

**UNIVERSIDAD PERUANA LOS ANDES**

**ESCUELA DE POSGRADO**

**DOCTORADO EN MEDICINA**



**TESIS**

**Eficacia de ozonoterapia en el tratamiento de pacientes  
con Covid-19 en un hospital regional**

**Para Optar** : El Grado Académico de Doctor en  
Medicina

**Autor** : Mtro. Mario Alejandro Lazares Pérez

**Asesor** : Dr. Aníbal Valentín Díaz Lazo

**Línea de  
investigación** : Salud y Gestión de la Salud

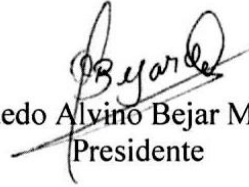
**Institucional**

**Fecha de inicio /  
término** : 13.06.2020 a 13.08.2020

**Huancayo – Perú**

**2022**

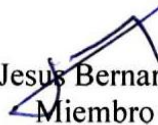
## MIEMBROS DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN



Dr. Aguedo Alvino Bejar Mormontoy  
Presidente



Dr. Santiago Angel Cortez Orellana  
Miembro



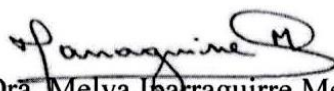
Dr. Roberto Jesus Bernardo Cangahuala  
Miembro



Dr. Jorge Alberto Nuñez Paredes  
Miembro



Dr. Milton Antonio Tello Cruz  
.....  
Dr. Milton A. Tello Cruz  
CIRUGIA GENERAL Y LAPAROSCOPICA  
CMP 18197 - RNE. 12507



Dra. Melva Iparraguirre Meza  
Secretaria Académica

**ASESOR**

**DR. ANÍBAL VALENTÍN DÍAZ LAZO**

## **DEDICATORIA**

A mis padres Alejandro y Albina por creer en mí, a mi esposa Ana por ser el motivo de superación.

## **AGRADECIMIENTO**

Al Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión con lo cual pudo ser posible la ejecución del presente estudio.

Agradecer de manera muy especial al Doctor Aníbal Valentín Díaz Lazo por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección, su apoyo, confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas los cuales han sido un aporte invaluable. Muchas gracias doctor y amigo

Al Doctor Edgar Cahuaya Choque y su esposa Selmy Quispe Condezo por su gran apoyo, coordinación y constancia sin ellos no se hubiera podido realizar la parte aplicativa de este trabajo de investigación.

## CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
CARÁTULA.....	i
MIEMBROS DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN .....	ii
ASESOR .....	iii
DEDICATORIA .....	iv
AGRADECIMIENTO .....	v
CONTENIDO .....	vi
CONTENIDO DE TABLAS .....	ix
RESUMEN.....	x
ABSTRACT.....	xi
ASTRATTO.....	xii
INTRODUCCIÓN .....	xiii

### CAPÍTULO I

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática.....	15
1.2 Delimitación del problema.....	17
1.3 Formulación del problema .....	17
1.3.1 Problema General.....	20
1.3.2 Problemas Específicos.....	20
1.4 Justificación .....	21
1.4.1 Social.....	21
1.4.2 Teórica.....	21

1.4.3 Metodológica.....	21
1.5 Objetivos .....	22
1.5.1 Objetivo General: .....	22
1.5.2 Objetivos Específicos:.....	22

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes .....	23
TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR COVID 19 .....	43
2.2 Bases Teóricas .....	48
MANIFESTACIONES DEL PACIENTE COVID 19: .....	51
2.3 Marco Conceptual .....	64

## CAPÍTULO III

### HIPÓTESIS

3.1 Hipótesis General.....	74
3.2 Hipótesis Específicas .....	74
3.3 VARIABLES .....	76

## CAPÍTULO IV

### METODOLOGÍA

4.1 Método de Investigación.....	77
4.2 Tipo de Investigación.....	77
4.3 Nivel de Investigación .....	77
4.4 Diseño de la Investigación .....	77
4.5 Población y Muestra .....	78
4.6 Técnicas e Instrumentos de recolección de datos .....	80

4.7 Técnicas de procesamiento y análisis de dato.....	80
4.8 Aspectos éticos de la Investigación .....	82

## CAPÍTULO V

### RESULTADOS

5.1 Descripción de los resultados.....	83
5.2 Contrastación de la Hipótesis.....	90
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	95
CONCLUSIONES .....	102
RECOMENDACIONES .....	103
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	104
ANEXOS .....	113
Anexo 1. Matriz de consistencia. Hospital Regional. Huancayo-Perú. 2020. ....	114
Anexo 2. Matriz de operacional de las variables. Hospital Regional. Huancayo-Perú. 2020.....	116
Anexo 3 Matriz de operacionalización del instrumento de investigación. Hospital Regional. Huancayo-Perú. 2020 .....	117
Anexo 4. Instrumento de recolección de datos .....	118
Anexo 5 Confiabilidad y validez del instrumento. Hospital Regional. ....	119
Anexo 6. Aspectos éticos de la investigación .....	120
Anexo 7. Data de procesamiento de datos. Hospital Regional. Huancayo- Perú. 2020. ....	124
Anexo 8. Consentimiento informado .....	134
Eficacia de ozonoterapia en el tratamiento de pacientes con COVID-19.....	134
Anexo 9. Fotos de la aplicación del instrumento. Hospital Regional. ....	135



## CONTENIDO DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
Tabla N° 1 Definición conceptual y operacional de las variables. Hospital Regional. Huancayo-Perú. 2020 .....	76
Tabla N° 2 Características descriptivas de las variables en pacientes con COVID-19. Hospital Regional. Huancayo-Perú. 2020 .....	83
Tabla N° 3. Tipo de comorbilidades y ozonoterapia. Hospital Regional Huancayo-Perú. 2020.....	86
Tabla N° 4 Tiempo de hospitalización y Ozonoterapia en pacientes con COVID-19. Hospital Regional. Huancayo-Perú. 2020.....	87
Tabla N° 5 Mortalidad y Ozonoterapia en pacientes con COVID-19. Hospital Regional. Huancayo-Perú. 2020.....	87
Tabla N° 6 Mortalidad por ozonoterapia y comorbilidad en pacientes con COVID 19 Hospital Regional. 2020.....	88
Tabla N° 7 Características clínicas y casos al ingreso y al alta en pacientes con COVID-19. Hospital Regional. Huancayo-Perú. 2020.....	89

## RESUMEN

**Antecedente:** la COVID-19 está produciendo alta morbilidad y mortalidad a nivel mundial, además de colapso de la salud de los pacientes; se desconoce el tratamiento contra el SARS-CoV-2. En el mundo hay 3578,301 casos, con mortalidad de 7%, en el Perú hay 47,372 infectados y una mortalidad de 2.83%, siendo más frecuente en varones (61.7%); frente a ello la ozonoterapia podría brindar una serie de beneficios por sus efectos: viricida, inmunomodulador, antitrombótico y oxigenante. **Objetivo:** Determinar la eficacia de la ozonoterapia en el tratamiento de pacientes con COVID-19 en un Hospital Regional. **Metodología:** diseño cuasi experimental realizado entre junio a agosto del 2020; ingresaron al estudio pacientes con diagnóstico de COVID 19 severo – crítico con criterios de inclusión, el muestreo no es probabilístico, se aplicó una encuesta; siendo el tamaño de la muestra de 100 (50 grupo experimental y 50 grupo control); los datos se procesaron en SPSS 21. **Resultados:** predominó en varones (63%), la media es 55 años, el 36% presentó alguna comorbilidad; el Zubrod (HR:5) y el malestar general al alta (HR:3,69) se comportan como factores de riesgo; la ozonoterapia redujo el tiempo de hospitalización (12,28 días vs 5,88 días), la mortalidad (80,6% vs 19,4%); neutralizó el riesgo de mortalidad en pacientes con comorbilidad (P: 0,805) y reducción de 3 veces los síntomas y signos de COVID-19 (alta). **Conclusión:** la ozonoterapia es eficaz en el tratamiento del COVID19 severo - crítico.

**Palabras clave:** COVID-19, Ozonoterapia, eficacia, estudio cuasi experimental, comorbilidades, mortalidad.

## ABSTRACT

**Antecedent:** COVID-19 is causing high morbidity and mortality worldwide, adding the health collapsing of patients; Treatment for SARS-CoV-2 is unknown by the moment. Worldwide there are 3578,301 cases, with a mortality of 7%, in Peru there are 47,372 people infected with a mortality of 2.83%, being more frequent in men (61.7%); Against this, ozone therapy could provide a series of benefits due to its effects: virucidal, immunomodulator, antithrombotic and oxygenating. **Objective:** To determine the efficacy of ozone therapy in treatment of patients with COVID-19 in a Regional Hospital. **Methodology:** quasi-experimental design carried out between June to August of 2020; patients with a severe - critical COVID 19 diagnosis with inclusion criteria were admitted to the study, the sampling is not probabilistic, a survey was applied; the sample size being 100 (50 experimental group and 50 control group); the data was processed in SPSS 21. **Results:** it prevailed in males (63%), the mean was 55 years, 36% showed some comorbidity; Zubrod (HR: 5) and general malaise on discharge (HR: 3.69) behave as risk factors; ozone therapy reduced hospitalization time (12.28 days vs. 5.88 days), mortality (80.6% vs. 19.4%); neutralized the risk of mortality in patients with comorbidity (P: 0.805) and a 3-fold reduction in symptoms and signs of COVID-19 (high). **Conclusion:** ozone therapy is effective in the treatment of severe - critical COVID19.

Key words: COVID-19, Ozone therapy, efficacy, quasi-experimental study, comorbidities, mortality

## ASTRATTO

**Contesto:** il COVID-19 sta causando elevata morbilità e mortalità in tutto il mondo, oltre a far crollare la salute dei pazienti; Il trattamento per SARS-CoV-2 è sconosciuto. Nel mondo ci sono 3578.301 casi, con una mortalità del 7%, in Perù ci sono 47.372 contagiati e una mortalità del 2,83%, essendo più frequente negli uomini (61,7%); A fronte di ciò, l'ozono terapia potrebbe fornire una serie di benefici per i suoi effetti: virucida, immunomodulante, antitrombotico e ossigenante. **Obiettivo:** determinare l'efficacia dell'ozono terapia nel trattamento di pazienti con COVID-19 in un ospedale regionale. **Metodologia:** progettazione quasi sperimentale svolta da giugno ad agosto 2020; i pazienti con diagnosi di COVID 19 grave - critica con criteri di inclusione sono stati ammessi allo studio, il campionamento non è probabilistico, è stato applicato un sondaggio; la dimensione del campione è 100 (50 gruppo sperimentale e 50 gruppo di controllo); i dati sono stati elaborati in SPSS 21. **Risultati:** prevaleva nei maschi (63%), la media era di 55 anni, il 36% presentava qualche comorbilità; Zubrod (HR: 5) e malessere generale alla dimissione (HR: 3,69) si comportano come fattori di rischio; l'ozono terapia ha ridotto i tempi di ricovero (12,28 giorni vs 5,88 giorni), la mortalità (80,6% vs 19,4%); neutralizzato il rischio di mortalità nei pazienti con comorbilità (P: 0,805) e una riduzione di 3 volte dei sintomi e dei segni di COVID-19 (dimissione). **Conclusioni:** l'ozono terapia è efficace nel trattamento del COVID19 grave - critica.

**Parole chiave:** COVID-19, Ozonoterapia, efficacia, studio quasi sperimentale, comorbilità, mortalità.

## INTRODUCCIÓN

La Covid 19 es una enfermedad pandémica (OMS, 2019) que apareció por primera vez en Wuhan – China (Wang, 2020), en el Perú se tiene 47372 casos confirmados por medio de prueba rápida y/o prueba molecular, mientras que en Junín hay 494 infectados con COVID 19; la tasa de mortalidad a nivel nacional por esta enfermedad es de 2,83%, siendo en Junín de 2,6%; además en el Perú tienen enfermedad severa y crítica 694 pacientes que están en UCI y más frecuente en varones con un 61,7% (MINSA, 2020), esta enfermedad es producido por el coronavirus, su forma de transmisión es por vía respiratoria y mucosas (Gutiérrez, 2020), lo que le hace de fácil transmisión de persona a persona, el periodo de transmisibilidad es de 7 a 14 días de inicio de los síntomas, (Fernández, 2020), esta enfermedad tiene 3 estadios donde la fase III (inflamación severa), tiene una alta mortalidad por afectación pulmonar, ello aumenta aún más con la presencia de comorbilidades (19% de mortalidad) (Tenorio, 2020), tales como la hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, enfermedades del tejido conectivo, obesidad, EPOC, embarazo, cáncer (Mejía, 2020), además la presencia de linfopenia (menor de 310 linfocitos por milímetro cubico) se asoció con un riesgo de casi tres veces mayor de Covid 19 grave (Qianwen, 2020); aún no hay tratamiento efectivo contra esta enfermedad a pesar de los diferentes tratamientos con los que se cuenta tales como tolizumab, corticoides, ivermectina, hidroxicloroquina, antibióticos, antivirales (Oriol, 2021), a pesar de ello la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 severo - crítico sigue siendo alto (49% en pacientes con casos graves(Gil, 2021), otro estudio refieren letalidad de 49,59%)(Mejía, 2020) y ahora último las vacunas cuyo efecto definitivo contra

la enfermedad aún es desconocido completamente, lo único probado en disminuir las infecciones por este virus es el uso de mascarillas(N95) y el lavado de manos (Zamora, 2020).

La ozonoterapia es una técnica basada en el uso de ozono medicinal el cual tiene propiedades oxidantes, viricida (Ricevuti, 2020), antibacteriano y antimicótico (Moen, 2012); estimula la producción de antioxidantes (Ricevuti, 2020), antiinflamatorio, aporta oxígeno (Torres, 2016), produce inmunomodulación (Peña, 2020), actúa como antiagregante plaquetario y anticoagulante (Arenas, 2020), además la ozonoterapia carece de efectos secundarios y contraindicaciones (Diaz, 2013), funciones tales que le hacen atractivo para ayudar a combatir el Covid 19.

Este estudio se realiza por la ausencia de tratamiento eficaz para el Covid 19, por lo que se formula si la ozonoterapia ¿será eficaz en el tratamiento de los pacientes con Covid 19 severo crítico del Hospital Regional de Huancayo - Perú?

El aumento rápido de casos con Covid 19 severo críticos ha producido el colapso del uso de infraestructura hospitalaria haciendo que esta enfermedad sature los servicios de salud es por ello el gran interés para solucionar o curar esta enfermedad por lo que la ozonoterapia es una alternativa viable complementaria al tratamiento de esta enfermedad por su alta capacidad antiinflamatoria(estimula NrF2 e inhibe al NFkB), que podría actuar sobre la fase III (fase inflamatoria) de la Covid 19 disminuyendo la mortalidad, además de carecer de efectos secundarios, contraindicaciones y por su bajo costo para su aplicación.

EL AUTOR

## CAPÍTULO I

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

#### 1.1 Descripción de la realidad problemática

En el mundo entero hay 3578301 casos de COVID 19 donde el 80% son asintomáticos, el 15% tienen enfermedad moderada y el 5% tienen enfermedad severa crítica (OMS) por lo que necesitan hospitalizarse y muchas veces necesitan cama UCI para uso de ventilador mecánico lo cual condiciona el colapso del uso de infraestructura hospitalaria haciendo que esta enfermedad sature los servicios de salud es por ello el gran interés para solucionar o curar esta enfermedad. la tasa de mortalidad es de 7%(mundo). En América Latina el número de casos con COVID 19 supera al medio millón siendo Brasil el país más afectado con casi la mitad de estos casos (Universidad de Johns Hopkins), en cuanto al uso de ozonoterapia en pacientes COVID 19 solo hay reportes de prensa de casos en China e Italia, pero nada concreto. En el Perú se tiene 47372 casos confirmados (prueba rápida y/o prueba molecular), mientras que en Junín hay 494 infectados con COVID 19; la tasa de mortalidad a nivel nacional por esta enfermedad es de 2,83%, siendo en Junín de 2,6%; además en el Perú tienen enfermedad severa y crítica 694 pacientes que están en UCI y más frecuente en varones (61,7%, MINSA, 04 mayo del 2020).

En el Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión de Huancayo considerado Hospital COVID 19 tiene hospitalizados a pacientes con esta enfermedad en estadio III que corresponde a los pacientes

severos-críticos, oxígeno dependientes y mayormente con comorbilidades que a pesar del tratamiento presentan alta mortalidad (49,59%) (48) y síntomas convalecientes de moderada intensidad al alta hospitalaria. La COVID 19 es una enfermedad producida por coronavirus que pertenece a la familia de Coronaviridae; por su modo de transmisión (respiratorio y mucosa) lo hace de fácil infección de persona a persona por lo que no se puede detener esta infección por coronavirus; además los pacientes varones, de edad avanzada y aquellos que tienen hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, obesidad entre otras enfermedades hacen que estos pacientes tengan mayor riesgo de complicaciones y severidad de la enfermedad por Covid 19 con un alto riesgo de mortalidad, fibrosis pulmonar y síntomas que se dan en pacientes convalecientes de esta enfermedad. Frente a ello la ozonoterapia por sus efectos oxidativos sobre los virus, bacterias, hongos, además de sus efectos antiinflamatorios, estimulador de producción de antioxidantes, antiagregante plaquetario, antitrombótico e inmunomodulador (disminuye la tormenta de citocinas que se presenta en la fase severa y crítica de la enfermedad por COVID 19), todo ello lo hace atractivo para aplicar en el tratamiento coadyuvante de pacientes con COVID 19 severos y críticos con el fin de reducir los riesgos de mortalidad y morbilidad (síntomas de convaleciente y probable fibrosis pulmonar posterior) que se da por esta enfermedad, motivo por lo cual se decidió realizar el presente estudio.



## **1.2 Delimitación del problema**

Este estudio fue realizado en el servicio de medicina de adultos área COVID del Hospital Regional Clínico Quirúrgico “Daniel Alcides Carrión”, ubicado en el distrito de Huancayo en la región de Junín del Perú, se incluyeron pacientes hospitalizados con COVID 19 estadio III severos críticos oxígeno dependientes con resultados positivo a infección por SARS CoV-2 (Prueba rápida y/o molecular) entre el 13 de junio al 03 de agosto del 2020.

## **1.3 Formulación del problema**

Actualmente la COVID 19 es una enfermedad pandémica (OMS) (8), el cual constituye uno de los problemas de salud más graves en estos dos últimos años, debido a su gran impacto en la salud, en lo social y económico del Perú y de todo el mundo. Esta enfermedad es producida por un virus (SARS-CoV-2), se transmite predominantemente por vía aérea y por mucosas el cual le confiere un poder altamente infectante; el periodo de transmisibilidad es de 7 a 14 días de inicio de los síntomas (8,10); las características clínico epidemiológicas de esta enfermedad son: COVID leve moderado (80% de los casos), severo (13,8% de los casos) y crítico (6,1%) (10); los estadios de esta enfermedad son: estadio I caracterizado por el inicio de los síntomas constitucionales tales como fiebre, tos seca, diarrea, cefalea, alteración del gusto y olfato, linfocitosis con aumento del Dímero D, DHL; el estadio II caracterizado por fase pulmonar, disnea e hipoxemia, infiltrados pulmonares bilaterales; elevación de las transaminasas, linfopenia y plaquetopenia creciente; la Fase III se caracteriza por fase de inflamación severa: SHF

reactivo (similar a síndrome antifosfolipídico o de pro coagulación), SAPHLIKE (síndrome similar hematofagocítico o activación de macrófagos; elevación de marcadores inflamatorios y de disfunción endotelial o coagulación (10). se calcula que el 5% - 6.1% de los infectados por COVID 19 hacen el estadio crítico los cuales mueren en su mayoría por complicaciones de su salud, donde predomina la afectación pulmonar; esta cifra de mortalidad aumenta aún más por la presencia de comorbilidades (19% de mortalidad en pacientes con comorbilidad) (47), tales como la HTA (RR: 1,88), enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus (RR: 2,27), enfermedades del tejido conectivo, obesidad, EPOC, embarazo, cáncer (RR:2,94), entre otras, además, también aumenta el riesgo de morir en pacientes varones y de la tercera edad (mayores de 60 años), además, considerar que el riesgo a morir se duplica por cada década a partir de los 60 años (45,46,47,48,50).

El tiempo de hospitalización de los pacientes con COVID 19 va desde 7 días (48), a 15 días (2).

