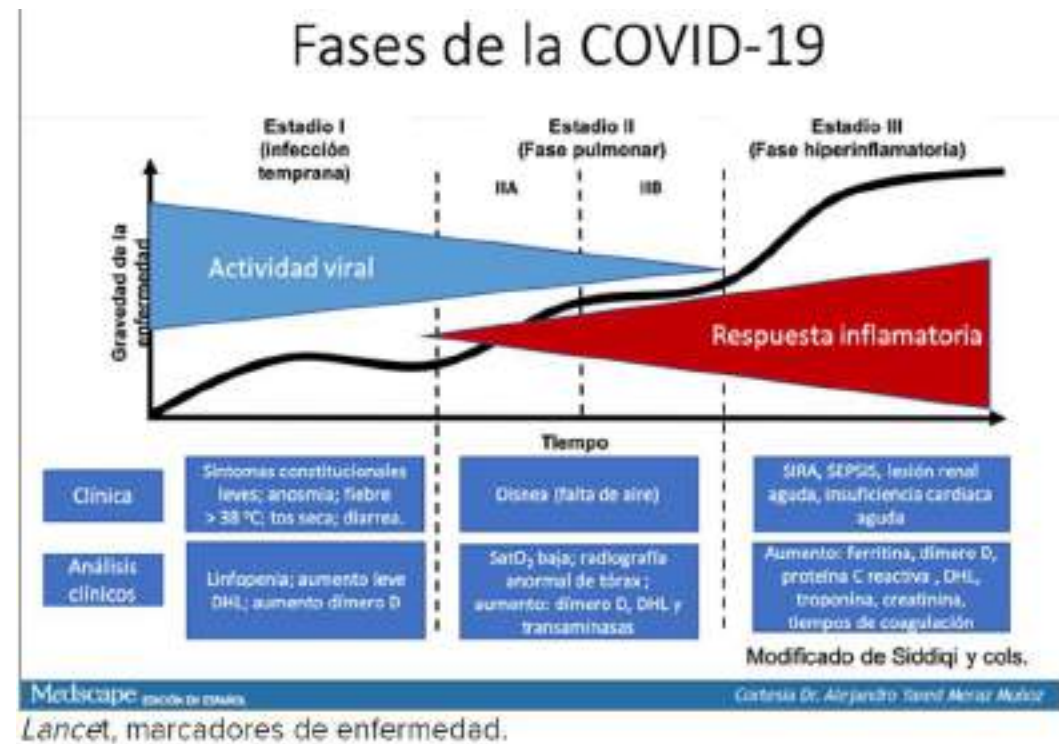
Cuantificar la variación de los requerimientos mínimos de UCI a consecuencia de la utilización de ozonoterapia, para contribuir a despresurizar la necesidad de este servicio.

Escala de TAUSSIG .

Se escogen de conformidad a las fases de la enfermedad los siguientes:

saturación de O2, DHL, PCR, dímero D, ferritinas transaminasas

Recuperación, traslado a UCI, o muerte.





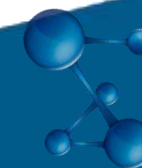
Población objetivo: Pacientes infectados SARS CoV 2, mayores de 45 años y hospitalizados en fase II.

Unidad experimental: Pacientes sujetos de intervención (igual en este caso a la unidad muestral).

Mediciones:

1. Desenlace resolutive: Se entiende como el desenlace final de cada sujeto observado, certificado por grupo médico tratante, así:
 - a. Muerte o traslado a UCI.
 - b. Mejoría –orden de salida del centro asistencial-.
2. Tiempo de estancia hospitalaria: Se entiende como el tiempo transcurrido (medido en horas) entre el ingreso al centro asistencial y el desenlace resolutive (empeoramiento –muerte o traslado a UCI-, o la orden de salida firmada por el médico tratante).
3. Proteína C reactiva (mg/dL): Trazador inespecífico de inflamación, también usado como factor pronóstico de enfermedad grave, remisión a UCI y mortalidad en COVID-19. Se deberá medir diariamente en ambos grupos de pacientes.
4. Lactato deshidrogenasa (UI/L): Bio-marcador pronóstico de gravedad de neumonía. también usado como factor pronóstico de enfermedad grave, remisión a UCI y mortalidad en COVID-19. Se deberá medir diariamente en ambos grupos de pacientes.
5. Saturación de oxígeno (%). Medida en porcentaje. Señala la saturación de hemoglobina arterial. Se medirá diariamente en ambos grupos de pacientes.

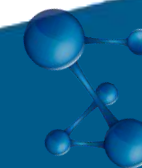
Factores clínicos pronósticos de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID-19. Universidad de Antioquia. Abril de 2020. P 6.