La presencia de linfopenia (media de 310 linfocitos/ mm<sup>3</sup>) se asoció con un riesgo casi tres veces mayor de COVID 19 grave (OR = 2,99 IC 95% 1,31–6,82) (53).

Aun no hay tratamiento efectivo contra esta enfermedad a pesar de los diferentes tratamientos realizados (tolizumab, corticoides, ivermectina, hidroxiclороquina, antibióticos y antivirales) (4,26), a pesar de ello la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 severo - crítico sigue siendo alto (49% en pacientes con casos graves(56), otro estudio refieren

letalidad de 49,59%)(48) y ahora último las vacunas cuyo efecto definitivo contra la enfermedad aún es desconocido completamente, a ello hay que tomar en cuenta que este virus al igual que otros virus mutan incluso de persona a persona hecho que nos hace pensar sobre la eficacia verdadera de la vacuna contra COVID 19 (la mayoría de ellos aún están en fase de ensayo clínico), lo único probado en disminuir las infecciones por este virus es el uso de mascarillas(N95) y el lavado de manos (15).

La ozonoterapia carece de efectos secundarios y contraindicaciones (6), es una técnica basada en el uso de ozono medicinal el cual tiene propiedades de oxidante, viricida (5,8.27), antibacteriano y antimicótico (33); estimula la producción de antioxidantes (28), antiinflamatorio, aporta oxígeno (1,7), produce inmunomodulación (5,27,28), actúa como antiagregante plaquetario y anticoagulante (13), funciones tales que le hacen atractivo para ayudar a combatir el COVID 19.

Para el diagnóstico del COVID 19 se usa las pruebas moleculares y /o pruebas rápidas basadas en la detección de inmunoglobulinas M, G (15) y el cuadro clínico de los pacientes (10,51,52).

En un estudio realizado en Roma Italia los pacientes con COVID-19 severo crítico en alta, fueron evaluados (seguimiento) en promedio 60,3 días (+- 13,6 días), donde encontraron que solo el 12,6% de los pacientes estaban libres de síntomas al momento de la evaluación; el 32% tenían uno o dos síntomas y el 55% tenían 3 o más síntomas; se observó un empeoramiento de la calidad de vida en 44.1% de los pacientes; los síntomas persistentes más

frecuentes fueron la fatiga (53,1%), la disnea (43,4%), el dolor articular (27,3%) y el dolor torácico (21,7%)(57). otro estudio (en Madrid) de seguimiento de 90 días post alta hospitalaria los síntomas referidos con mayor frecuencia fueron astenia (54,5%), disnea (40,3%) y pérdida de peso (37,3%); a su vez la ansiedad fue el síntoma psicológico más frecuente (58).

Este estudio se realiza por la ausencia de tratamiento para el Covid 19, se formula si la ozonoterapia ¿será eficaz en el tratamiento de los pacientes con Covid 19 severo crítico del Hospital Regional de Huancayo - Perú?

### **1.3.1 Problema General**

¿Será eficaz la ozonoterapia en el tratamiento de pacientes con COVID 19 de un Hospital Regional?

### **1.3.2 Problemas Específicos**

- 1- ¿La ozonoterapia disminuirá el tiempo de hospitalización de los pacientes con COVID-19 de un Hospital Regional?
- 2- ¿La ozonoterapia disminuirá la mortalidad de los pacientes con COVID-19 de un Hospital Regional?
- 3- ¿La ozonoterapia disminuirá la mortalidad de los pacientes con comorbilidades y con COVID 19 de un Hospital Regional?
- 4- ¿La ozonoterapia disminuirá los síntomas y signos al alta en los pacientes con COVID 19 de un Hospital Regional?

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1 Social**

Este estudio cuenta con una justificación social en razón a que se está trabajando con personas que se encuentran envueltas en esta problemática (COVID 19) ya sea social y de salud, por otro lado, es necesario determinar si la ozonoterapia realmente es eficaz en el tratamiento de pacientes con COVID 19 en estado severo y crítico, solo así se tomarán decisiones oportunas que beneficiarán a la población.

### **1.4.2 Teórica**

Porque resume el aporte teórico de los autores más importantes que hacen referencia a las variables en estudio además el presente trabajo de investigación se sustenta en que no hay estudios sobre tratamiento de pacientes con COVID-19; la ozonoterapia podría tener un efecto en la eficacia del tratamiento de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en estado severo y crítico.

### **1.4.3 Metodológica**

Porque está aportando con un instrumento creado para este fin como es la encuesta y tratamiento concomitante con ozono al tratamiento hospitalario, además, es factible realizar el presente trabajo de investigación en pacientes con COVID-19 severo crítico hospitalizados

en el Hospital Carrión de Huancayo porque se dispone de los recursos humanos y logísticos necesarios.

## **1.5 Objetivos**

### **1.5.1 Objetivo General:**

Determinar la eficacia de la ozonoterapia en el tratamiento de los pacientes con COVID-19 de un Hospital Regional.

### **1.5.2 Objetivos Específicos:**

- Determinar si la ozonoterapia disminuye el tiempo de hospitalización de los pacientes con COVID-19 de un Hospital Regional.
- Determinar si la ozonoterapia disminuye la mortalidad de los pacientes hospitalizados con COVID-19 de un Hospital Regional.
- Determinar si la ozonoterapia disminuye la mortalidad de los pacientes con comorbilidades y con COVID-19 de un Hospital Regional.
- Determinar si la ozonoterapia disminuye los síntomas y signos al alta de los pacientes con COVID-19 de un Hospital Regional.

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1 Antecedentes

Wang (2020), en su estudio reporta pacientes con COVID-19 cuyos casos son: leves: 81%, severo: 14% y crítico: 5%; con tasa de letalidad de 2.3% (14).

En un estudio realizado con ratas y enfermedad pélvica inflamatoria (PID) indicaron que el ozono mejora el contenido de inmunoglobulina y la función inmune de ratas con PID (20).

La ozonoterapia es empleada para el tratamiento del dolor (12), carece de efectos secundarios y contraindicaciones (6) además puede administrarse a pacientes en fallo hepático y renal (7).

La ozonoterapia mejora el sistema de depuración y detoxificación hepática (18). La función renal también experimenta mejoría evidente desde la primera sesión (22).

La ozonoterapia es excepcionalmente segura, reportan una tasa de complicaciones reportada de solo 7 por cada 100,000 de pacientes tratados, la mayoría fueron secundarios a una administración inadecuada (8).

In vitro se han encontrado hemólisis en dosis relativamente bajas de ozono (10 a 30ug/ml). Sin embargo, cuando el ozono se administra en sangre total, la hemólisis comienza a observarse a dosis significativamente más altas,

ello podría explicarse por la acción amortiguadora de los constituyentes sanguíneos y de la protección de los sistemas antioxidantes. (1)

Los estudios sugieren que la acción viricida del ozono corresponde inversamente con la complejidad de la cápside en virus no envueltos (los virus “blindados” sobreviven más tiempo de los ataques de oxidación) (17).

Rowen (2020), en su estudio realizado refiere el éxito en el uso de un protocolo a base de Ozonoterapia (2ml /Kg de sangre venosa en una bolsa para mezclar con ozono en proporción de 1/1 a la concentración de 30 microgramos/ml. En días alternos), Glutamina (1,2 g IV en 100ml de SF iniciar a 2 horas después del final del auto hemotransfusión ozonizada, en cada 3 días), vitamina C y tratamiento tópico con agua ozonizada (cavidad oral) lo cual conduciría a una reducción o negativización rápida de la carga viral, con ello se lograría apagar un brote de reposición viral en las vías respiratorias y la reducción del riesgo de contagio por parte del personal sanitario al contacto cercano con el paciente, además de reducir la carga viral en el medio ambiente. Administración intravenosa sistémica por autohemoterapia garantizaría una ingesta de oxígeno y una acción inmunomodulador, así como anti edema útil para mejorar el rendimiento pulmonar, este resultado creemos que puede destacarse en un aumento de la presión arterial de oxígeno. (16)

El protocolo empleado para el tratamiento de la Ébola fue: ozono intravenoso directo (DIV): se indicó gas ozono intravenoso directo a 55 mcg. /cc. a un volumen entre 20-40 cc., además de infusión de Ozono por vía rectal a una concentración de 36 mcg/cc. y volumen entre 150-350 cc. El agua



ozonizada se hizo burbujeando gas de ozono aproximadamente 70 mcg/cc. en agua durante 15 minutos. El volumen de administración fue de 300-500 cc. y se administró por vía oral. En todos los casos se proporcionó suplementos nutricionales Thiodox y Buffer de Vitamina C; Dosis de Thiodox: dos veces al día, Vitamina C: cuatro a ocho gramos diarios durante los días de tratamiento con ozono (18). El uso de Glutación (GSH) es debido a que es un antioxidante no enzimático con ello se neutraliza los residuos ozonizados (oxidantes). (22).

Arenas (2020), propone un protocolo de ozonoterapia para hacer frente al COVID 19, consistente en ozono rectal y auto hemoterapia mayor, ello según la severidad de los pacientes con COVID 19(13); el protocolo es el siguiente: El tratamiento de pacientes asintomáticos o con COVID 19 negativo es decir tratamiento profiláctico: el cual es a base del método de OZONO RECTAL: 30 mg/l en 100 CC. luego continuar con 35 mg/l en 100 CC. por 5 sesiones más, luego continuar con 35 mg/l en 150 CC. por 5 sesiones más para terminar con 40 mg/l en 150 CC. por 5 sesiones, con una frecuencia de 3 veces por semana y autohemoterapia menor 1 vez por semana en 10 sesiones: 30mg/l 5cc de sangre + 5cc ozono. El tratamiento de pacientes sintomáticos con cuadro leve moderado y positivo a COVID 19 se usa el siguiente protocolo: 20 sesiones de ozono rectal a las concentraciones comentadas en líneas arriba y auto hemoterapia mayor 40mg/l en 100ml de sangre y 100 ml ozono 3 veces por semana por 10 a 14. En el tratamiento de paciente grave crítico con necesidad de oxigenoterapia con o sin ventilación mecánica: Auto hemoterapia mayor 30mg/l en 100ml de sangre y 100ml de ozono cada 12 horas por 14 días, 6 horas después de cada aplicación colocar 3g vitamina C.

Torres (2016), refiere que cualquier protocolo o método de ozonoterapia puede funcionar tales como ozono rectal en dosis altas, ozono nasogástrico en dosis altas, auto hemoterapia con ozono, suero fisiológico ozonizado, ozono intraperitoneal, ozono intravenoso directo, ozono sublingual, ozono vaginal, pero, refiere que quizás el mejor método sería el ozono intraperitoneal (7).

Sagai (2011), refieren que después del uso de ozono se disminuyó el promedio del colesterol total de 11,8%; Apolipoproteína B 7,9% y Triglicéridos 46,1% (del valor inicial). Hay que tener en cuenta que la dosis alta de ozono en pacientes en estado crítico puede saturar mecanismos antioxidantes endógenos del paciente enfermo lo cual conllevaría a problemas en la salud de los pacientes, para contrarrestar ello se usa vitamina C y otros antioxidantes (21).

Los pacientes con COVID 19 deben de tener Asesoramiento psicológico, ya que el estrés baja las defensas por lo que el paciente enferma; la acción del sistema inmunológico disminuye por un efecto secundario a la producción de corticoides secundario al estímulo de la glándula suprarrenal por estrés; considerar que el estrés agudo aumenta las defensas mientras el estrés crónico disminuye las defensas (12). Los pacientes con serias neumonitis, que se curan, pasarán a engrosar la lista de broncopatías y serán también futura carne de cañón para cualquier virus o próxima infección (7).

Wang (2020), en su estudio da a conocer los siguientes datos estadísticos sobre COVID 19: El espectro de la enfermedad por COVID 19 en 44415 casos fue de: son de síntomas leve del 81% de los casos (36160 casos); de síntomas severo: 14% (6168 casos) y pacientes en estado crítico fue del 5% (2087 casos);

mientras que su tasa de letalidad fue de 2.3% (1023 de 44672) (casos confirmados) de los cuales el 14.8% fue en pacientes de edades mayores o iguales a 80 años (208 de 1408), mientras que el 8% eran pacientes de edades 70 – 79 años (312 de 3918) y 49% en casos críticos (2013 de 2087), a su vez dan referencia al personal de salud infectados los cuales fueron 3.8% (1716 de 44672), mientras que en Wuhan el 63% (1080 de 1716) del personal de salud se infectaron (14).

Fernández (2020), refiere que las manifestaciones del paciente COVID 19 son: fiebre (88%), tos seca (69%), disnea (54%), fatiga (33%), tos productiva (30%), cefalea (12%), escalofríos (12%), mialgias/artralgias (9%), odinofagia (9%), diarrea (6%), náuseas/vómitos (4,5%), congestión nasal (3%) hemoptisis (3%) (10).

Emani (2020), en su revisión teniendo como muestra 76993 personas hospitalizadas sobre comorbilidades refiere a la hipertensión arterial como el más frecuente (16,37%), seguido de enfermedades cardiovasculares (12,11%), historia de fumador (7,63%) y diabetes mellitus (7,81%) en gente infectada por COVID-19 (46).

Tenorio (2020), refiere que los casos letales de pacientes con COVID- 19 con comorbilidades tienen las siguientes características: Es más frecuente en varones (67%), la comorbilidad más prevalente fue hipertensión arterial (46%), diabetes mellitus (24%) y enfermedades cardiovasculares (25%), lo que hace 19% de mortalidad en pacientes con comorbilidad (47).

Mejía (2020), realizaron un estudio retrospectivo donde analizaron 369 historias clínicas, el 65,31% eran masculinos, la mediana de edad era de 59 años, el 68,56% presentaba al menos alguna comorbilidad, siendo las más frecuentes : la obesidad (42,55%), diabetes mellitus (21,95%), e hipertensión arterial (21,68%); la mortalidad intrahospitalaria encontrada fue del 49,59%; leucocitosis del 62,12%, linfopenia relativa de 76,47% (< 10% del recuento de leucocitos), PCR (mediana 96 mg/dl), deshidrogenasa láctica (mediana 469,5 U/L), la mayoría de pacientes (80,72%) requirieron aporte de oxígeno ( $FiO_2 \geq 0,36$ ), la mediana de estancia hospitalaria reportada fue de 7 días hasta el desenlace, los pacientes con obesidad ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) tienen el doble de riesgo de ingreso a UCI; ellos concluyen que la mortalidad es alta asociada a saturación de oxígeno a la admisión y la edad mayor de 60 años (48); en cuanto a los síntomas gastrointestinales Cheung (49), en su estudio encontraron que el 17,6% de los pacientes con COVID 19 tenían síntomas gastrointestinales; se detectó ARN del virus en muestras de heces en 48,1% de los pacientes.

Vélez (2020), refiere que la hipertensión arterial casi duplica (RR: 1,88) el riesgo de tener enfermedad grave, al igual que la enfermedad cardiovascular (RR:1.93) y la diabetes mellitus (RR: 2,27); para las pruebas de laboratorios con probable valor pronóstico refieren que los pacientes que fallecieron tenían valores muy elevados de PCR y Pro calcitonina, otro estudio realizado por Haehner A. refiere que el síntoma “perdida repentina del olfato” puede atestiguar una alta especificidad (97%) y una sensibilidad del 65% para COVID 19 (50).

Wei-Jie (2020), en su estudio realizado en China refiere que la mediana de edad fue de 47 años; el 41,9% eran mujeres; los síntomas más comunes fueron fiebre (43,8%) y tos (67,8%), además refiere que la linfopenia estuvo presente en el 83,2% de los pacientes (51).

Bermejo et al (2020), refieren que la linfopenia puede ser utilizada como biomarcador para reconocer que pacientes pueden derivar en casos graves (39).

Sebastián (2020), refiere que la presencia de linfopenia con aumento de las citocinas está asociado con mayor gravedad, mortalidad y una respuesta inmunológica desregulada (40).

Qianwen (2020), en su estudio de metaanálisis se concluye que la linfopenia (media de 310 linfocitos/ mm<sup>3</sup>) se asoció con un riesgo casi tres veces mayor de COVID 19 grave (OR = 2,99 IC 95% 1,31 – 6,82) (53).

Kuderer (2020), refieren que paciente con cáncer estable y no progresivo se asoció con un riesgo de muerte de 1.79 veces mayor que no tener evidencia de enfermedad (45).

Díaz (2021), en su estudio de revisión muestran un ensayo clínico a doble ciego donde el tiempo de hospitalización (por mejoría clínica) de 11 días con remdesivir versus 15 días con placebo (59).

Oriol (2021), En su estudio de ensayo aleatorio proporcionó evidencias sobre la falta de eficacia de la terapia de profilaxis post exposición con hidroxiclороquina para prevenir la infección por Covid-19 sintomático (4).

Pacientes con enfermedad Cardiovascular que son infectados por el virus tienen peores resultados y la infección por si misma está asociada con complicaciones cardiovasculares (24); En pacientes con enfermedades cardiovasculares que está tomando IECA hasta el momento no se aconseja la suspensión de dicho tratamiento (26).

Hernández (2020), argumenta que hay dos elementos clave en esta enfermedad que son la “tormenta de citocinas” y la formación de microtrombos, además refiere que hay varias maneras de contrarrestar esa tormenta de citocinas provocada por el coronavirus, mediante de administración de corticoides a dosis altas, y con el inconveniente de deprimir el sistema inmune por lo que se debilita el organismo y por otro, mediante la administración de vitamina C a altas dosis por vía intravenosa o, aún más sencillo, la administración de ozono (29).

Relación Linfocitos/Neutrófilos: subclases de linfocitos fueron evaluadas por CHUAN QUI en 44 pacientes COVID-19, el recuento total de linfocitos B (fundamentalmente sobre linfocitos CD4), T y natural Killer (NK) fue significativamente menor que en pacientes no COVID-19, esta disminución se ve en mayor medida en los pacientes con cuadros severos. Se han observado diferencias significativas en los recuentos tanto de leucocitos ( $9,8 \times 10^9/L$ ) como de linfocitos ( $0,6 \times 10^9 /L$  vs  $1,1 \times 10^9 /L$ ) en fallecidos versus sobrevivientes respectivamente.

Después del tratamiento con ozono, los niveles séricos de citocinas pro inflamatorias TNF $\alpha$  e IL- 1 $\beta$  disminuyeron significativamente ( $P < 0.05$ );

ambas citocinas son activadores del factor de transcripción NF -kB, lo que resulta en una cascada posterior de síntesis de citosinas pro inflamatorias, que contribuye con una inflamación crónica persistente; el tratamiento con ozono aumenta la expresión de CK2 y la posterior fosforilación de Nrf2; la forma fosforilada de Nrf2 se localiza preferentemente en el núcleo y se vuelve transcripcionalmente activa lo que podría explicar el incremento de las enzimas antioxidantes después de la ozonoterapia (21).

“El ozono a dosis terapéuticas modula el factor nuclear Nrf2 y NFkB e induce el reequilibrio del ambiente antioxidante. La terapia con ozono estabiliza el metabolismo hepático y los niveles plasmáticos del fibrinógeno y la protrombina los cuales tienden a normalizarse en pacientes infectados con SARS; en este estudio también refieren que existe mucha investigación que demuestra el efecto protector del ozono para prevenir el daño oxidativo al corazón, hígado, pulmón y tejido renal” (22).

Lo importante sobre la mesa es si la ozonoterapia es eficaz en abreviar y disminuir la gravedad de la infección por COVID19 y por tanto evitar respiradores y muertes (7).

La técnica de la auto hemoterapia mayor con ozono (AHT), consiste en extraer una parte alícuota de sangre (50 a 300ml) de un paciente afectado por virus, se anticoagula, se conecta con una mezcla de ozono /oxígeno y luego se vuelve a infundir. Este proceso se repite en serie, en consonancia con el protocolo de tratamiento hasta que se observe la reducción de la carga viral y la disminución de los síntomas (1).

“Se ha observado que en la mucosa colon-rectal de conejos que recibieron Ozonoterapia por vía rectal, el O<sub>3</sub> se disuelve inmediatamente en el agua que recubre los epitelios y reacciona con las heces, mucoproteínas y otras biomoléculas presentes, lo que genera H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y POL (41). Los POL, el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y el oxígeno pasan a través de la musculatura y son absorbidos por la vía linfática y los capilares venosos, alcanzan el hígado y entran en la circulación general. Esto ha permitido que sea considerada una vía alternativa para la AHT mayor, indicada en el tratamiento de las hepatitis B y C y la terapia de inmunestimulación” (5,7).

“Conceptualmente es posible un efecto inmunomodulador local y sistémico generado por el Ozono mediante la insuflación rectal, ya que incrementa la inducción de citosinas y la absorción de muramil dipéptido (MDP) y lipopolisacáridos (LPS), derivados de las bacterias de la flora intestinal que tiene actividad inmunoadyuvante, ya que son potentes inductores de citocinas. En condiciones fisiológicas, la absorción diaria de trazas de LPS unida a proteínas específicas y lipoproteínas es considerada esencial para el mantenimiento de la respuesta básica de citosinas y el mantenimiento del sistema inmune alerta. La insuflación rectal con Ozono, al favorecer el incremento en la absorción de MDP y LPS, facilita la activación de los linfocitos intrahepáticos y las células de Kupffer (macrófagos). El ozono puede equilibrar la flora bacteriana y permitir una inmunidad actividad normal” (5).

A los afectados le trataría con ozono intravenoso directo (DIV), cada hora si es necesario hasta remisión de los síntomas (6).



“La epidemia de Ébola se cobró el 60% de sus víctimas y sobrevivientes con cicatrices con una tasa de complicaciones de más del 70%; la dosificación depende del modo de aplicación. El ozono DIV (intravenoso directo) generalmente comienza con 1100mcg de ozono (20cc de gas) según sea necesario y tolerado por el paciente. El tiempo del tratamiento es de unos pocos a varios minutos. Una variante es el ozono hiperbárico: 200 ml de sangre se ozonizan con gas de ozono médico de 200cc a 70 mcg. / cc. bajo presión y se devuelve bajo presión. Esto constituye un solo “pase” (aproximadamente 15 minutos para un tratamiento). Una práctica común en las clínicas europeas y americanas es repetir esto durante 10 pases de una vez (45 – 90 minutos para un tratamiento, dependiendo de la *cooperación* venosa). Esto entregará 144,000 mcg. de ozono es una sola sesión de tratamiento. Se está utilizando este último método, que parece mejorar la recuperación rápida de la enfermedad de Lyme incluso en pacientes con fracaso del tratamiento con antibióticos. Hemos observado reacciones de *Herxheimer*, presumiblemente debido a la *muerte* de los organismos infectantes. “La administración directa de gas intravenoso conlleva un riesgo de opresión temporal en el pecho y tos, y puede irritar las venas. El oxígeno DIV se ha utilizado de forma rutinaria (y segura) en todo el mundo durante generaciones, con importantes efectos positivos en la modulación de la inflamación. Otro método de entrega se llama *autohemoterapia mayor* la sangre se extrae en una botella, se agrega ozono, se mezcla y la sangre ozonizada se re infunde” (8).

Exámenes que solicitaran para controlar el curso de la infección: hemograma completo, LDH, Dímero D, PCR, IL6, AST y ALT, TP. Tal

tratamiento se propone como compasivo y siempre en asociación con terapias que gradualmente se identificaran como las más adecuadas (tratamiento adyuvante). Se cree que puede ser un buen momento para verificación de los efectos a la semana del tratamiento continuo (16).

Se notificó insuficiencia hepática en hasta 60% de los pacientes con Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) y en pacientes infectados con el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente, que comparten similitud de secuencia del genoma con el coronavirus SARS-CoV- 2, que es responsable de COVID-19 (38).

El promedio de linfocitos de los pacientes con COVID-19 en la UCI es de más o menos 800 células por  $\text{mm}^3$  de sangre, una cantidad por debajo de lo normal, ( $>1.000$ ), según Wang D, et al 14(2020), refieren que ha confirmado esta linfopenia en pacientes de COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y que la persistencia de linfopenia es un signo de mal pronóstico en términos de supervivencia (14). Es de conocimiento que el virus SARS CoV 2 estimula al Th 17 el cual induce proteínas pro inflamatorias tales como IL1, IL6, IL7, IL21, TNF beta; además se activa el Th2 el cual va estimular al linfocito B para que produzca inmunoglobulina M, el cual se puede detectar a partir del quinto día post infección con SARS CoV2 (43), Además, los pacientes en UCI también tienen altos niveles de unas sustancias, las citocinas plasmáticas, lo que técnicamente se denomina hipercitoquinemia. La hipercitoquinemia en pacientes con COVID-19 con linfopenia podría indicar un control deficiente del patógeno, como se muestra en pacientes graves

infectados con el virus de la influenza pandémica 2009, explica Antoni Torres, neumólogo y uno de los autores del estudio (39).

“Estas características (linfopenia + hipercitoquinemia) se ajustan a un fenotipo inmunológico particular de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), NAC linfopenia (L-NAC) está asociado con mayor gravedad, mortalidad y una respuesta inmunológica desregulada” (40).

Scwhartz (2012), descubrieron que el pre acondicionamiento de ozonoterapia inhibe la producción de TNF – alfa durante el shock endotóxico. Además, la ozonoterapia ejerce influencia sobre equilibrio antioxidante- pro oxidante para la preservación del estado redox celular mediante la estimulación de los sistemas antioxidantes endógenos (18).

En los voluntarios al ser sometidos a ozono intravenoso directo se inducen la generación de la enzima 15-LOX-1, una potente enzima antiinflamatoria, que se cree que es un factor clave en la modulación inflamatoria y para inducir la apoptosis en la carcinogénesis rectal (18,19); se ha demostrado que ozonoterapia modula significativamente el TNF – alfa y las citocinas inflamatorias (18).

Se pueden respirar concentraciones ambientales, pequeñas durante media hora y con un potentísimo efecto viricida. Nunca poniendo la nariz directamente en la salida sino ambientando la habitación, durante periodos de 20 a 30 minutos. Ozonizadores que produzcan 1ug/ml de concentraciones son suficientes y efectivos (7).

El daño principal es a nivel respiratorio, la ventilación mecánica puede comprometer aún más la función renal, es importante prevención de la enfermedad renal en pacientes COVID 19 por lo que hay que evitar la falla renal aguda, la cual contribuye en la mortalidad del paciente, la diálisis por lo general no recupera a paciente (aproximadamente solo responden el 10%), pero a más tiempo que el paciente está en ventilación mecánicamente mayor es la mortalidad.

Peña (2020), en su caso clínico reporta que el ozono rectal podría ser capaz de mejorar variables clínicas (saturación de oxígeno y demanda de oxígeno y disminuye la tormenta de citoquinas) y radiológicas en paciente senil con neumonía severa por COVID-19 (27).

El análisis de datos de 928 personas con cáncer (cáncer de mama 21%, cáncer de próstata 16%, cánceres gastrointestinales 12%, linfoma 11% y cánceres torácicos 10%) y COVID 19 encontró que tener cáncer activo y progresivo se asocia a un mayor riesgo de muerte, adicionalmente tener más de 70 años, la capacidad reducida para realizar tareas diarias (ECOG de 2 o más se relacionó con un riesgo de muerte de casi 4 veces mayor en 30 días en relación a pacientes con ECOG 0 o 1) y el tratamiento para COVID 19 con hidroxiclороquina y azitromicina (aumento en 3 veces el riesgo de morir en relación a pacientes que no recibieron esos medicamentos, pero no se encontró aumento del riesgo si se usan estos dos medicamentos por separado por paciente), también fueron factores fuertemente vinculados a un mayor riesgo de muerte (pacientes con cáncer activo progresivo tenían 5,2 veces más probabilidad de morir en 30 días que los pacientes con cáncer en remisión o sin

evidencia de enfermedad); tener cáncer estable y no progresivo se asoció con un riesgo de muerte de 1.79 veces mayor que no tener evidencia de enfermedad; haber fumado en el pasado en forma regular estaba relacionado con un riesgo de 1.6 veces mayor de morir que nunca haber fumado. Los pacientes con cáncer se tuvieron que hospitalizar por necesidad de terapia de oxigenación (44%) y pacientes que necesitaron ventilación mecánica fue de 12% (45).

Platero (2020), en su revisión sobre terapia de plasma convaleciente para pacientes con COVID 19 concluye que los beneficios del plasma convaleciente supera con creces los posibles efectos secundarios, ya que no existe una terapia farmacológica o vacuna específica disponible (41).

LA SOLUCIÓN SALINA OZONIZADA: “Este método fue formalizado por el Ministerio de Salud de la federación de Rusia a principios de la década de 1980, el método consiste en burbujear y saturar una solución fisiológica (0,9%) con mezcla de ozono y oxígeno a concentraciones que se calculan según el peso del paciente. Su administración durará unos 20 – 30min. A diferencia de la auto hemoterapia mayor, la solución salina ozonizada ha demostrado ser especialmente efectiva en enfermedades virales como Epstein Barr, citomegalovirus, virus del papiloma, VIH, herpes zoster, herpes simple, etc. En particular no se observan cantidades notables de hipocloritos y cloratos. Esto es particularmente significativo para la aplicación medicinal de soluciones isotónicas ozonizadas. Las moléculas formadas durante la ozonización de soluciones acuosas mejoran el transporte a través de membrana celular no solo de electrolitos, sino posiblemente también de otras sustancias en este estudio se propone el siguiente protocolo” (22):

PROTOCOLO PREVENTIVO con suero ozonizado consistente en la saturación de la solución salina fisiológica 0,9% a 3µg/ ml por 10 min. Administrar a la paciente bajo burbujeo con los mismos parámetros a 80-120 gotas /min. Dos veces por semana por 6 cursos. Después administrar IV glutatión 600mg + Vitamina C 1g disuelto en 100 ml de solución fisiológica. Dos veces a la semana por 6 tratamientos (22).

PROTOCOLO INTERVENCIONISTA con suero ozonizado consistente en la saturación de la solución salina fisiológica 0.9% a 5 µg/ml por 10 min. Administrar al paciente bajo burbujeo a 80-120 gotas / min. Todos los días durante 5 días. Los siguientes 5 días reducen la concentración a 3 µg / ml por 10 tratamientos en total. Después de cada suero ozonizado intravenoso (IV), administrar glutatión IV 1200mg + Vitamina C 2g disuelto en 100ml de solución fisiológica. Administrar 10 tratamientos, dos veces por semana. dado que la enfermedad coincide con un estrés oxidativo agudo, incluimos glutatión debido a su capacidad de donar electrones y estabilizar los radicales libres generados por el virus. El Glutatión (GSH) es un antioxidante no enzimático, y es una de la primera línea de defensa contra el daño oxidativo (22).

Los pacientes con neumonitis de severa intensidad, que se curan, pasarán a engrosar la lista de broncopatías y serán también futura carne de cañón para cualquier virus o próxima infección (7).

Está reportado que el 50% de los pacientes con COVID 19 en estado crítico necesita ventilación mecánica para aumentar su oxigenación. Dosis altas

de ozono en estos pacientes en estado crítico pueden saturar mecanismos antioxidantes endógenos del paciente enfermo (13).

Emani (2020), en su revisión de 10 artículos teniendo como muestra 76993 personas hospitalizadas sobre comorbilidades refiere a la hipertensión arterial como el más frecuente (16,37%), seguido de enfermedades cardiovasculares (12,11%), historia de fumador (7,63%) y diabetes mellitus (7,81%) en gente infectada por COVID-19 (46).

Tenorio J (2020), refiere que los casos letales de pacientes con COVID-19 con comorbilidades tienen las siguientes características (47):

Es más frecuente en varones (67%), la comorbilidad más prevalente fue hipertensión arterial (46%), un cuarto de los casos letales reportó diabetes mellitus (24%) y enfermedades cardiovasculares (25%), la prevalencia de enfermedad pulmonar crónica, enfermedades cardiovasculares y neoplasias (11%), enfermedad renal crónica (6%) y enfermedad hepática crónica (2%), enfermedades que son crónicas; más recientemente se ha reportado que  $CD3$  y  $CD4 < 75$  células/ul y troponina cardiaca  $> 0,05$  ng/ml son predictores de mortalidad por COVID 19. Lo que hace 19% de mortalidad en pacientes con comorbilidad y COVID-19.

Mejía (2020), en su estudio retrospectivo donde tomaron historia clínica de pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19, entre marzo a junio del 2020, del hospital Cayetano Heredia, Lima - Perú, donde analizaron 369 historias clínicas, el 65,31% eran masculinos, la mediana de edad era de 59 años, el 68,56% presentaba al menos alguna comorbilidad, siendo las más

frecuentes : la obesidad (42,55%), diabetes mellitus (21,95%), e hipertensión arterial (21,68%); la mortalidad intrahospitalaria encontrada fue del 49,59%; la saturación de oxígeno (< 85%) al ingreso al hospital fue el principal factor predictor de mortalidad, además encontraron frecuencia respiratoria de 28 por minuto, frecuencia cardiaca de 108 latidos por minuto, leucocitosis del 62,12%, linfopenia relativa de 76,47% (< 10% del recuento de leucocitos), PCR (mediana 96 mg/dl), deshidrogenasa láctica (mediana 469,5 U/L), la mayoría de pacientes (80,72%) requirieron al aportes de oxígeno ( $FiO_2 \geq 0,36$ ), con 61,25% que requirieron uso de mascara de reservorio a 15 litros/minuto de este grupo el 10,18% entraron a UCI, la mediana de estancia hospitalaria reportada fue de 7 días hasta el desenlace, los pacientes con obesidad ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) tienen el doble de riesgo de ingreso a UCI en comparación con los no obesos; ellos concluyen que la mortalidad es alta asociada a saturación de oxígeno a la admisión y la edad mayor de 60 años (48).

Cheung (2020), refieren en un estudio de corte de pacientes con COVID 19 de Hong Kong y en un metaanálisis encontraron que el 17,6% de los pacientes con COVID 19 tenían síntomas gastrointestinales; se detectó ARN del virus en muestras de heces de 48,1% de los pacientes, incluso en heces recolectadas después de que las muestras respiratorias tuvieron resultados negativos, por lo que los trabajadores de la salud deben tener precaución al recolectar muestras fecales o realizar procedimientos endoscópicos en pacientes con COVID 19, incluso durante la recuperación del paciente (49).

Vélez (2020), refieren la presencia de comorbilidades en paciente COVID 19 donde la hipertensión arterial casi duplica (RR: 1,88) el riesgo de



tener enfermedad grave, al igual que la enfermedad cardiovascular (RR:1.93), la diabetes mellitus (RR: 2,27) y enfermedad maligna (RR: 2,84); para las pruebas de laboratorios con probable valor pronóstico para este desenlace se consideraron la linfopenia con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad grave al compararse con aquellos con enfermedad leve – moderada; además refieren que en los pacientes que fallecieron tenían valores muy elevados de PCR y Pro calcitonina (50).

Wei-jie (2020), en su estudio realizado en china refieren que la mediana de edad de los pacientes con COVID-19 fue de 47 años; el 41,9% eran mujeres; los síntomas más comunes fueron fiebre (43,8% al ingreso y 88,7% durante la hospitalización) y tos (67,8%). La diarrea fue poco frecuente (3,8%); la linfopenia estuvo presente en el 83,2% de los pacientes (51).

Haehner (2020), refiere que de 500 pacientes 69 presentaron pérdida olfativa; de ellos 22 dieron positivo para SARS-CoV-2; solo 12 de los pacientes sin pérdida olfatoria dieron positivo, lo que resultó en una frecuencia del 64,7% para el síntoma “perdida repentina del olfato” en pacientes con COVID-19. En comparación con los pacientes con COVID 19 sin pérdida del olfato, eran significativamente más jóvenes y menos afectados. Los cambios en el flujo de aire nasal fueron significativamente más pronunciados en pacientes negativos al SARS-CoV-2 con quejas olfativas en comparación con los pacientes con pérdida del olfato que dieron positivo para el SARS-CoV-2. Al excluir los pacientes con nariz tapada, el síntoma “perdida repentina del olfato” puede atestiguar una alta especificidad (97%) y una sensibilidad del 65% con un valor

predictivo positivo del 63% y un valor predictivo negativo de 97% para COVID-19 (52).

Qianwen (2020), en su estudio de metaanálisis de 13 revisiones (2282 casos) concluye que el recuento de linfocitos fue significativamente menor en pacientes con COVID 19 graves (la media de 310 Linfocitos/mm<sup>3</sup> IC 95%), la presencia de linfopenia se asoció con un riesgo casi tres veces mayor de COVID 19 grave (OR = 2,99 IC 95% 1,31 – 6,82) (53).

En base a los estudios revisados el periodo de mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones se encuentra entre el séptimo y décimo día de inicio de los síntomas, por lo que consideramos debe permanecer en hospitalización hasta pasado los 10 días de iniciado los síntomas.

Los pacientes que entran a ventilador mecánico su mortalidad al inicio en Hubei China fueron del 97%, posteriormente reportan 81% (China); en estudios ingleses refieren desde 55% a 85% y la mayoría son varones con un 71%, la mortalidad alcanza hasta 73% en los mayores de 70 años (45).

La proteína C reactiva: se han hallado medias de 57,9mg/L en pacientes severos versus 33,2 mg/L en no severos (p<0,001) (36).

Moen (2012), refieren que no existen pruebas creíbles en publicaciones revisadas por iguales que respalden el uso del ozono como un tipo valido de tratamiento médico (33).

## TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR COVID 19

No hay tratamiento eficaz; se usa HIDROXICLOROQUINA (Presenta toxicidad cardiaca: miocardiopatía dilatada o restrictiva, o trastornos de la conducción. Monitoreo cuidadoso de la frecuencia cardiaca y la presión arterial) + AZITROMICINA por 3 a 5 días; se realizó un estudio con pacientes Covid-19 confirmado, donde tuvieron 2 grupos, uno de ellos recibió hidroxiclороquina con azitromicina y el otro grupo donde solo le dieron hidroxiclороquina con la terapia habitual, cuyo resultado demostró no diferencias significativas entre ambos grupos, ya que no mejoró el estado clínico a los 15 días; además, la evidencia sobre la seguridad y eficacia de estas terapias es limitada (2).

Lopinavir/ritonavir (no se modificó estadísticamente, la sobrevida 19% vs 25%); remdesivir, ivermectina 100 a 200µg/kilo (antiparasitaria, gran actividad contra virus, una sola dosis), plasma de convaleciente en estudio (26).

La interleucina-6 es una citocina inflamatoria, se encuentra implicada en la fisiopatología de diferentes enfermedades autoinmunes y en otras condiciones como la aterosclerosis y la osteoporosis, estudios clínicos recientes han puesto de manifiesto que el bloqueo de las acciones de esta citocina puede ser muy benéfico particularmente en pacientes que sufren de Artritis Reumatoide (37).

La causa de muerte está relacionada con la tormenta de citoquinas principalmente por la IL6 que daña el pulmón y origina neumonía bilateral y síndrome de Distrés respiratorio agudo (SDRA); ocasionalmente daño

cardiovascular y otros donde se encuentran receptores ECA; se está usando droga anti IL 6 (TOCILIZIMUB, endovenoso por una sola dosis) (4).

El tratamiento con CORTICOIDES: en fase inicial aumenta la excreción de virus, solo usar pulso de 1g a 0.5g por día de metilprednisolona, en pacientes críticos con Distrés respiratorio severo, puede presentar complicaciones infecciosas ocasionadas (4).

Basado en los últimos hallazgos: la infección puede impactar directamente de la enfermedad cardiovascular. La Enfermedad Cardiovascular puede predisponer a infección por COVID – 19. Pacientes con enfermedad Cardiovascular que son infectados por el virus tienen peores resultados y la infección por si misma está asociada con complicaciones cardiovasculares; la terapia par COVID 19 interactúa con Fármacos CV o impactar con el sistema CV.<sup>24</sup> En pacientes con enfermedades cardiovasculares que está tomando IECA hasta el momento, no se aconseja la suspensión de dicho tratamiento (26), además otros autores refieren que la lesión miocárdica es una afección común entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Hasta la fecha no hay trabajos que hayan probado la existencia de infarto agudo de miocardio (IAM) tipo I o II a causa de la infección por COVID-19 (36); “a su vez otros investigadores han reportado valores para troponina I medida al cuarto día desde el inicio de los síntomas con media de 8,8pg/ml en no sobrevivientes versus 2,5 pg./ml en sobrevivientes, la media en los sobrevivientes prácticamente no sufrió variaciones significativas (2,5-4,4 pg./ml), mientras que en los no sobrevivientes se observa un incremento gradual con el tiempo desde el inicio

de los síntomas: día 7: 24,7 pg./ml; día 13: 55,7 pg./ml; día 19: 134,5 pg./ml y día 22: 290,6 pg./ml. Si bien estos valores son de un único trabajo es importante resaltar la tendencia en aumento que muestran los pacientes graves que fallecieron versus la tendencia constante de esos valores de los sobrevivientes” (36).