Fuentes de variación

1. Tratamientos.
 - a. Nivel 0: Sin autohemoterapia mayor.
 - b. Nivel 1: Con autohemoterapia mayor
2. Control de la variación del NO tratamiento
 - a. Covariables:
 - i. Edad. Variable continua medida en años cumplidos.
 - b. Factores de bloque:
 - i. Sexo al nacer
 1. Nivel 0: Femenino.
 2. Nivel 1: Masculino
 - ii. Comorbilidades:
 1. Nivel 0: Sin comorbilidad.
 2. Nivel 1. Comorbilidad leve/moderada: Que no compromete el estado vital prevo al ingreso.
 3. Nivel 2: Comorbilidad grave.





Aleatorización:

Se hará un MAS (muestreo aleatorio simple) sin reemplazo, para seleccionar a la mitad de los pacientes en el grupo de tratamiento, con un tamaño de muestra definido (47 por cada grupo) –alternativamente por disponibilidad. (propuesta alternativa 30 pacientes por grupo).

Hipótesis nula:

- a. No hay diferencia entre los tiempos de estancia para cada uno de los grupos.
- b. No hay diferencia en las probabilidades de mejora de los pacientes en cada uno de los grupos.
- c. No hay diferencia en los trazadores de inflamación y gravedad seleccionados.

Hipótesis alternativa:

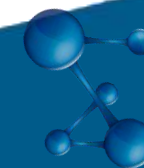
- a. Existe diferencia entre los tiempos de estancia para cada uno de los grupos.
- b. Existe diferencia en las probabilidades de mejora de los pacientes en cada uno de los grupos.
- c. Existe diferencia en los trazadores de inflamación y gravedad seleccionados.





Análisis de datos:

- a. Las mediciones y resultados de PCR, LDH y saturación de oxígeno, serán tratadas descriptivamente. Análisis bivariados donde sea pertinente
- b. Con el fin de testear estadísticamente las hipótesis, se propone estimar un análisis de supervivencia multivariado (modelo de riesgos competitivos), pues se presume alta probabilidad de censura derecha, es decir no se termina de observar el evento resolutivo por diversas razones. (finalización del estudio, abandono del paciente antes de completar la terapia).





Una intervención por seleccionar

Autohemoterapia mayor



Solución salina ozonizada





Una intervención por seleccionar

Autohemoterapia mayor

- Concentración: 25-30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ con un volumen total de 100-200 ml de Ozono y un mismo volumen de Ozono de acuerdo al peso del paciente.
- Cálculo: 2,5 ml de sangre/kg de peso, máximo hasta 200ml. El volumen de sangre es igual al volumen de Ozono empleado (relación 1:1).
- Acceso venoso periférico preferiblemente, también puede hacerse vía central.
- Dosis inicial: 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de Ozono por mL de sangre, Incrementar después de la quinta sesión a 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Solución salina ozonizada

- Consiste en la aplicación de 200 ml de solución salina fisiológica (0.9 % NaCl), previamente saturada –durante 15 minutos- con una mezcla de oxígeno medicinal y ozono a bajas concentraciones, 3 o 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, y posteriormente su aplicación IV al paciente, conservando el burbujeo hasta que falten 50 mL de infusión, momento en el cual se suspenderá el burbujeo para elimina cualquier posibilidad de insuflar gas en el torrente sanguíneo. Debe aclararse que el gas de O_2/O_3 no disuelto en la mezcla es eliminado mediante conexión cerrada al destructor de ozono con que cuenta el equipo con registro INVIMA. Se inicia aplicando 60 μg de ozono por sesión y luego si el paciente mejora de conformidad a parámetros clínicos y de laboratorio, aumentar en la 5ta sesión 100 μg de ozono. El tiempo de saturación previo a la aplicación es de 15 minutos, y el goteo de infusión IV se calcula de 130 gotas/min. (aproximadamente 30 minutos)



Recursos:

2 Auxiliares de enfermería con experiencia procedimental en AHTM

2 Médicos presenciales en las instalaciones del centro asistencial.

1 Médico coordinador con experiencia en ozonoterapia

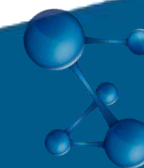
2 Médicos epidemiología (diseño metodológico, control de sesgos, análisis de datos)

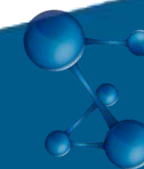
1 Médico supervisor con experiencia en ozonoterapia;: Auditaje del proceso.

10 Médicos de apoyo con experiencia en ozonoterapia. Apoyo a médicos asistenciales.

1 Matemático – estadístico: Análisis de datos. Modelos de supervivencia multivariados

AVAL: Grupo de ozonoterapia Medellín, Asociación Colombiana de Ozonoterapia





Ozonoterapia
para C^oVID19