“La ferritina es una importante proteína intracelular de almacenamiento de hierro en todos los organismos. Se une a los iones libres del oligoelemento, neutralizando sus propiedades toxicas y aumentando su solubilidad. La ferritina es una importante proteína intracelular de almacenamiento de hierro en todos los organismos. Se une a los iones libres del oligoelemento, neutralizando sus propiedades toxicas y aumentando su solubilidad. En su forma soluble, el cuerpo es capaz de gastar hierro según la necesidad, en particular para la regulación del metabolismo del oxígeno celular, además las concentraciones elevadas de ferritina están asociadas con una mayor producción de moléculas de señalización especiales, lo que puede conducir a complicaciones y a la muerte por los altos niveles de ferritina” (34).

Lui (2020), su estudio de 191 pacientes encontró valores promedios de 521 UI/L para no sobrevivientes versus 253,5 UL/L para sobrevivientes (36).

Los fallecidos por COVID-19 presentaron neumonía grave bilateral, la infección es más frecuente en varones, los factores de riesgo en pacientes COVID-19 que fallecieron son: ser adulto mayor, hipertensión arterial y obesidad; con alta necesidad de asistencia ventilatoria (55).

Fernández (2020), refiere en su estudio donde evaluaron pacientes hospitalizados reportaron que la mayoría eran varones (56,9%), la edad predominante fue de 69 años, los parámetros de laboratorio fueron: leucocitos (6100), neutrófilos (4330), linfocitos (950), DHL (340), PCR (52), Dímero D (29,6 ng/ml), además presentaron a su evolución: alta:78%, fallecimiento: 21,1% y reingreso: 3,3% (10).

Gil (2021), “En un estudio con más de 70000 casos la enfermedad por COVID-19 fue leve en 81%, moderada en 14% y la enfermedad grave en 5%. La letalidad general fue de 2,3% y de 49% entre los casos graves, hay muy poca evidencia de seguimiento a mediano y largo plazo, los pacientes de mayor gravedad pueden quedar con secuelas imagenológico y funcionales derivadas del compromiso pulmonar parenquimatoso y vascular; se describe que la resolución clínica y Radiológica, es más lenta que otras neumonías virales ;en el seguimiento post alta se ha reportado intensa fatiga y disnea, ya sea por compromiso general o desarrollo de patología en el parénquima pulmonar de tipo neumonía en organización o de fibrosis pulmonar tardía, en este estudio de 164 pacientes, hombres 68%, edad 57 años, estadía hospitalaria de 9 días (3 a 69), las principales comorbilidades fueron: hipertensión arterial (34%), diabetes mellitus (26%) y un 45% de los pacientes tenía un IMC>30”. En el control clínico post alta destacó tos residual escasa, anosmia, pero, lo que predominaba es la gran fatiga, pérdida de peso y de masa muscular; al seguimiento de 4 a 5 meses posterior al cuadro agudo persiste el compromiso pulmonar (bandas de atelectasias, vidrio esmerilado por resolución de las

condensaciones pre existentes de las zonas previamente con atelectasias y opacidades reticulares con distorsión de los ejes bronco vasculares) (56).

Carrara (2020), refiere que los pacientes con COVID-19 severo crítico en alta, fueron evaluados (seguimiento) en promedio 60,3 días (DE 13,6), donde encontraron que solo el 12,6% de los pacientes estaban libres de síntomas al momento de la evaluación; el 32% tenían uno o dos síntomas y el 55% tenían 3 o más síntomas; se observó un empeoramiento de la calidad de vida en 44.1% de los pacientes; los síntomas persistentes más frecuentes fueron la fatiga(53,1%), la disnea (43,4%), el dolor articular (27,3%) y el dolor torácico (21,7%) (57).

Suarez (2020), refiere en su estudio de seguimiento de pacientes por vía telefónica, dentro de los 90 días posteriores al alta; de un total de 134 pacientes, los síntomas referidos con mayor frecuencia fueron astenia (54,5%), disnea (40,3%) y pérdida de peso (37,3%); la ansiedad fue el síntoma psicológico más frecuente seguido de miedo, encontrado a través de la escala GAD-7; durante el estudio el 5,2% de los pacientes tuvieron que ser readmitidos (3,7% por infección respiratoria bacteriana y 1,5% por EPOC y tromboembolismo pulmonar), ningún paciente falleció durante el seguimiento (58).

Carfi (2020), en su estudio sobre síntomas persistentes en pacientes COVID-19, refiere que la estancia media de hospitalización fue de 13,5 días; los pacientes fueron evaluados hasta 60,3 días después de la aparición del primer síntoma de COVID-19, en el momento de la evaluación solo 18 (12,6%) estaban libres de síntomas relacionado con COVID-19, mientras el 32% tenían

1 o 2 síntomas y el 55% tenía 3 o más síntomas; se observó un empeoramiento en la calidad de vida en el 44,1% de los pacientes, los síntomas o signos más frecuentes fue fatiga (53,1%), dolor articular (27,3%) y dolor torácico (21,7%) (29).

Fernández-Cuadros et al (2021), en su estudio de casos y controles sobre el uso compasivo de la ozonoterapia rectal en pacientes con Covid 19, encontraron que la técnica de ozonoterapia rectal mejoró la saturación de oxígeno, redujo el suministro de oxígeno, disminuyó los biomarcadores de inflamación en comparación con el grupo que solo usó terapia estándar, pero, la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria no fue estadísticamente significativa (60).

No se encontraron otros estudios sobre Covid 19 y ozonoterapia, ello por ser una enfermedad pandémica nueva; la mayoría de estudios de ozonoterapia están abocados al tratamiento del dolor cuyo mecanismo de acción es disminuir la producción de citoquinas inflamatorias ello inhibiendo al NFkB y estimulado la acción del Nrf2.

## **2.2 Bases Teóricas**

“La transmisión del SARS – CoV-2 se produce mediante pequeñas gotas– microgotas de flügge que se emiten al hablar, estornudar, toser o espirar, que al ser despedidas por un enfermo de COVID 19 pasan directamente a otra persona mediante la inhalación, o quedan sobre los objetos y superficies que rodean al emisor, y luego, a través de las manos, que lo recogen del ambiente



contaminado, toman contacto con las membranas mucosas orales, nasales y oculares, al tocarse la boca, la nariz o los ojos; el virus puede permanecer viable hasta por días en los fómites (cualquier objeto carente de vida, o sustancia, que si se contamina con algún patógeno es capaz de transferirlo de un individuo a otro)” (2,10,16,42,43).

El periodo de transmisibilidad es hasta 7 a 14 días después de inicio de los síntomas, sospecha fuerte de transmisibilidad aun en periodo asintomático (8,10). Mientras que el periodo de incubación es de 6 días (rango de 1 a 14 días) (3,10). Este virus es muy sensible a cambios de temperatura, de PH, sustancias oxidantes tales como el ozono y desinfectantes oxidantes tales como el hipoclorito de sodio y el dióxido de cloro; estos virus tienen una “vida útil” limitada en las superficies (hasta 9 días).

Fernández (2020) definen a los Estadios del COVID 19 los cuales son (10):

El estadio I: fase de respuesta viral, inicio de los síntomas constitucionales: fiebre, tos seca, diarrea, cefalea, alteración del gusto y olfato; linfocitosis o inicio de la linfopenia, aumento del PCR, aumento del TP, Dímero D, DHL.

El estadio II: fase pulmonar, disnea e hipoxemia, infiltrados pulmonares bilaterales; elevación de las transaminasas, linfopenia y plaquetopenia creciente.

El estadio III: fase hiperinflamatoria: SHF reactivo (similar a síndrome antifosfolipídico o de pro coagulación), SAPHLIKE (síndrome similar

hematofagocítico o activación de macrófagos; elevación de marcadores inflamatorios y de disfunción endotelial o coagulación.

Las características clínico epidemiológico de la enfermedad son:

COVID-19 leve moderado: 80% de los casos; infecciones respiratorias agudas leves o neumonía no complicada.

COVID-19 grave o severo: 13,8% de los casos; uno de los siguientes criterios disnea, taquipnea (respiración  $>30$  x min),  $\text{sato}_2 < 93\%$ ,  $\text{pao}_2/\text{fio}_2 < 300$  mmhg o  $\text{sato}_2/\text{fio}_2 < 315$  (corregir por la altura Huancayo: 0,76) y/o infiltrados pulmonares agudos en más de 50% del campo pulmonar en 24 a 48 horas.

COVID-19 crítico: 6.1% de los casos con uno de los siguientes criterios: falla respiratoria que requiere ventilación mecánica ( $\text{sato}_2/\text{fio}_2 < 215$  (corregir por la altura Huancayo: 0,76),  $\text{sato}_2 < 90\%$ ,  $\text{fio}_2 > 60$  y  $\text{pao}_2/\text{fio}_2 < 200$  o  $\text{pco}_2 > 50$  mmhg con  $\text{PH} < 7.3$ ), shock séptico (hipoperfusión con o sin hipotensión arterial, presión arterial sistólica  $< 90$  o presión arterial media  $< 65$  mmHg, a pesar de volumen intravascular adecuado con o sin lactato sérico  $> 2$  mmol/l) y/o falla/disfunción orgánica múltiple, Quick sofá fuera de la unidad de cuidados intensivos  $\geq 2$  (Glasgow:  $\leq 13$ , presión arterial sistólica  $\leq 100$  mmhg; Frecuencia Respiratoria  $\geq 22$  x min).

## **MANIFESTACIONES DEL PACIENTE COVID 19:**

Fiebre (86%), tos seca (76%), disnea (57%), fatiga astenia (47%), diarrea (6%); dentro de las comorbilidades este refiere a la hipertensión arterial (30,2%), dislipidemia (39,7%), obesidad (21%), enfermedades cardiovasculares (20,7%), diabetes mellitus (18,7%), EPOC (15,5%), cáncer (10,7%) (10).

Grupos de riesgo para cuadros clínicos severos, críticos y muertes (10): se encontró en personas mayores de 50 años (81.5% - 86%), con comorbilidades tales como: Hipertensión arterial (38.5% - 49%), Diabetes mellitus (17% - 26.9%), Enfermedades cardiovasculares (21%), Hipercolesterolemia (18%), Enfermedad pulmonar crónica (4% - 10.4%), Cáncer (1.5% - 8%), Enfermedad renal o hepática crónica (3% cada uno), Estado de inmunosupresión y otros (20%), cifras que coinciden o se asemejan a lo publicado por el ministerio de salud del Perú refieren que los factores de riesgo de mortalidad son (15): la edad mayor de 60 años (especialmente mayor de 80 años), se duplica cada década además refieren que los pacientes con comorbilidades tales como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, enfermedad respiratoria crónica, el cáncer, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica, la obesidad y el embarazo tienen mayor riesgo de complicarse y morir por esta enfermedad.

Zamora (2020) en su estudio refiere que las pruebas moleculares son útiles en la fase de viremia con 80% de diagnóstico mientras que las pruebas serológicas “rápida” son muy eficientes alrededor del día 9 con sensibilidad del

85% pero 90% de especificidad; además, la clínica o sospechosa de infección: prueba rápida, si es positiva tiene el diagnóstico y si es negativa repetir en 4 a 7 días; si la prueba es negativa en personal de salud y policía debe hacerse prueba molecular de inmediato (15).

Oriol (2021) refiere que las medidas a tomar frente a esta pandemia es distanciamiento social, Uso de máscaras (N95) y Lavados de manos; se da de alta 2 semanas posterior a inicio de síntomas (4,15).

Fernández (2020) hace referencia que este virus actúa por medio de su antígeno S el cual se une a la membrana celular de las células que tienen sobre expresado el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) II además este virus necesita de una metaloproteasa llamada TMPRSS2 para que

se active, tenemos que tener en cuenta que fisiológicamente hay un equilibrio entre ECA I (transforma la angiotensina I en angiotensina II su función es vasoconstricción, activación simpática, inflamación, proliferación celular y resorción renal de sodio) y ECA II (ella estimula a la angiotensina 1-7 las cuales producen vasodilatación, inhibición del crecimiento celular e inhibición de la apoptosis); este virus se ancla e interfiere con la función del receptor ECA II (enzima convertidora tipo II de la angiotensina) para ingresar a la célula y replicarse. Este receptor (ECA II) se encuentra en el pulmón, intestino, riñón y corazón entre otros.<sup>10,11</sup> Como se ha escrito líneas arriba este virus produce un desequilibrio entre la ECA I y ECA II produciendo compromiso multiorgánico hasta la muerte del paciente; el daño de estos órganos es por (10): inducido directamente por el virus al posesionarse e

ingresar en la célula diana para replicarse; indirectamente al interferir con la actividad de la ECA II, ya que usa al ECA II para introducirse dentro de la célula y por la respuesta anómala del paciente que puede derivar en el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), sepsis, shock séptico, disfunción o falla multiorgánico, como efecto secundario a la tormenta de citoquinas que se produce por la estimulación o sobre estimulación de los linfocitos y macrófagos y otras células de la defensa innata.

“Para penetrar con éxito en las células, muchos virus requieren que las glucoproteínas de membrana estén en forma de RSH reducida en lugar de oxidarse” (RSSR) (11,8); La estructura del corona virus tiene regiones ricas en cisteína, incluidas las proteínas de la espiga y la envoltura que presenta lípidos con dobles enlaces de carbono los cuales son alterados por el ozono (1,43); además, la proteína de pico de coronavirus también es rica en triptófano que también es vulnerable a la oxidación (8). “Una vez ingresado el virus al intracelular de la célula diana se replica al actuar como ARN mensajero en el ribosoma posteriormente se acoplan con el resto de su estructura formando nuevos virus para luego salir de la célula; esta célula infectada por virus es destruida por el sistema inmune por el interferón y citocinas las cuales al final van a producir los síntomas y signos del paciente con COVID 19 desde un estado de salud leve hasta muy crítico o muerte del paciente; además es probable que el virus del SARS; basado en lo que se sabe acerca de Coronaviridae, tenga una alta tasa de mutación, lo que permite que cualquier individuo albergue numerosas especies. En vista del hecho de que existen tantas variantes mutacionales en cualquier individuo afectado, la creación de

un espectro antigénico de viriones lisiados podría proporcionar una estimulación única del sistema inmune específica del huésped, diseñando lo que podría llamarse un huésped específico autovacuna” (1).

Gauna (2020) refiere que los pacientes con COVID-19 que se agravan rápidamente presentan datos clínicos y de laboratorio compatibles con el (30):

**1° El Síndrome de Activación Macrofágica (SAM)** “Mucho de estos pacientes eran jóvenes o adultos aparentemente sanos, sin embargo, hicieron un cuadro con desenlace fatal, dicha situación no puede ser explicada por un estado de inmunodeficiencia, por el contrario, parecen haber tenido una respuesta inmune exagerada responsable de este final. En la fisiopatología del SAM se observa: proliferación incontrolada de las células T, Activación excesiva de los macrófagos. Hipersecreción de citocinas pro inflamatorias, interleucina (IL) IL – 1 $\beta$ , IL – 6, interferón y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Todas estas alteraciones fueron descritas por nuestros colegas en muchos pacientes con formas graves de infección con COVID-19, por lo cual entendemos que su diagnóstico precoz es imprescindible para disminuir la mortalidad”. De los parámetros de laboratorio consideramos a la hiperferritinemia como el mejor indicador de la presencia de esta respuesta inmune exagerada, además, la presentación clínica del SAM es generalmente aguda, requiriendo de la admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos, con fiebre alta que no remite, pancitopenia, hepatomegalia, linfadenopatías generalizadas y elevación de enzimas hepáticas, pudiéndose observar en algunos casos alteraciones en las pruebas de coagulación, elevación de ferritina sobre 500

a 10.000ng/ml y disfunción del Sistema Nervioso Central en un tercio de los casos (la característica patognomónica se encuentra en el aspirado de médula ósea (AMO), que muestra numerosas histiocitos morfológicamente benignos con actividad hemofagocítica. Su diagnóstico es un reto para el médico, ya que puede imitar recaídas o complicaciones infecciosas.

**2° Presencia de microtrombos:** Acompañando a la respuesta Macrofágica descontrolada (SAM), se encuentra en estos pacientes una activación patológica de la trombina, observándose múltiples episodios trombóticos que van desde una isquemia periférica, trombo embolismo pulmonar hasta coagulación intravascular diseminada (CID). Estas complicaciones fueron la causa de muerte en muchos de estos enfermos. El parámetro de laboratorio más apropiada para reconocer este estado trombótico es Dímero D elevado, este autor también considera criterios diagnósticos de RITAC (Respuesta inmune trombótica Asociada a COVID-19): paciente con infección confirmada de COVID-19 con síntomas respiratorios que presente uno o más de los siguientes criterios: Dímero D: $>1.000\text{ng/ml}$ , Ferritina  $>500\text{ ng /ml}$ , Disnea de rápida progresión, Hipoxemia Refractaria, Fenómenos trombóticos y Shock; a los pacientes con criterio de RITAC recomendamos que junto con el resto de tratamiento propuesto por las autoridades sanitarias de Argentina, se le administre Metotrexato + Heparina de bajo peso molecular con el objetivo de frenar respuesta inmunotrombótica asociada al COVID-19, disminuyendo de esta forma la morbimortalidad de esta enfermedad. En este estudio los investigadores

justifican los fármacos elegidos tales como el Metotrexato: “los pacientes con criterios diagnósticos de RITAC empeoraran rápidamente. Ante la imposibilidad de usar anticuerpos monoclonales por el elevado costo, consideran el Metotrexato una excelente alternativa por su eficacia disponibilidad, bajo precio y amplia experiencia en su utilización en la artritis reumatoide, a bajas dosis, bloquea la vía Jak / Stat. Esta vía intracelular está implicada directamente con la transducción de información generada por diversas citosinas y controla respuestas inmunitarias e inflamatorias. Se demostró la determinación de la capacidad del Metotrexato de limitar la respuesta pro – inflamatoria de macrófagos disminuyendo la liberación de interleucinas y FNT a ello también consideran el uso de la Heparina de bajo peso Molecular (HBPM) ya que este fármaco aumenta la actividad de la antitrombina III por lo cual bloquea la activación patológica de la trombina. De esta forma puede evitar o disminuir los fenómenos trombóticos antes mencionados que hubieran agravado el cuadro del paciente, estos investigadores recomiendan la dosis del metotrexato a usar es 1mg/Kg intramuscular administrados a días alternos (1,3,5,7). Acompañar este tratamiento con ácido fólico y controles hematológicos y hepáticos habituales. Si existiese alguna situación que impida la administración del metotrexato puede utilizarse Corticoides a dosis altas como alternativa (1-2 mg/Kg/día de Prednisona o sus equivalencias), en cuanto a la enoxaparina su dosis es de 100 UI/Kg vía subcutánea cada 24 horas hasta la recuperación del paciente, en su defecto utilizar la HBPM que se disponga en el momento”.



**OZONO:** Se ha demostrado que el ozono tiene un efecto viricida mucho más rápido que el cloro, en un tiempo de 0.2 a 1.0 segundos, 95 a 99% del virus era inactivados. La descomposición del ozono es oxígeno; la vida media del ozono a temperatura ambiente (~ 25° C) en agua esta activada por 15 a 20 minutos, y como máximo 2 a 3 días en el aire (1,5,7). El ozono se extingue casi instantáneamente al contacto con la sangre (8). Los mecanismos de acción del ozono están estrechamente ligados a la producción Ozónidos, Aldehídos, Peróxido de Hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Su interacción siempre será con los dobles enlaces celulares (plasma y membranas). Interacciona con moléculas de ADN y restos de cisteína de las proteínas (27). la actividad antiviral, incluye los daños en la cápside, oxidación de la envoltura lipídica, modificaciones en la estructura que impide la unión al receptor y la penetración en la célula.

¿Qué son la Especies Reactivas del Oxígeno (ERO)? “dentro de ellas, podemos señalar, entre otros a: Radical hidroxilo (OH), Anión Superóxido,

Oxígeno, Óxido nítrico (NO), Peroxinitrito, Peróxido de Hidrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), Acido hipocloroso (HCIO). Las ERO tienen diversas fuentes de obtención biológica en el organismo, posibilitando el buen funcionamiento de una serie de procesos vitales, No obstante, su incremento no controlado, está determinado por la patología de un sinnúmero de enfermedades. Los que se encargan entonces de mantener en niveles adecuados a las ERO, serán los sistemas de defensas antioxidantes (SDAO), de los que resaltan dos grandes grupos: los **Enzimáticos** tales como SOD (Superóxido Dismutasa), CAT (Catalasa), GPx (Glutación Peroxidasa), GST (Glutación S Transferasa), GRd (Glutación Reductasa), Citocromo oxidasa) y los **No enzimáticos** tales como

Se (selenio), Cu (cobre) Fe (hierro), Zn (zinc), GSH (Glutación Reducido), Vitamina C, A y E, Ácido úrico y Otros. De estos dos grupos, las enzimas son las de mayor y más efectivo poder regulador. “El aumento significativo de la glucosa 6 Fosfato deshidrogenasa (G6PDH), también debe tenerse en cuenta a la hora del análisis, por su importante papel como enzima reguladora en la vía de las Pentosas Fosfato, a través de la cual se obtiene el NADPH necesario como cofactor de la Glutación Reductasa (papel sinérgico del Sistema de Defensas Antioxidante) y usado en un sinnúmero de reacciones de suma importancia celular, como abastecedor de protones y Ribosa Fosfato para la síntesis posterior de Ácidos Nucleicos; Como conclusiones, podemos entonces establecer que el ozono (a pesar de ser oxidante poderoso), fue capaz de estimular defensas antioxidantes, promoviendo un fenómeno de pre condicionamiento o adaptabilidad al estrés oxidativo” (27).

El mecanismo de acción clave de la terapia con ozono es su acción sobre la proteasoma y la cascada de inflamación, para controlar proceso inflamatorio, al estimular el factor nuclear Nrf2 e inhibiendo el factor nuclear NFkB (28).

Ricevuti (2020) refiere que el dominio de Nrf2 es responsable de la activación de la transcripción de elementos de respuesta antioxidantes tras la inducción de la transcripción ARE, una variedad de enzimas antioxidantes aumenta los niveles de concentración en respuesta al estrés oxidativo transitorio del ozono, los antioxidantes creados actúan como eliminadores de radicales libres clínicamente relevantes para una amplia variedad de enfermedades, además, el autor demostró en el 2016 el efecto protector de la ozonoterapia era logrado por su propiedad antiinflamatoria a través de la

modulación del inflamasoma NLRP3. El ozono a baja concentración podría mejorar efectivamente la isquemia – reperusión de órganos eso es lo que sucede en los pulmones de los pacientes afectados por la infección por COVID19 (28).

El ozono produce cambios Reológicos: “revierte la aglomeración eritrocitarias de las enfermedades arteriales oclusivas; incrementa la flexibilidad y plasticidad eritrocitarias; favorece el transporte y entrega de oxígeno tisular”(7); incrementa la velocidad de Glicólisis del eritrocito inicialmente, el 2,3 difosfoglicerol (2,3DPG), derivado del aumento del proceso glucolítico, es un inhibidor directo de la afinidad de la Hemoglobina por el Oxígeno, facilitando el desprendimiento de este de la Oxihemoglobina, además estimula la producción de Glutación, al favorecerse el ciclo de las Pentosas Fosfato, con el correspondiente aumento del NADPH que es el cofactor de la Glutación Reductasa (GRd), garantizando el buen funcionamiento de la Peroxidasa que depende del Glutación reducido para catalizar sus reacciones, donde los hidroperóxidos orgánicos los transforman en alcohol y agua. El ozono aumenta las concentraciones de prostaciclina que es un potente vasodilatador además disminuye tromboxanos B2 (TxB2 vasoconstrictor potente) y el tromboxano A2 (TXA2 potente agregante plaquetario), Por lo que el ozono produce un cierto carácter inhibitorio de la agregación plaquetaria y de una posible acción fibrinolítica; además las concentraciones de óxido nítrico se elevan significativamente (27). El ozono tiene un efecto de protección endotelial y antitrombótico al estimular la Superóxido Dismutasa la cual disminuye al radical anión Superóxido por lo que

este radical no se une al óxido nítrico (NO) por lo tanto no se forma el radical Peroxinitrito que es muy dañino en las células con ello evitamos la sobreexpresión de moléculas de adhesión intercelular (ICAM) por lo que no se dañaría el endotelio al no exponer el colágeno por lo tanto no se formarían trombos. La ozonoterapia al inhibir la sobreexpresión de ICAM vía inmunomodulación evitaría de cierta forma la unión de monocitos a células endoteliales. Esto hace que no se produzca la obliteración capilar. Por otra parte, se disminuiría la posibilidad de que la ICAM se una al fibrinógeno evitándose la activación de la coagulación (13), El ozono induce la formación de interferón gamma (parte esencial de la defensa antiviral del cuerpo) (8); Es notable que el efecto de estimulación de la inmunidad humoral se mantenga aun en el periodo de 6 meses posteriores a la finalización de los tratamientos; el ozono no puede intervenir sobre las causas primarias de la enfermedad, pero es capaz de revertir el efecto del estrés oxidativo crónico y modular el patrón de citocinas Th1 hacia Th2 (5). Otro punto a favor de la acción de la ozonoterapia es que ejerce también su actividad regulando o activando o modulando tres factores de transcripción: el NFkB, el Nrf2 y el factor de hipoxia inducible tipo 1 alfa (en estados de hipoxia se activa esta molécula el cual va a estimular la producción de moléculas que se unen con el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular estimulándolo y por ende producir neovascularización, se cree a su vez que este factor está aumentando en zonas o regiones de más de 3000 msnm, por lo que podría producir disminución de los receptores ECA II, los cuales los reemplaza por los receptores ECA I). factores especialmente críticos en los pacientes con covid19 es la relación que puede tener la acción

del NFkB y el Nrf2 ya que ellos regulan la cascada inflamatoria – anti inflamatoria. No solo existe una tormenta inflamatoria de citocinas, sino que también existen otras citocinas que tienen carácter antiinflamatorio y que intervienen en la vuelta a la normalidad desde la inflamación (homeostasis de la inflamación), se ha visto que la ozonoterapia acelera esta parte, la antiinflamatoria. La ozonoterapia es una terapia dosis acumulativa, funciona con sesiones, a lo largo del tratamiento se constata un potente efecto antiinflamatorio, efecto que, en las enfermedades agudas, se puede evidenciar casi de inmediato (7,38).

“Los leucocitos, íntimamente conectados a la función inmune, muestran buena resistencia al ozono porque poseen enzimas que los protegen de la confrontación oxidativa. Estas enzimas incluyen Superóxido Dismutasa, glutatión y catalasa” (1).

El ozono modula la producción del factor nuclear Nrf2 (estimula la producción de citocinas antiinflamatorias) y NFkB (induce la producción de citocinas pro inflamatoria) e induce el reequilibrio del ambiente antioxidante (7,28). La terapia con ozono estabiliza el metabolismo hepático y los niveles plasmáticos del fibrinógeno y la protrombina los cuales tienden a normalizarse en pacientes infectados con SARS; en este estudio también refieren que el ozono previene el daño oxidativo al corazón, hígado, pulmón y riñón (22).

“En las inmunodeficiencias humorales tratadas con ozonoterapia se describen resultados que muestran incrementos de las inmunoglobulinas. Es notable también, que el efecto de estimulación de la inmunidad humoral se

mantenga incluso en el periodo de 6 meses posteriores a la finalización de los tratamientos, la tendencia se mantuvo ascendente un año después” (5).

En las enfermedades autoinmunes, los tejidos «diana» son infiltrados por macrófagos, neutrófilos y linfocitos TCD8 +, responsables de producir especies reactivas del oxígeno y citocinas proinflamatorias con patrón de respuesta T helper 1(Th1). Las citocinas inhibitorias, del padrón de respuesta T helper 2 (Th2), están suprimidas. la terapia más efectiva será la que logre restablecer el balance entre ambos patrones tal como el ozono, si bien es cierto que la ozonoterapia no puede intervenir sobre las causas primarias de la enfermedad, pero es capaz de revertir el efecto del estrés oxidativo crónico y modular el patrón de citocinas de Th1 hacia Th2 (5).

El ozono tiene diferentes vías de colocación, los cuales son (5,7):

**El ozono por vía rectal** (en conejos) “se disuelve inmediatamente en el agua que recubre los epitelios y reacciona con las heces, mucoproteínas y otras biomoléculas presentes, lo que genera H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y POL. Los POL, el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y el oxígeno pasan a través de la musculatura y son absorbidos por la vía linfática y los capilares venosos, alcanzan el hígado y entran en la circulación general. Esto ha permitido que sea considerada una vía alternativa para la autohemoterapia mayor”.

**La autohemoterapia mayor con ozono** se extrae una parte alícuota de sangre (50 a 300ml) de un paciente afectado por virus, se anti coagula, se conecta con una mezcla de ozono /oxígeno y luego se vuelve a infundir (1).

**La solución salina ozonizada:** este método consiste en burbujear y saturar una solución fisiológica con mezcla de ozono y oxígeno a concentraciones establecidas y por unos 20 – 30min; la solución salina ozonizada ha demostrado ser especialmente efectiva en enfermedades virales como Epstein Barr, Citomegalovirus, papiloma virus, VIH, herpes, etc. En particular no se observan cantidades notables de hipocloritos y cloratos. Las moléculas formadas durante la ozonización en soluciones acuosas mejoran el transporte a través de membrana celular no solo de electrolitos, sino posiblemente también de otras sustancias (22).

Sobre los marcadores de inflamación para COVID-19, el Ministerio de Salud del Perú refiere que son: Linfopenia  $< 800$  células / $\mu$ L, Proteína C Reactiva  $> 100$ mg/dl, Ferritina  $> 700$  ng/ml, Dímero D  $> 1000$  $\mu$ g/ml y DHL  $> 350$  U/L (44).

Estado ácido base arterial: “los pacientes graves infectados por COVID-19 desarrollan insuficiencia respiratoria aguda, por lo que es importante tener presente las alteraciones en la gasometría arterial en esta patología para poder realizar una rápida y correcta validación de los resultados. Los principales cambios que veremos en la gasometría arterial en un paciente sin patología de base serán: la PaO<sub>2</sub> disminuida (menor o igual a 60 mmHg), el aumento de la PaCO<sub>2</sub> y la acidosis respiratoria, que puede presentarse junto a acidosis metabólica por presencia de ácido láctico. Todos son de relevancia para cálculo de Score SOFA” (36).

Reacción de Jarisch – herxheimer: es una reacción febril aguda que ocurre tras la administración de antimicrobianos en diversas enfermedades espiroquetales. Ocurre durante las primeras 24 horas posteriores al inicio del tratamiento y está acompañada de síntomas como hipotensión, escalofríos, diaforesis, cefalea, náuseas, mialgias y exacerbación de las lesiones cutáneas. Se ha propuesto que la liberación de lipoproteínas, citoquinas y complejos inmunes, tras el tratamiento, es la causa de la reacción de Jarisch- Hexheimer. Asimismo, se cree que la activación de la tormenta de citoquinas puede tener un papel fundamental en su patogénesis. Los implicados son el FNT, la IL-6 y la IL-8. Durante el tratamiento se puede administrar entre 50 y 100 miligramos de Prednisona vía oral (9).

### **2.3 Marco Conceptual**

- COVID-19.- Adhanom (2020) define al COVID-19 como: “es una enfermedad infecciosa viral causada por el virus SARS-CoV-2” (8).
- Ozonoterapia. – Arenas (2020) define a la ozonoterapia como: un tratamiento que utiliza el ozono el cual es una configuración natural de tres átomos de oxígeno, tiene una vida media de aproximadamente una hora a temperatura ambiente, volviendo al oxígeno, es un germicida extremadamente efectivo contra virus y bacterias a través de la oxidación (13).
- Edad. – Lynch (2019) define a la edad como: “es el periodo en que transcurre la vida de un ser vivo” (54).



- Sexo. – Licea (2018) define al sexo como: “la diferenciación sexual es un proceso secuencial y organizado para formar el aparato masculino (hombre) y femenino(mujer)” (37).
- Índice de masa corporal (IMC). - Lynch (2019) define al IMC como: “el IMC es igual al peso/talla<sup>2</sup> siendo su punto medio 19 – 26 kg/m<sup>2</sup>, el IMC más utilizado para obesidad es 30 o más” (54).
- Vacunación- Licea (2018) define a la vacunación como: “es la inoculación o administración de una vacuna para proteger el organismo contra una enfermedad determinada o para combatir una enfermedad en evolución” (37).
- Vivo. – Lynch (2019) define al vivo como: “palabra que hace referencia a la maravillosa realidad que es la vida, es decir, todo aquello que sigue el ciclo de nacimiento reproducción y muerte” (54).
- Fallecido. – Lynch (2019) define al fallecido como: “muerto, es un efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo y con ello el” (54).
- Congestión nasal. - Licea (2018) define a la congestión nasal como: “nariz tapada” se produce cuando los tejidos nasales adyacentes y los vasos sanguíneos se inflaman causando una sensación de congestión” (37).
- Tos. – Lynch (2019) define a la tos como: “una persona tiene expulsión brusca del aire contenido en los pulmones producido por la irritación de las

vías respiratorias o para mantener el aire de los pulmones limpio de sustancias extrañas” (54).

- Cefalea. – Lynch (2019) define a la cefalea como: “es cuando una persona tiene un síntoma que refiere a cualquier tipo de dolor localizado en la cabeza” (54).
- Dolor faríngeo. - Lynch (2019) define al dolor faríngeo como: “faringitis es causado por la inflamación de la parte posterior de la faringe” (54).
- Mialgia. – Licea (2018) define a la mialgia como: “dolor muscular, se produce por el estrés mecánico sobre estructuras sensibles como ligamentos, articulaciones, vértebras y músculos” (37).
- Escalofríos. – Lynch (2019) define a los escalofríos como: “una reacción fisiológica del cuerpo a la sensación de frío y puede presentarse con una fase de temblores junto con palidez” (54).
- Malestar general. – Lynch (2019) define al malestar general como: “cuando una persona tiene un síntoma que se puede presentar con cualquier afección medica; la fatiga ocurre junto con el malestar en muchas enfermedades” (54).
- Fiebre. – Licea (2018) define a la fiebre como: “el aumento de la temperatura corporal; en temperatura rectal es mayor de 38°c, temperatura axilar es mayor de 37,5°c” (37).

- Alteración del olfato. – Haehner (2020) define a la alteración del olfato como “el no poder reconocer el sabor de un alimento o al no poder reconocer el escape de gas lo que pone en peligro la salud y la vida de la persona” (52).
- Diarrea. – Cheung (2020) definen a la diarrea como: “un cambio en las evacuaciones intestinales que causa heces más blandas que lo normal” (49).
- Dolor en tórax. – Lynch (2019) define al dolor en tórax como: “la presencia de dolor o molestia anómala localizado en el tórax “(54).
- Náuseas. – Cheung (2020) define a las náuseas como: “cuando una persona tiene repugnancia o asco muy intenso que se siente por una cosa “(49).
- Vómitos. – Cheung (2020) define a los vómitos como: “la expulsión violenta y espasmódica del contenido el estómago a través de la boca “(49).
- Irritabilidad. – Lynch (2019) define a la irritabilidad como: “tendencia a irritarse por cualquier cosa, incluso por cosas que no irritan a otras personas” (54).
- Confusión. – Lynch (2019) define a la confusión como: “cuando una persona le falta de orden o de claridad cuando hay muchas personas o cosas juntas” (54).
- Zubrod o ECOG.- Quiroz (2020) define al Zubrod como: “una forma práctica de medir las calidad de vida de un paciente cuya expectativa de vida cambia en el transcurso de meses, semanas o días, ECOG 0: el paciente esta asintomático; ECOG 1: el paciente presenta síntomas que le impide realizar trabajos arduos, el paciente permanece en cama durante las horas de sueño

nocturno; ECOG 2: el paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, presenta síntomas que le obliga estar en cama pero menos del 50% del día; ECOG 3: el paciente está en cama más de la mitad del día por la presencia de síntomas, necesita ayuda para la mayoría de sus actividades de la vida diaria; ECOG 4: el paciente está en cama el 100% del día y necesita ayuda para todas sus actividades diarias; ECOG 5: fallecido” (43)

- Frecuencia cardiaca. – Licea (2018) define a la frecuencia cardiaca como: el número de veces que late el corazón en un minuto.
- Frecuencia respiratoria. – Licea (2018) define a la frecuencia respiratoria como: “el número de veces que se respira por minuto” (37).
- Hipoxemia. – Lynch (2019) define a la hipoxemia como: “la disminución anormal de la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial por debajo de 60mmhg y los valores menores de 90% arrojados por el pulsímetro” (54)
- Hemoglobina. – Licea (2018) define a la hemoglobina como: “el pigmento rojo de los hematíes de la sangre cuya función consiste en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y pasarlo a los tejidos además de tomar el dióxido de carbono de los tejidos para transportarlos a los alveolos pulmonares para expulsarlos” (37).
- Leucocitos. – Qianwen (2020) define a los leucocitos como: “parte del sistema inmunitario y ayuda a combatir infecciones y otras enfermedades, su valor normal en sangre es de 4500 a 11000 leucocitos por microlitros “(53).

- Neutrófilos. – Sebastián (2020) define a los neutrófilos como: “un tipo de célula inmunitaria que son los primeros que van al sitio de infección, su valor normal oscila entre 2000 a 7500 células por mililitro” (40).
- Linfocitos. – Sebastián (2020) define a los linfocitos como: “un tipo de leucocitos que tienen un papel muy importante en la defensa inmunitaria, se produce en la médula ósea y circulan por la sangre y el sistema linfático, su valor oscila entre 1300 a 4000 linfocitos/ ul “(40).
- Plaquetas. – Lui (2020) define a las plaquetas como: “trombocitos, además, juegan un papel importante en la coagulación, sus valores van de 150000 a 450000 plaquetas/mm<sup>3</sup>” (36).
- PH. – Lui (2020) define al PH como: “un parámetro usado para medir la acidez o alcalinidad de una disolución, el PH indica la concentración de iones de hidrógenos en una disolución, se considera neutra si el PH es 7, el PH de la sangre es 7,35 a 7,45” (36).
- Ácido láctico. – Lui (2020) define al ácido láctico como: “de suma importancia para monitoreo de pacientes en shock permite evaluar el estado de hipoxia tisular y monitorear la reanimación de los pacientes graves, los valores mayores a 2 está relacionado con el aumento de la mortalidad” (36).
- TGO (transaminasa glutámica oxalacética) o AST (aspartato aminotransferasa). – Lui (2020) define a la TGO como: “enzimas transaminasas presentes en el interior de diferentes células del cuerpo (hígado, miocardio, musculo esquelético, páncreas, riñones y glóbulos rojos), sus valores sanguíneos normales van de 5 a 40 u/l” (36).

- TGP (transaminasa glutámica pirúvica). – Lui (2020) define al TGP como: “enzimas transaminasas, se encuentran en las células del hígado, son responsables de la metabolización de algunas proteínas, sus valores sanguíneos normales van de 7 a 56 u/l “(36).
- Creatinina. - Lui (2020) define a la creatinina como: “un compuesto que se produce a partir de la degradación de la creatina esta sustancia es el producto de desecho del metabolismo normal, que se realizan en los músculos, por lo general esta se produce siempre en el cuerpo en una tasa muy constante, pero depende de la masa muscular, sus cifras en sangre van de 0,6 a 1,1 mg/dl en mujeres y 0,7 a 1,3 en varones”
- Urea. – Lui (2020) define a la urea como: “un compuesto orgánico blanco y cristalino, es el principal producto final del metabolismo proteico en los seres humanos, valores séricos normales de 22 a 46 mg/dl “(36).
- Glucosa. – Lui (2020) define a la glucosa como: “un monosacárido, es la primera fuente de energía del organismo, la glicemia es la cantidad de glucosa contenida en la sangre, los valores normales van de 60 a 110 mg/dl” (36).
- Proteína C reactiva (PCR). – Lui (2020) define a la PCR como: “una proteína plasmática circulante que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda), marcador bioquímico de inflamación., su valor normal es 0,8 mg/dl a menos” (36).
- Deshidrogenasa láctica (DHL). – Peñas (2018) define a la DHL como: “elevado cuando hay daño celular: marcador de daño tisular pulmonar. se debe tener en cuenta la baja especificidad de la enzima ya que puede estar

aumentada por otras causas o causas pre analíticas como la hemólisis. la deshidrogenasa láctica (DHL) es una enzima del metabolismo intermedio presente en todas las células del organismo. los distintos tejidos contienen diferentes cantidades y formas de esta enzima, así mientras corazón, riñón, cerebro y hematíes muestran un predominio de isoenzimas 1 y las isoenzimas intermedias, 2,3 y 4 destacan en pulmón, bazo ,glándulas endocrinas nódulos linfáticos y plaquetas, la 5 se encuentra fundamentalmente en hígado y musculo esquelético, sugieren que la isoenzimas 1 predomina en tejidos ricos en aporte de oxígeno que sufren metabolismo oxidativo, mientras la 5 es la principal forma hallada en el musculo esquelético, al tratarse de un tejido que experimenta glucolisis anaerobia con acumulación de lactato y piruvato”(35).

- Dímero D.- Lui (2020) define al dímero D como: “un fragmento de proteína que se produce cuando un coagulo de sangre se disuelve en el cuerpo, es un marcador de generación de trombina y fibrinólisis. en la activación de la coagulación, se genera trombina que resulta en la conversión de fibrinógeno a fibrina con la consecuente generación de productos de degradación conocidos como dímero D, este proceso ya conocido en los pacientes con sepsis también puede ocurrir en algunos pacientes infectados con sars.cov-2 y se ha identificado al valor del dinero D como un índice pronóstico de severidad y mortalidad. valores superiores a 1000 µg/l. se asocian con un riesgo 18 veces mayor de mortalidad. valores 4 veces superiores al valor de referencia son usados para inicio de terapia anticoagulante con heparina de bajo peso molecular en dosis profilácticas o intermedias” (36).

- Quick sofa. – Lui (2020) define al quick sofa como: “con dos o más criterios se identifica el riesgo de sepsis y se toman conductas como vigilancia estricta de las funciones vitales y de parámetros de laboratorios; el Quick sofa tiene tres criterios los cuales son: alteración del nivel de conciencia (Glasgow:  $\leq 13$ ), presión arterial sistólica menor de 100 mmHg. y frecuencia respiratoria mayor o igual de 22 respiraciones por minuto” (36).
- Antibióticos. – Lynch (2019) define a los antibióticos como: “un agente anti patógeno el cual está diseñado para frenar la capacidad de reproducción de una bacteria que afecte el organismo”(54).
- Broncodilatadores. – Lynch (2019) define a los broncodilatadores como: “una sustancia, generalmente un medicamento que causa que los bronquios y bronquiolos de los pulmones se dilaten, provocando una disminución de la resistencia al ingreso del aire y permitiendo así un flujo de aire” (54).
- Comorbilidad. – Lynch (2019) define a la comorbilidad como: “la ocurrencia simultanea de dos o más enfermedades en una misma persona” (54).
- Eficacia. – Lynch (2019) define a la eficacia como: “la capacidad de realizar un efecto deseado, esperado de un fármaco, debe usarse solo cuando va a beneficiar a un paciente; la eficacia describe la reacción máxima que se puede lograr con una droga, los resultados orientados al paciente son aquellos que afectan el bienestar del paciente, ellos comprenden uno o más de los
- siguientes: prolongación de la vida, mejoramiento de la función y alivio de los síntomas” (54).



- Tratamiento estándar. – Lynch (2019) define al tratamiento estándar como: “tratamiento que los expertos en medicina aceptan como apropiado para determinado tipo de enfermedad y que los profesionales de la salud usan de manera amplia. También se llama atención medica estándar, estándar de atención y tratamiento de referencia” (54).

## **CAPÍTULO III**

### **HIPÓTESIS**

#### **3.1 Hipótesis General**

La ozonoterapia es eficaz en el tratamiento de los pacientes con COVID-19 de un Hospital Regional.

La ozonoterapia no es eficaz en el tratamiento de los pacientes con COVID 19 de un Hospital Regional.

#### **3.2 Hipótesis Especificas**

1. La ozonoterapia disminuye el tiempo de hospitalización de los pacientes con COVID-19 de un Hospital Regional.

La ozonoterapia no disminuye el tiempo de hospitalización de los pacientes con COVID-19 de un Hospital Regional.

2. La ozonoterapia disminuye la mortalidad de los pacientes hospitalizados con COVID 19 de un Hospital Regional.

La ozonoterapia no disminuye la mortalidad de los pacientes hospitalizados con COVID 19 de un Hospital Regional.

3. La ozonoterapia disminuye la mortalidad de los pacientes COVID-19 con comorbilidades de un Hospital Regional.

La ozonoterapia no disminuye la mortalidad de los pacientes COVID-19 con comorbilidades de un Hospital Regional.

4. La ozonoterapia disminuye los síntomas y signos al alta de los pacientes con COVID-19 de un Hospital Regional.

La ozonoterapia no disminuye los síntomas y signos al alta de los pacientes con COVID 19 de un Hospital Regional.

### 3.3 VARIABLES

Tabla N° 1 Definición conceptual y operacional de las variables. Hospital Regional. Huancayo-Perú. 2020

VAR	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ÍTEM Encuesta.
Ozono terapia	Arenas, <sup>13</sup> (2020) define a la ozonoterapia como una terapia complementaria que utiliza el ozono como agente terapéutico.	Esta variable se midió mediante el experimento.	<b>Uso de ozonoterapia</b>	Grupo control (tratamiento estándar)  Grupo experimental (tratamiento estándar y ozonoterapia)	NO SI
Eficacia	Shalini, <sup>54</sup> (2019) Refiere que la eficacia es la capacidad de producir un efecto, se mide bajo la supervisión de expertos en un grupo de pacientes y se debe considerar prolongar la vida, mejoría de la función, alivio de los síntomas.	Esta variable se midió mediante el experimento	Tiempo de hospitalización de los pacientes con COVID-19.	Día del alta – día de inicio del tratamiento de ozonoterapia con el tratamiento estándar.  Día del alta – día de inicio del tratamiento estándar.	Número de días de hospitalización.
			Mortalidad de los pacientes con COVID-19.	Mortalidad de pacientes con COVID-19 tratados con ozonoterapia. Mortalidad de paciente COVID-19 sin ozonoterapia	MUERTO VIVO MUERTO VIVO
			Mortalidad de los pacientes con COVID-19 y con comorbilidades.	Mortalidad de pacientes con COVID-19 con comorbilidades con ozonoterapia. Mortalidad de pacientes con COVID-19 con comorbilidades sin ozonoterapia.	MUERTO VIVO MUERTO VIVO
			Pre test se midió los síntomas y signos antes del experimento.  Post test: se midió los síntomas y signos después del experimento.	Síntomas y signos al ingreso y al alta con ozonoterapia.  Síntomas y signos al ingreso y al alta sin ozonoterapia.	SI / NO  SI / NO

## CAPÍTULO IV

### METODOLOGÍA

#### 4.1 Método de Investigación

Método hipotético deductivo.

#### 4.2 Tipo de Investigación

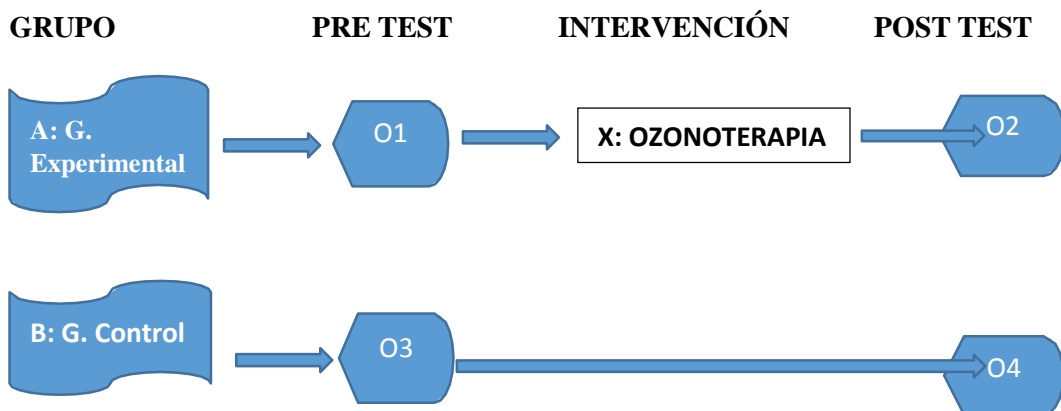
Experimental sub tipo cuasi experimental.

#### 4.3 Nivel de Investigación

Explicativo, aplicativo

#### 4.4 Diseño de la Investigación

Diseño de grupo no equivalente con pre test y post test (antes y después).



**GE:** grupo experimental.

**GC:** grupo control.

**O1, O3:** Mediciones pre test. **O2, O4:** Mediciones post test. **X:**

intervención(ozonoterapia)

### **El protocolo de ozonoterapia es el siguiente:**

Pacientes con COVID 19 en estadio III (severo - crítico) que ingresaron al estudio, se realizó:

1. Grupo experimental (GE: n1): pacientes que reciben tratamiento estándar y ozonoterapia el cual consiste en aplicar una sesión de ozono por día; el ozono va en cloruro de sodio al 0.9% 800cc a burbujeo continuo, a concentración de 50 mg/l pasar en 60 minutos. Se mantendrá el ozono a esta frecuencia por día, hasta el alta médica dado por los médicos del Hospital Regional Clínico Quirúrgico “Daniel Alcides Carrión”- Huancayo.
2. Grupo control (GC = n2): pacientes que solo recibieron tratamiento estándar (MINSA).
3. Se consideró alta: a la alta médica dado por los médicos del Hospital Regional Clínico Quirúrgico “Daniel Alcides Carrión”- Huancayo.

### **4.5 Población y Muestra**

La población estuvo conformada por los pacientes hospitalizados (200 pacientes con Covid severo - crítico) en el Servicio de Medicina del Hospital Regional Clínico Quirúrgico “Daniel Alcides Carrión”- Huancayo, el periodo de investigación comprende del 13 de junio del 2020 al 03 de agosto del 2020.

Determinación de la muestra (para comparar dos medias poblacionales):

$$n = (Z\alpha + Z\beta)^2 \cdot 2 (DE)^2 / (X_1 - X_2)^2$$

**n** = muestra

**Z $\alpha$**  = 1,64 para un valor nivel de error alfa = 0,05 (5%)

$Z\beta = 0,84$  para un valor nivel de error beta = 0,2 (20%)

$DE =$  desviación estándar estimada = 5,668 ( $DE_1=5,668$   $DE_2=2,387$ )

$X_1 - X_2 =$  medias aritméticas estimadas ( $X_1: 13,88$  y  $X_2: 6,63$ )

**Al reemplazar:** 7,52 redondeando son 8 pacientes para cada grupo de estudio (grupo control y grupo experimental).

La muestra no es aleatoria, se obtuvo por formula 8 pacientes para el grupo control y 8 pacientes para el grupo experimental, pero, al ser muy pocos pacientes se decidió enrolar al estudio 50 pacientes por cada grupo de estudio, además, se recurrirá al establecimiento de criterios de inclusión y exclusión, , motivo por lo cual se consideró como muestra a 100 pacientes con diagnostico COVID 19 severo crítico hospitalizados, con este estudio se pretende estimular a la comunidad científica a realizar estudios experimentales con ozonoterapia y Covid 19; según cumplan los siguientes criterios que se detallan a continuación:

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes Hospitalizados en medicina del Hospital Regional Clínico Quirúrgico “Daniel Alcides Carrión”- Huancayo, con diagnóstico de COVID 19 con prueba rápida positivo y/o del hisopado faríngeo (PCR) positivo.
- Pacientes con COVID 19 que cursan con insuficiencia respiratoria severo crítico.
- Tener cuestionario completo.

- Los pacientes del grupo experimental tienen que haber firmado el consentimiento informado para el uso del protocolo de Ozonoterapia para COVID 19.

**Criterios de Exclusión:**

- Pacientes sin diagnóstico de COVID19.
- Paciente que no colabora con el estudio.
- Edad menor de 18 años.
- Pacientes COVID 19 que no aceptan el uso de la Ozonoterapia.
- Paciente que solicita alta voluntaria durante el tratamiento.
- Plaquetas menores a 80000 células/mm<sup>3</sup>

**4.6 Técnicas e Instrumentos de recolección de datos**

- Método:** Se recogerán los datos de la fuente primaria.
- Fuentes de información:** Registro de información en la encuesta.
- Procedimiento de captación directa:** Aplicación de encuesta.
- Instrumentos de Recolección de Datos:** Ficha de recolección de datos (encuesta).
- Autorización**

De la Dirección, de la unidad de capacitación y del Área de COVID-19 del Hospital Regional Clínico Quirúrgico “Daniel Alcides Carrión”- Huancayo (ver anexo 6).

**4.7 Técnicas de procesamiento y análisis de dato**

- a. Se elaboró encuesta.



- b. Se aplicó en forma directa, previa orientación a los encuestados.
- c. Durante el procesamiento de los datos de la información recolectada, se siguió los siguientes pasos: entrada de datos, verificación o convalidación de datos, lectura de la base de datos, y salida de datos para efectuar el análisis estadístico necesario; se utilizó el programa estadístico SPSS 21.
- d. Para el análisis de datos se realizó la estadística descriptiva de los datos luego se realizó el análisis inferencial para contrastar las Hipótesis del estudio mediante lo siguiente:
  - 1- H1: La ozonoterapia disminuye el tiempo de hospitalización de los pacientes con COVID-19 de un Hospital regional: el tiempo de hospitalización es una variable cuantitativa discreta por lo que se usará la T de student, con ello se evaluará el tiempo de hospitalización del grupo control y del grupo experimental.
  - 2- H1: La ozonoterapia disminuye la mortalidad de los pacientes con COVID 19 de un Hospital regional: la variable mortalidad es una variable cualitativa nominal dicotómica por lo que está indicado realizar el estadístico Mc Nemar, además cada covariable será sometido a regresión de Cox para determinar el riesgo de morir por COVID-19.
  - 3- H1: La ozonoterapia disminuye la mortalidad de los pacientes con comorbilidades y con COVID-19 de un Hospital Regional: la variable mortalidad de los pacientes con comorbilidad es una variable cualitativa nominal dicotómica por lo que está indicado realizar el estadístico Mc Nemar con tabla donde presente las variables ozonoterapia, comorbilidad

y estatus de los pacientes, además, se realizará la Regresión de Cox para determinar si es factor de riesgo por medio de la medición de Hazard Ratio.

4- H1: La ozonoterapia disminuye los síntomas y signos al alta de los pacientes con COVID-19 de un Hospital Regional: las variables síntomas y signos al alta son variables cualitativas de tipo nominal dicotómica por lo que está indicado realizar el estadístico Mc Nemar ya que comparará síntomas y signos de los pacientes Covid 19 al ingreso y al alta, además, las variables signos y síntomas serán sometidos a la Regresión de Cox para determinar si alguno de ellos se constituye como factor de riesgo ello mediante la determinación del Hazard Ratio.

#### **4.8 Aspectos éticos de la Investigación**

Se cumplió con los principios de Helsinki, se obtuvo autorización de la jefatura del servicio y de la oficina de capacitación y Dirección del Hospital Regional Clínico Quirúrgico “Daniel Alcides Carrión”, se protegió la confidencialidad de los datos de los pacientes, además, se tiene la autorización del Comité de Ética e Investigación (ver anexo 6).

Nota: Únicamente cuando el grupo control es similar al grupo de tratamiento en todos los aspectos substanciales, la investigación cuasi experimental guarda una gran semejanza con las investigaciones experimentales aleatorizados (Rossi y Freedman 1989),

## CAPÍTULO V

### RESULTADOS

#### 5.1 Descripción de los resultados

**Tabla N° 2 Características descriptivas de las variables en pacientes con COVID-19. Hospital Regional. Huancayo-Perú. 2020**

Características	Pacientes con ozono	Pacientes sin ozono	Reg. COX P / HR
Edad (años, X+-DS)	54 años +-1,9	55 años +-1.8	P>0,05 HR:1
Sexo Masculino (n, %)	31 (31%)	32 (32%)	P>0,05 HR:1
Uso de Anticonceptivos (n, %)	1 (1%)	1 (1%)	P>0,05 HR:1
Status: Fallecidos (n, %)	6 (6%)	25 (25 %)	<b>P: 0,029</b>
Vacunado en < de 12 m (n, %)	10 (10%)	17 (17%)	P>0,05 HR: 1
Presentaron Comorbilidad (n, %)	9 (9%)	27 (27%)	P>0,05 HR: 1
En Menopausia (n, %)	11 (11%)	17 (17%)	P>0,05 HR: 1
Zubrod >= 3 (n, %)	49 (49%)	37 (37%)	<b>P:0,02 HR: 5</b>
FC latidos/min (n, X+-DS)	93 +- 1,5	95 +- 2	P:0,00 HR:1
FR respiración/min (n, X+ DS)	26 +-0,3	26+- 0,4	P>0,05 HR: 1
Hemoglobina (n, X+-DS)	15,9 +- 0,21	19 +-3	P:0,00 HR: 1
TGO (n, X+-DS)	61 +- 5,2	56,6 +- 6,4	P:0,00 HR: 1
TGP (n, X+-DS)	83 +- 7,9	83 +- 7,9	P>0,05 HR: 1
Urea (n, X+-DS)	34,3 +- 2,7	34,3 +- 2,7	P>0,05 HR: 1
Creatinina (n, X+-DS)	0.8 +- 0,03	0.8 +- 0,03	P>0,05 HR: 1

<b>Características</b>	<b>Pacientes con ozono</b>	<b>Pacientes sin ozono</b>	<b>Reg. COX P / HR</b>
Glucosa (n, X+-DS)	209 +- 20	231 +- 16	P:0,00 HR: 1
PCR (n, X+-DS)	149 +-15	130 +- 13	P>0,05 HR: 1
DHL (n, X+-DS)	527 +- 36	505 +- 34	P>0,05 HR: 1
Dímero D (n, X+-DS)	1,5 +- 0,3	0,85 +- 0,03	P>0,05 HR: 1
IMC >= 30 (obeso) (n, %)	14%	22 %	P>0,05 HR: 1
PH (n, X+-DS)	7,41 +- 0,0006	7,41 +- 0,0096	P>0,05 HR: 1
Ácido láctico (n, X+-DS)	1,45 +- 0,09	1,72 +- 0,16	P>0,05 HR: 1
Hipoxemia (n, X+-DS)	130 +- 7,6	171 +- 11,6	P>0,05 HR: 1
Leucocitos (n, X+-DS)	11637 +- 787	12108 +-644	P>0,05 HR: 1
Neutrófilos (n, X+-DS)	9682 +- 595	10415 +- 665	P>0,05 HR: 1
Linfocitos (n, X+-DS)	1330 +- 419	810 +- 75	P>0,05 HR: 1
Plaquetas (n, X+-DS)	303060+- 16705	275600+-16300	P>0,05 HR: 1
QUICK SOFA >= 2 (n, %)	50 (50%)	37 (37%)	P>0,05 HR: 1
Usó antibiótico AE (n, %)	18 (18%)	29 (29%)	P>0,05 HR: 1
Usó Broncodilatador (n, %)	23 (23%)	21 (21%)	P>0,05 HR: 1

Se identificaron 100 pacientes con COVID-19 hospitalizados en el área de medicina del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico “Daniel Alcides Carrión”- Huancayo. encontrando las siguientes características: el promedio en la edad fue de 55 años (de distribución similar entre ambos grupos de estudio), predominó en el sexo masculino (63%, de distribución similar en ambos grupos de estudio), además considerar que la edad y el sexo no son factor de riesgo ni de protección para el COVID-19 (P>0,05 HR:1). En este estudio fallecieron 31 (31%) del total de los pacientes (el 6% pertenece al grupo

experimental y el 25% corresponde al grupo control); el 27% de los pacientes del estudio habían sido vacunados hasta 12 meses antes de la infección por COVID-19, esta variable no se consideró como factor de riesgo ni de beneficio ( $P > 0,05$  HR:1); el 36% de los pacientes tenían alguna comorbilidad, esta variable no se constituyó como factor de riesgo para esta enfermedad ( $P > 0,05$  HR:1).

La mayoría de los pacientes COVID-19 tenían un ECOG (Zubrod  $\geq 3$ ): 86%, de los cuales el 49% pertenecían al grupo experimental y el 37% pertenecían al grupo control, a su vez el Zubrod se constituye como una variable a tener en cuenta, ya que a mayor Zubrod ( $\geq 3$ ) mayor posibilidad de producirse el evento (muerte del paciente con COVID-19), así mismo, el Zubrod mayor o igual a 3 se constituyó como factor de riesgo, por lo que aumenta en 5 veces la posibilidad que se pueda producir el evento que es la muerte del paciente con COVID-19 ya que al ser sometido esta variable a la regresión de COX se encontró un Hazard ratio de 5 por lo que podría considerarse como factor de riesgo en pacientes que presentan Zubrod mayor o igual a 3 (**P: 0,028 HR: 5**).

Los pacientes del estudio tanto del grupo control como del grupo experimental ingresaron con taquicardia (FC  $> 90$ ), taquipnea (FR  $> 26$ ), hemoglobina (promedio: 17,5), transaminasas elevadas (a predominio de TGP), con adecuada función renal (urea y creatinina en valores adecuados), hiperglicemias no solo por diabetes mellitus sino por COVID-19, además recuentos elevados de DHL, PCR, Dímero D, ácido láctico e hipoxemia en ambos grupos del estudio de investigación, en valores críticos en espera de

apoyo ventilatorio mecánico ( $\text{sato}_2/\text{fio}_2 \times 0.67: < 200$ ), además de cursar los grupos de estudio con leucocitosis, neutrofilia, peor QUICK SOFA (el 87% de los pacientes presentaban un puntaje mayor o igual a 2, pero, no fue estadísticamente significativo, ni se constituyó como factor de riesgo), el 47% recibieron antibióticos de amplio espectro y el 44% tuvieron la necesidad de uso de broncodilatadores; todas estas circunstancias o características de estas variables lo catalogan como pacientes COVID-19 en estados crítico de la enfermedad, pero, sin constituirse estadísticamente como variables de riesgo de morir para los pacientes con Covid-19 ( $P > 0,05$  HR:1).

**Tabla N° 3. Tipo de comorbilidades y ozonoterapia. Hospital Regional Huancayo-Perú. 2020**

<b>TIPO DE COMORBILIDADES</b>	<b>Pacientes con Ozonoterapia</b>	<b>Pacientes sin Ozonoterapia</b>	<b>Reg. COX P / HR</b>
Obesidad (n, %)	14 (14%)	22 (22%).	$P > 0,05$ HR:1
>1 Comorbilidad (n, %)	3 (3%)	5 (5%)	$P > 0,05$ HR:1
DM2 (n, %)	4 (4%)	3 (3%).	$P > 0,05$ HR:1
Asma – EPOC (n, %)	1 (1 %)	1 (1%).	$P > 0,05$ HR:1
HTA - CV (n, %)	0 (0%)	1 (1%)	$P > 0,05$ HR:1
No comorbilidades (n, %)	41 (41 %)	23 (23%)	$P > 0,05$ HR:1

Las comorbilidades más frecuentes: la obesidad (36%), más de una comorbilidad (8%) seguido de diabetes mellitus (7%), el asma-EPOC (2%) y por último la hipertensión con o sin enfermedades cardiovasculares (1%), ninguna de estas comorbilidades se constituyó como factor de riesgo o factor de protección frente al COVID-19 ( $P > 0,05$  HR:1).

**Tabla N° 4 Tiempo de hospitalización y Ozonoterapia en pacientes con COVID-19. Hospital Regional. Huancayo-Perú. 2020.**

Grupo	Obs	Tiempo de Hospitalización	Desviación Estándar	Intervalo de confianza
G. Control	50	12,28	6,2	10,4935 - 14,06642
G. Experimental	50	5,88	2,3	5,21130 - 6,548698
Combinación	100	9,08	5,7	7,94638 - 10,21361
Diferencia		6,4		<b>4,516362 - 8,283698</b>

Se acepta H1 por P=0,000, El tiempo de hospitalización se redujo a la mitad en el grupo experimental en relación al grupo control. (6 días vs 12 días respectivamente), por lo que se podría considerar el papel beneficioso de la ozonoterapia.

**Tabla N° 5 Mortalidad y Ozonoterapia en pacientes con COVID-19. Hospital Regional. Huancayo-Perú. 2020.**

Ozonoterapia	Status vivo n (%)	Status P / HR	Total n (%)
NO OZONO (G. Control)	25 (25)	25 (25)	50 (50)
SI OZONO (G. Experimental)	44 (44)	6 (6)	50 (50)
TOTAL	69 (69)	31 (31)	100 (100)

**Prueba de MC NEMAR: 0,029: por lo que se acepta H1;** De un total de 31 fallecidos, 6 pacientes (19,4%) pertenecen al grupo experimental y 25 pacientes (80,6%) pertenecen al grupo control, por lo que se demuestra que la

ozonoterapia disminuye la mortalidad en cuatro veces en pacientes con COVID 19 en estado crítico (19,4% versus 80,6%).

**Tabla N° 6 Mortalidad por ozonoterapia y comorbilidad en pacientes con COVID 19 Hospital Regional. 2020**

Ozonoterapia	Comorbilidad	Status	
		Vivo n (%)	Fallecido n (%)
NO Ozonoterapia	NO comorbilidad	11 (11)	12 (12)
	SI comorbilidad	14 (14)	13 (13)
SI Ozonoterapia	NO comorbilidad	35 (35)	6 (6)
	SI comorbilidad	9 (9)	0 (0)
TOTAL		69 (69)	31 (31)

**Prueba de MC NEMAR: 0,533 Hazard ratio:1.019 (Regresión de Cox)**

Según la tabla el 36% tienen alguna comorbilidad; considerar que ningún paciente falleció (0%) con COVID-19 en estado severo crítico con presencia de alguna comorbilidad y que recibieron ozonoterapia, a diferencia del grupo control (pacientes con COVID-19 con comorbilidad y sin recibir ozonoterapia) donde fallecieron 13 pacientes (13%), aparentemente los pacientes del grupo experimental con comorbilidad viven más que el grupo control con comorbilidad, pero, ello no fue estadísticamente significativo (P: 0,533), por lo que se acepta la Hipótesis nula por lo que la ozonoterapia no disminuye la mortalidad en los pacientes con COVID-19 con alguna comorbilidad, pero,



tampoco lo aumenta por lo que se concluye que la ozonoterapia “aplana” el riesgo aumentado que tienen los pacientes con alguna comorbilidad. Los pacientes con COVID-19 en estado severo crítico y que a su vez presentan alguna comorbilidad, por medio del uso de la ozonoterapia este factor de riesgo “comorbilidad” se neutralizó (P: 0,53, HR: 1).

**Tabla N° 7 Características clínicas y casos al ingreso y al alta en pacientes con COVID-19. Hospital Regional. Huancayo-Perú. 2020.**

Características Clínicas	Casos al ingreso Hospital n (%)	Casos al alta del Hospital n (%)	Casos al alta Grupo Control n (%)	Casos al alta Grupo Experimental n (%)	P Mc Nemar
Congestión nasal	1 (41)	12 (12)	12 (12)	0 (0)	*
Tos	93 (93)	55 (55)	43 (43)	12 (12)	0,000
Cefalea	60 (60)	35 (35)	20 (20)	15 (15)	0,000
Dolor faríngeo	56 (56)	19 (19)	18 (18)	1 (1)	0,000
Escalofríos	61 (61)	10 (10)	7 (7)	3 (3)	0,000
Malestar general	87 (87)	32 (32)	27 (27)	5 (5)	0,004
Fiebre	84 (84)	21 (21)	16 (16)	5 (5)	0,000
Alteración olfato/gust	32 (32)	5 (5)	2 (2)	3 (3)	0,000
Diarrea	27 (27)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	*
Dolor en tórax	89 (89)	63 (63)	35 (35)	28 (28)	0,000
Náuseas y vómitos	22 (22)	5 (5)	5 (5)	0 (0)	*
Irritación / confusión	57 (57)	17 (17)	11 (11)	5 (6)	0,000
Total: Promedio	<b>59 (59)</b>	<b>23 (23)</b>	<b>16,5 (16,5)</b>	<b>6,5 (6,5)</b>	

Nota: \* Prueba de MC NEMAR: no se establece por contener el 0.

## 5.2 Contrastación de la Hipótesis

Los pacientes con COVID-19 al ser hospitalizados presentaron congestión nasal en un 41%, pero, al día del alta presentaron congestión nasal el 12%, todos eran del grupo control y ninguno del grupo experimental, lo cual demuestra el mejoramiento de la congestión nasal al alta en mayor proporción en paciente COVID-19 que recibieron ozonoterapia (12% en grupo control versus 0% en el grupo experimental).

Los pacientes con COVID-19 al ser hospitalizados presentaron tos en un 93%, pero, al día del alta presentaron tos en un 55% (43% eran del grupo control y el 12% eran del grupo experimental), lo cual demuestra el mejoramiento de la tos al alta en mayor proporción en paciente COVID-19 que recibieron ozonoterapia (43% en grupo control versus 12% en el grupo experimental).

Los pacientes con COVID-19 al ser hospitalizados presentaron cefalea en un 60%, pero, al día del alta presentaron cefalea en un 35% (20% eran del grupo control y el 15% eran del grupo experimental), lo cual demuestra el mejoramiento de la cefalea al alta en mayor proporción en paciente COVID-19 que recibieron ozonoterapia (20% en grupo control versus 15% en el grupo experimental).

Los pacientes con COVID-19 al ser hospitalizados presentaron dolor faríngeo en un 56%, pero, al día del alta presentaron dolor faríngeo en un 19% (18% eran del grupo control y el 1% eran del grupo experimental), lo cual demuestra el mejoramiento del dolor faríngeo al alta en mayor proporción en

paciente COVID-19 que recibieron ozonoterapia (18% en grupo control versus 1% en el grupo experimental).

Los pacientes con COVID-19 al ser hospitalizados presentaron escalofríos en un 61%, pero, al día del alta presentaron escalofríos en un 10% (7% eran del grupo control y el 3% eran del grupo experimental), lo cual demuestra el mejoramiento de los escalofríos al alta en mayor proporción en paciente COVID-19 que recibieron ozonoterapia (7% en grupo control versus 3% en el grupo experimental).

Los pacientes con COVID-19 al ser hospitalizados presentaron malestar general en un 87%, pero, al día del alta presentaron tos en un 32% (27% eran del grupo control y el 5% eran del grupo experimental), lo cual demuestra el mejoramiento del malestar general al alta en mayor proporción en paciente COVID-19 que recibieron ozonoterapia (27% en grupo control versus 5% en el grupo experimental).

Los pacientes con COVID-19 al ser hospitalizados presentaron fiebre en un 84%, pero, al día del alta presentaron fiebre en un 21% (16% eran del grupo control y el 5% eran del grupo experimental), ello demuestra el mejoramiento de la fiebre al alta en mayor proporción en paciente COVID-19 que recibieron ozonoterapia (16% en grupo control versus 5% en el grupo experimental), cabe hacer mención que de los 21 pacientes dados de alta con fiebre, 18 fallecieron (16 pacientes del grupo control y 2 del grupo experimental), de los 3 pacientes restantes con fiebre dados de alta al seguimiento de 1 semana no presentaron fiebre en su domicilio. Hay que tener en cuenta que la persistencia de fiebre en

los pacientes COVID-19 contribuye a un desenlace fatal en estos pacientes, sobre todo en el grupo control donde todos los pacientes que presentaron fiebre al alta fallecieron.

Los pacientes con COVID-19 al ser hospitalizados presentaron alteración del gusto y el olfato en un 32%, pero, al día del alta presentaron alteración del gusto y olfato en un 5% (2% eran del grupo control y el 3% eran del grupo experimental), lo cual demuestra el mejoramiento de la alteración del gusto y olfato en pacientes COVID-19 al alta.

Los pacientes con COVID-19 al ser hospitalizados presentaron diarrea en un 27%, pero, al día del alta presentaron diarrea en un 2% (2% eran del grupo control y el 0% eran del grupo experimental), lo cual demuestra el mejoramiento de la diarrea al alta en mayor proporción en paciente COVID-19 que recibieron ozonoterapia (2% en grupo control versus 0% en el grupo experimental).

Los pacientes con COVID-19 al ser hospitalizados presentaron dolor en tórax en un 89%, pero, al día del alta presentaron dolor de tórax en un 63% (35% eran del grupo control y el 28% eran del grupo experimental), lo cual demuestra el mejoramiento del dolor en tórax al alta en mayor proporción en paciente COVID-19 que recibieron ozonoterapia (35% en grupo control versus 28% en el grupo experimental).

Los pacientes con COVID-19 al ser hospitalizados presentaron náuseas y vómitos en un 22%, pero, al día del alta presentaron náuseas y vómitos en un 5% (5% eran del grupo control y el 0% eran del grupo experimental), lo cual

demuestra el mejoramiento de la náuseas y vómitos al alta en mayor proporción en paciente COVID-19 que recibieron ozonoterapia (5% en grupo control versus 0% en el grupo experimental).

Los pacientes con COVID-19 al ser hospitalizados presentaron irritación y confusión en un 57%, pero, al día del alta presentaron irritación y confusión en un 17% (11% eran del grupo control y el 6% eran del grupo experimental), lo cual demuestra el mejoramiento de la irritación y confusión al alta en mayor proporción en paciente COVID-19 que recibieron ozonoterapia (11% en grupo control versus 6% en el grupo experimental).

Es de destacar que los pacientes que recibieron ozonoterapia anularon las siguientes características clínicas: la congestión nasal, la diarrea y las náuseas - vómitos al alta, lo que le hace eficaz en un 100% en estos signos y síntomas de pacientes con COVID-19.

Al someter todas las variables clínicas a regresión de COX se encontró una P ( $P > 0,05$ ) no significativa estadísticamente con un HR: 1 o menos, excepto por la variable malestar general al alta ( $P: 0,004$  HR: 3,69).

Al someter todas estas variables del estudio a la regresión de COX para determinar los factores de riesgo de morir por esta enfermedad de COVID-19, se encontró dos variables las cuales son:

Los pacientes que presentan un Zubrod mayor o igual a 3 tienen un riesgo de 5 veces más la posibilidad de morir por COVID-19 en relación a los pacientes con COVID-19 que presentan un Zubrod menor a 3 (**P: 0,028 HR:5**).

La variable malestar general al alta a la vez de ser estadísticamente significativa se asoció como factor de riesgo de 3,69 veces mayor riesgo de morir por COVID-19 en relación a pacientes que no presentaron malestar general al alta (**P: 0,004 HR: 3,69**).

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente estudio ningún paciente que recibió ozonoterapia complementaria al tratamiento estándar presentó reacciones alérgicas o eventos adversos relacionados con el uso de ozonoterapia lo cual coincide con otros estudios, lo que demuestra la seguridad de la aplicación de este tipo de terapia (6,7,8,18,22); los efectos positivos de la ozonoterapia puede deberse a sus diversos efectos antiinflamatorios e inmunomodulación (disminuye la tormenta de citocinas), ello al modular el Nrf2 y NFkB e inducir el reequilibrio del ambiente antioxidante (22,27,28); la ozonoterapia también es antibacteriano, antimicótico y antiviral (5,7,8,16,17,27,33); antitrombótico (6,13,22) (disminuye la posibilidad de generar tromboembolismo pulmonar), esta última observación por la presencia de hipercoagulabilidad de la sangre que presentan los pacientes antes de empezar el tratamiento (evidenciado en el momento de colocación de vía endovenosa y la dificultad para la salida de sangre y entrada de líquidos), evidenciándose la tendencia a no coagularse la sangre en días posteriores al inicio de la ozonoterapia observación que podría ser útil para la realización de otros estudios relacionados a patologías de trombosis arterial y/o venosa.

El presente estudio la muestra fue de 100 pacientes (50 grupo control y 50 grupo experimental). con una edad media de 55 años, edades semejantes a los estudios de Wei-jie G, donde el promedio de edad es de 47 años (51) y los estudios de Mejía F, donde encuentran el promedio de edad de 60 años (48), por lo que nuestro estudio está dentro del rango de edades (55 años), así mismo, Mejía F, refieren que a mayor edad hay mayor riesgo de presentar la enfermedad crítica por

consiguiente mayor riesgo de mortalidad (en mayores de 60 años la mortalidad es 2 veces más que en pacientes menores de 60 años) (45,46,47,48,50), en nuestro estudio no encontramos la edad como factor de riesgo de muerte por COVID-19, ello se podría explicar por qué todos los pacientes enrolados en nuestro estudio tienen la enfermedad de COVID-19 crítico por lo que no hay forma de comparar con pacientes que presentan COVID-19 en estado leve – moderado, además, el promedio de edad de los pacientes que ingresaron al estudio es de 55 años, edad no relacionada a aumento de la mortalidad por Covid 19.

El sexo masculino es el más afectado (63%), dato que son similares en los estudios de Tenorio J, quien encontró que el 67% eran varones, además refiere el papel de la respuesta inmune innata y adaptativa desarrollada por el sexo femenino puede sugerirse como uno de los principales motivos de su menor infección por virus como el COVID-19 (47), pero, no se sabe el papel del sexo masculino en la patogénesis de este virus; en el estudio realizado por Mejía F, quienes también refieren que el sexo masculino con 65,31% son los más afectados por Covid-19 crítico; no se tiene estudios sobre el papel de las hormonas femeninas (48), pero, en el presente estudio se puede evidenciar porcentajes menores de esta enfermedad en el sexo femenino “papel protector que brinda las hormonas femeninas en esta enfermedad”, pero, ello en el presente estudio no ha sido demostrado como factor de protección frente a esta enfermedad, observación que sería bueno investigar en un estudio próximo o algún reporte posterior por algún investigador.

En cuanto a la vacunación contra neumococos o influenza dentro de los 12 últimos meses de la infección por COVID-19, según nuestro estudio no se comporta como factor de riesgo o de protección ( $P > 0,05$  HR: 1), ni tampoco se ha encontrado



en la literatura por el momento que apoye o refuten este resultado, se colocó esta variable pensando que podría actuar como protección cruzada o exacerbar la Covid 19, pero, no hemos encontrado ninguna relación con la severidad del Covid-19.

Se expuso a las variables a la prueba estadística de regresión de COX para determinar los factores de riesgo, encontrando como factor de riesgo en el presente estudio al Zubrod mayor de 2 (P: 0,02, HR: 5) condiciona a 5 veces más el riesgo de morir por COVID-19 en relación a pacientes con Zubrod menor de 3, este resultado se asemeja al estudio realizado por Jeremy W, donde presentan también al Zubrod como el riesgo (RR:4) de 4 veces más de morir por COVID-19 en pacientes que a su vez presentan cáncer (45), no se ha encontrado otros estudios que relacione Zubrod y COVID-19, además, considerar que a mayor Zubrod mayor posibilidad de morir por COVID-19.

Los estudios de Bermejo (39) y de Sebastián (40) refieren que la presencia de linfopenia es considerada como factor de mal pronóstico en relación a la gravedad y mortalidad del paciente; hecho que coincide con este estudio ya que los pacientes enrolados al presente estudio son catalogados como pacientes COVID-19 severo - críticos que además presentan en la mayoría valores de linfopenia.

La persistencia de fiebre en los pacientes COVID-19 contribuye a un desenlace fatal en los pacientes con COVID-19 severo crítico (fallecieron: 17 pacientes del grupo control y 1 del grupo experimental), en el estudio realizado por Vélez M, et al (2020) refiere que la fiebre es el signo más frecuente encontrado en los pacientes con COVID-19 (88,7%), pero, no lo presenta como factor de riesgo de mortalidad para esta enfermedad (50).

El tiempo de hospitalización resultó 12,28 días en los pacientes con COVID-19 severo crítico que solo usaron tratamiento estándar (grupo control) versus 5,88 días en los pacientes COVID-19 del grupo experimental, lo que demuestra la eficacia de la ozonoterapia para contrarrestar la enfermedad o acelerar la recuperación de los pacientes con COVID-19 severo crítico, hay estudios que reportan hospitalización de hasta 30 días, aunque no hay otros estudios realizados para poder comparar sobre la eficacia de la ozonoterapia, pero, si sabemos que la mayoría de estudios de COVID-19 que realizan tratamiento estándar sugeridos por la OMS tienen tiempo de hospitalización que va desde 7 días en el estudio realizado por Mejía en pacientes que predominaba el COVID-19 moderado severo, no estado crítico en su mayoría (48), otros estudios como el de Gil R, refieren 9 días en promedio del tiempo de hospitalización (56), Carrara C, (2020) refieren que el tiempo de hospitalización es de 13,5 días (57) y el estudio realizado por Alexandre B, refiere que el tiempo de hospitalización es de 15 días (2); pero, hay que considerar que en aquellos estudios los pacientes con COVID 19 presentan enfermedad moderada en su mayoría, además, salen de alta teniendo la condición de mejorado donde el paciente por lo general sale con aporte de oxígeno adicional y no como nuestro estudio donde la condición de alta era que paciente salga de alta sin necesidad de aporte de oxígeno adicional.

Según Gil R, et al reportaron una mortalidad de pacientes con COVID-19 severos críticos hospitalizados de 49% (56), mientras que Mejía F, et al reportan mortalidad por Covid 19 de 49,49% (48) , estando nosotros dentro de ese rango de mortalidad por COVID-19 (31%), la mortalidad total en este estudio es del 31% siendo el 25% del grupo control y el 6% del grupo experimental, cifras que resalta

la eficacia de la ozonoterapia para disminuir la mortalidad (19,4% de fallecidos en el grupo experimental versus 80,6% de fallecidos en el grupo control), además considerar que la mortalidad encontrado en este estudio es el más bajo encontrado en nuestro País (Perú), ya que la mayoría de los estudios de nuestro país tiene una mortalidad de alrededor del 50% (48,56), no se han encontrado estudios de mortalidad por COVID- 19 asociado a uso de la ozonoterapia.

Los pacientes hospitalizados con COVID-19 severo crítico que a su vez presentan alguna comorbilidad quienes ingresaron al estudio representan el 35%, hecho que está dentro de los rangos internacionales, pero, difiere en cuanto al tipo de comorbilidad donde los estudios de Emani (46) y el estudio realizado por Tenorio J (47) refieren a la comorbilidad más frecuente a la hipertensión arterial, además Cheung K, et al (49) y Vélez M, et al (50) en sus estudios refieren que la hipertensión arterial se comporta como factor de riesgo al duplicar el riesgo de morir, seguido por la diabetes mellitus (10,46,47), pero, ellos no consideraron a la obesidad como comorbilidad, solo un estudio reportado por Mejía F, lo considera como el más frecuente obesidad (42,55%) seguido de diabetes(21,95%) e hipertensión (21,68%) (48), lo que se aproxima con nuestro estudio (obesidad: 36%, diabetes mellitus: 7%), ello podría tratarse porque aquel estudio está más acorde a nuestra realidad ya que en otros países sobre todo europeos y asiáticos hay diferencias (los pacientes tienen con más frecuencia enfermedades crónicas tales como enfermedades cardiovasculares seguido de diabetes mellitus), pero, para este estudio hay que considerar que la variable comorbilidad no se constituyó como factores de riesgo ni de protección debido al tratamiento con ozonoterapia ( $P > 0,05$  HR: 1) a diferencia de otros estudios donde consideran que la presencia de

comorbilidades en los pacientes COVID-19 con cuadro severo a crítico tienen un incremento del 19% de la severidad y mortalidad ello según lo reportado por Arenas B (13); además de duplicar y cuadruplicar el riesgo de mortalidad por COVID-19 que trae en sí este factor “comorbilidad” (10,46,47,50), por lo que se puede concluir que la ozonoterapia anula este factor de riesgo “comorbilidad” de mortalidad en pacientes con COVID-19 en estado severo crítico.

En los modelos de T student para muestras relacionadas (características clínicas es decir síntoma y signos al ingreso se expone al tratamiento luego se reevalúa los signos y síntomas al alta), nos arrojan resultados estadísticamente significativos ( $P$  de MC NEMAR  $< 0,05$ ) en cuanto al mejoramiento de los síntomas y signos de los pacientes COVID-19 al alta; al evaluar por separado el grupo experimental tenían una reducción de los síntomas y signos al alta en un 2,5 veces en relación al grupo control (16,5% vs 6,5%) y reducción de signos y síntomas de COVID-19 de 9 veces en relación al total de síntomas y signos al ingreso (59% vs 6,5%); un estudio realizado por Carrara C(47) reporta al alta de pacientes COVID-19 a 2 meses de seguimiento el 12% están libres de síntomas, el 32% tienen 1 síntoma, el 53% tienen síntomas persistentes, el 44,1% tienen empeoramiento de la calidad de vida, ello demuestra la eficacia de la ozonoterapia para disminuir los síntomas al alta en relación a ese estudio donde a 60 días de seguimiento aún tienen cifras altas de persistencia de signos y síntomas de la enfermedad (nuestro estudio tiene 6,5% de persistencia de síntomas y signos versus 32% del estudio de Carrara); sería bueno hacer seguimiento de 2 o hasta 3 meses de los pacientes que recibieron ozonoterapia para demostrar en sí la eficacia de la ozonoterapia se da en neutralizar por completo los síntomas y signos al alta en los tiempos referidos; con el fin de

ayudar a evitar o neutralizar el empeoramiento de la calidad de vida que se presenta en estos pacientes (según estudios dan referencia del 30 % otro estudio refiere 44,1% (57) de empeoramiento de la calidad de vida).

Si observamos el cuadro de signos y síntomas del COVID-19 ellos son aparentemente procesos inflamatorios severos acompañado de proceso infeccioso, por lo que hay que tomar en cuenta al tratar esta enfermedad.

Al exponer las variables de características clínicas (signos y síntomas al ingreso y al alta) a la prueba estadística de regresión de COX se encontró que la variable malestar general al alta se constituyó como factor de riesgo de morir por COVID-19 (P: 0,004 HR: 3,69) en estos pacientes del estudio, pero, Carrara (57), en su estudio lo considera a esta variable como uno de los persistentes post alta (53,1%), datos comparable con nuestro estudio en relación al grupo de pacientes que no recibieron ozonoterapia como tratamiento complementario.

Finalmente es importante mencionar que la mayor limitación encontrada en la realización del presente estudio fue que la gran mayoría de los pacientes no tenían exámenes de imágenes como tomografía de tórax y/o radiografía de tórax, así como, tampoco tenía el examen de ferritina sérica, motivo por lo cual no se consideró esas variables en el estudio.

Además, el contexto político vivido en el año 2020 donde el gobierno limitaba extremadamente los estudios experimentales se decidió por este tipo de estudio (cuasi experimentales), ya que era muy difícil y engorroso pedir la aprobación de este tipo de estudio durante la pandemia por Covid 19.

## CONCLUSIONES

En el presente estudio se concluye:

1. El tratamiento de ozonoterapia disminuye a la mitad el tiempo de hospitalización (12 días a 6 días) de los pacientes con COVID-19 severo crítico.
2. El tratamiento con ozonoterapia disminuye la mortalidad (mortalidad en el grupo control 80,6% versus 19,4% de mortalidad en el grupo experimental) de los pacientes con COVID-19 severo crítico.
3. La ozonoterapia neutraliza el riesgo de mortalidad relacionado con la presencia de comorbilidad de los pacientes con COVID-19 ( $P > 0,05$  HR: 1).
4. El tratamiento de ozonoterapia disminuye significativamente los síntomas y signos al alta en relación al grupo control (16,5% vs 6,5%).
5. El Zubrod mayor a 2 ( $P: 0,028$  HR:5) y el malestar general al alta ( $P: 0,004$  HR: 3,69), son factores de riesgo de morir por COVID-19 severo crítico.
6. Si bien es cierto que este estudio es cuasiexperimental no aleatorizado, sus resultados podrían tener sesgos, pero, serviría de base para la realización de ensayos clínicos aleatorizado.

## RECOMENDACIONES

1. Instaurar la ozonoterapia como tratamiento coadyuvante en los pacientes con COVID-19 en estado severo crítico; ello por sus beneficios demostrados en el presente estudio, con el fin de disminuir la mortalidad y morbilidad que pueda dejar esta enfermedad.
2. Instaurar la ozonoterapia en pacientes con COVID-19 no críticos para que se reduzca el riesgo de complicaciones y disminuir la necesidad de uso de ventiladores mecánicos; todo ello con el fin de no colapsar el sistema de salud y evitar el empeoramiento de la calidad de vida de estos pacientes al futuro, a su vez, se sugiere el uso de ozonoterapia en pacientes COVID-19 con alguna comorbilidad con el fin de neutralizar el factor de riesgo “comorbilidad” en pacientes COVID-19 severo crítico (la presencia de alguna comorbilidad en pacientes COVID-19 aumenta el riesgo de morir en 2 a 4 veces por Covid 19).
3. Realizar las medidas necesarias para diagnosticar lo más temprano posible la infección por COVID-19 para iniciar el tratamiento (ozonoterapia) y con ello evitar el deterioro clínico del paciente (Zubrod mayor o igual a 3 e insuficiencia respiratoria), evitando que lleguen a COVID-19 severo crítico, con ello reducir aún más la mortalidad por esta enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gutiérrez, M. y López S. Mecanismos de entrada de virus: una manera de conocer a la célula. TIP Rev. Esp. Cienc. Quím. Biol. [Internet].2010 [Consultado 09 mayo 2020]; 13 (1):26 – 34. Disponible en [www.scielo.org.mx/scielo.php](http://www.scielo.org.mx/scielo.php)
2. Alexandre B, Cavalcanti M. Hidroxicloroquina con o sin azitromicina en Covid-19 leve a moderado: ensayo multicéntrico aleatorizado. N Engl. J Med. 2020; 383 (1): 2041 - 2052.
3. Soto, M. Síntomas de COVID 19 aparecen cinco días después de exposición. Semanario universidad de Johns Hopkins Estados Unidos: The WSJ. [Internet]. [Consultado 20 marzo 2020]. Disponible en: [https://semanariouniversidad.com/pais/sintomas-de-covid-19-aparecen-cinco-días-después-de-exposición/](https://semanariouniversidad.com/pais/sintomas-de-covid-19-aparecen-cinco-dias-despues-de-exposicion/)
4. Oriol M. Un ensayo clínico aleatorizado por grupos de hidroxicloroquina para la prevención de Covid-19: randomized trial. N. Engl. J. Med. 2021; 384 (1): 417 -427.
5. Ricevuti G, Franzini M, Valdenassi L. Oxygen-ozone Immunoceutical therapy in Covid-19 outbreak: facts and figures. J Ozone therapy. 2020; 5(1): 1 – 4.
6. Díaz J, Macías C, Menéndez S. Efecto modulador de la ozonoterapia sobre la actividad del sistema inmune: artículo de revisión. SciELO. 2013; 29(2): 1561-1856.



7. Torres E. Estudio clínico de eficacia y tolerancia del ozono en afecciones venolinfática. Rev. Esp. de Ozonoterapia. 2016; 6 (1): 41- 50.
8. Adhanom T. et. al. COVID 19. Ginebra - Suiza: OMS. [Internet]. [Consultado 31 diciembre 2019]. Disponible en: [www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019](http://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019).
9. Lullmann H, Mohr K. Reacción de Jarisch Herxheimer. Pharmakologie und toxikologie. 2006; 3(13):1-3.
10. Fernández E. Características clínicas de pacientes hospitalizados por Covid-19: estudio observacional descriptivo: Revista Española de Salud pública. 2020; 1(1):1-2.
11. Simón F. Información científica técnica Enfermedad por coronavirus COVID 19: actualización. IT Coronavirus. 2020; 1(1): 37.
12. Hidalgo – tallón F. y Torres L. Ozonoterapia en medicina del dolor: revisión. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2013; 20(6): 291 – 300.
13. Arenas B, Calunga J, Menéndez S, Vera C. La ozonoterapia y su aplicación en relación con la fisiopatología de la enfermedad por COVID 19. Rev. Panorama. Cuba y Salud.2020; 15(3): 104 – 107.
14. Wang D, Hu B, Hu C, Zu F, Liu X, Zhang J, et. al. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con neumonía infectada por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan. China. JAMA. 2020; 323(11): 1061 – 1069.
15. Zamora V. Prevención diagnóstico y tratamiento del Covid 19. Resolución Ministerial N°193-2020/MINSA[Internet]. Publicado en el diario oficial El

Peruano.2020 [consultado 08 mayo 2020]. Disponible en:  
<https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/modifican-el-documento-tecnico-minsa-1866159-4/>

16. Rowen J. y Robins H. Un tratamiento rentable “centavo” plausible para el virus Corona: la ozonoterapia. *J. Infect. Dis. Epidemiol.* 2020; 6(1): 113.
17. Núñez C. Mecanismos de acción del ozono: aspectos generales. Asociación Mexicana de Ozonoterapia: AEPRIMO. [Internet]. [consultado 05 junio 2020]. Disponible en: [www.aepromo.org/asociados/curso/NunezLimaCarla](http://www.aepromo.org/asociados/curso/NunezLimaCarla)
18. Schwartz A y Martínez-Sánchez G. La ozonoterapia y su fundamentación científica. *Rev. Esp. de Ozonoterapia.*2012; 2 (1): 163 - 198.
19. Peinado M. y Monje L. El Coronavirus SARS-CoV-2 también se transmite a través de objetos. Publicado por la universidad de Alcalá. THE CONVERSATION. [Internet]. [consultado 29 marzo 2020]; Disponible en <https://theconversation.com/el-coronavirus-sars-cov-2>.
20. Albetis M. COVID 19: desencadena un “síndrome de tormenta de citoquinas” que es letal. *UNICA engormix.* 2020;1(1):1 – 10.
21. Sagai M. y Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: ¿Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res.* 2011; 1(1): 29.
22. Leiva E, González L, Rodríguez S, Calunga J, Harvey Y, Valdés T. La ozonoterapia protege los túbulos proximales de la corteza renal del daño por isquemia-reperfusión. Estudio morfométrico. *Rev. CENIC Ciencias Biológicas.* 2010; 41(1): 10.

23. Vilás F. Éxito del primer ensayo clínico español con ozonoterapia para pacientes COVID 19. Revista Grupo policlínica. [Internet]. [consultado 13 abril 2020]. Disponible en: <https://www.grupopoliclinica.es/exito-del-primer-ensayo-clinico-espanol-con-ozonoterapia-para-pacientes-covid-19-en-grupo-policlinica>.
24. Pérez G. Coronavirus y su impacto cardiovascular. SIAC [Internet]. [consultado 22 marzo 2020]; Disponible en: <http://www.siacardio.com/novedades/covid-19/coronavirus-y-su-impacto-cardiovascular>.
25. Valle A, Soto I. Vía Jak-stat: una visión general. Rev. especializada en Ciencias de la Salud. 2005; 8(1):25 -27.
26. Driggin E, Madhavan M, Bikdeli B, Chuich T. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. PubMed. 2020; 75(18): 2352 – 2371.
27. Peña D, Albaladejo M, y Fernández M. Uso de ozonoterapia rectal en paciente anciana con neumonía grave por COVID-19: Caso Clínico. Rev. Esp. de Geriatría Gerontología. 2020; 55(6): 362 – 364.
28. Ricevuti G, Franzini M, Valdenassi L. Oxygen-ozone immune ceutical therapy in COVID-19 outbreak: facts and figures. Rev. Ozone Therapy. 2020; 5(1):9014 - 9018.
29. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Síntomas persistentes en pacientes después de un COVID-19 agudo. JAMA. 2020; 324 (6): 603 – 605.

30. Gauna M. y Bernava J. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a Covid-19 (RITAC). *Rev. CorSalud*. 2020; 12(1): 60 – 63.
31. Torres A, Solís E, Zeferino M, Céspedes A, Sánchez B. Macrophage activation syndrome as the initial manifestation of severe juvenile onset systemic lupus erythematosus. Favorable response to cyclophosphamide. *Rev. Reumatol. clín*. 2014; 10(5): 331 – 335.
32. Duarte R. y Frank D. La vía JAK-STAT de señalización intracelular y su repercusión en oncogénesis, inmunomodulación y desarrollo. Elsevier 2000; 114(6): 227 – 234.
33. Moen I. y Stuhr L. Targeted Oncology Hyperbaric oxygen therapy and cancer a review. *Rev. Targ Oncol*. 2012; 7: 233 – 242.
34. Ramírez C, Fernández R, Espejo I, Rubio C, Aguilera C, Fuentes F. Significado clínico de los valores elevados de ferritina. *Dialnet*. 2004; 122 (14): 532 – 534.
35. Peñas S, Trueba F, Pérez H. Lactato Deshidrogenasa. *Chem Evol* 2018; 1(1):10.
36. Lui J, Liu Y, Xiang P. COVID-19: Parámetros Bioquímicos de Importancia [Internet]. SATI; 2010 [consultado 29 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.sati.org.ar/images/COVID-19.pdf>
37. Licea D, Otharán M, Romero H, Martínez S, Ramírez T, Strejilevich L, et al. Diccionario médico interactivo [Internet]. Portales médicos; 2018 [consultado

febrero 2020]; disponible en: 7

[http://www.portalesmedicos.com/diccionario\\_medico/index.php/](http://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php/)

38. Díaz J, Macías C, Menéndez S. Efecto modulador de la ozonoterapia sobre la actividad del sistema inmune: Artículo de revisión. *Rev. hematología*. 2013; 29(2):1 – 14.
39. Bermejo J, Almansa R, Menéndez R, Méndez R, Kelvin D, Torres A. Lymphopenia community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection. *Journal of infection*. 2020; 80(5):23 – 24.
40. Sebastián N. La linfopenia podría servir como biomarcador en pacientes de Covid 19. *Journal of infection*. *Gaceta médica*. [Internet]. [consultado 26 marzo 2020]; Disponible en <https://gacetamedica.com/investigacion/la-linfopenia-podria-servir-como-biomarcador-en-pacientes-de-covid-19/>
41. Platero T, Llocçlla S y Guevara N. Terapia de plasma convaleciente para pacientes con COVID 19: Revisión de la literatura. *Rev. Fac. Med. Hum*. 2020; 20(4): 700 – 705.
42. Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020; 323(18): 1837 – 1838.
43. Quiroz C, Pareja C, Valencia E, Enríquez Y, De León J, Aguilar P. Un nuevo virus, una nueva enfermedad: COVID 19. *Horizonte Medico*. 2020; 20(2):1-6.
44. Mazzeti P. Protocolo de atención de pacientes con Covid 19 en Perú. MINSA[Internet]. 2020 [consultado 29 abril 2020];

Disponible en: <https://gestion.pe/peru/este-es-el-protocolo-de-atencion-de-pacientes-con-covid-19-en-peru>.

45. Kuderer N, Choueiri T, Shah D, Shyr Y, Rubinstein S, Rivera D, et al. Impacto clínico de COVID 19 en pacientes con cáncer: estudio de cohorte. *The Lancet*. 2020; 395:1907 – 1918.
46. Emani. A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID19: a systematic Review and meta- analysis. *Arch. Acad EmergMed*. 2020; 8(1): 35- 14.
47. Tenorio J. Síntesis rápida de evidencia: comorbilidades como factores de riesgo para mortalidad por Covid 19: reporte de resultados de investigación. IETSI EsSalud [Internet].2020 [citada: 22 abril 2020]; 1:1– 29. Disponible en [www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/direcc\\_invest\\_salud](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/direcc_invest_salud).
48. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, Málaga G, et. al. Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID 19 en un hospital público de Lima, Perú. *SciELO*. 2020; en revisión:1 – 20.
49. Cheung K, Hung I, Chan P, Tso E, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in fecal samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Rev. Gastroenterology*. 2020; 159 (1): 81 – 95.
50. Vélez M, Velásquez P, Acosta J, Vera C, Franco J, Jiménez C, et. al. Factores clínicos pronósticos de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con

COVID 19. [Internet]. Universidad de Antioquia Facultad de Medicina. UNED [consultado 22 abril 2020]. Disponible en: [https:// esquisa.bvsalud.org](https://esquisa.bvsalud.org).

51. Wei-jie G, Ni Z, Hu Y, Liang W. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China. *N Engl. J. Med.* 2020; 382: 1708 – 1720.
52. Haehner A, Draf J, Drager S, With K, Hummel T. Valor predictivo de la pérdida olfatoria repentina en el diagnóstico de COVID 19. *ORL J. Otorhinolaryngology.* 2020; 82(4): 175–180.
53. Qianwen Z. La linfopenia se asocia con infecciones graves por enfermedad por coronavirus 2019: una revisión sistemática y un metaanálisis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020 jul; 96(1): 131 – 135.
54. Lynch S. Eficacia y seguridad del fármaco. *Manuel MSD: Versión para profesionales.* [Internet].2019 [consultado 20 julio 2019]. Disponible en: [https:// www.msmanuals.com](https://www.msmanuals.com).
55. Escobar G, Matta J, Taype W, Ayala R, Amado J. Características clínico epidemiológicas de pacientes fallecidos por Covid-19 en un hospital nacional de Lima, Perú. *Rev. Facultad. Medicina. Humana.* 2020; 20(2): 180 – 185.
56. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. Cuadro Clínico del Covid-19. *Rev. Med Clín las Condes (RMCLC).*2021. 32(1): 20 – 29.
57. Carrara C. Persistencia de síntomas en pacientes con COVID-19: Evidencia, Actualización en la práctica ambulatoria. *Rev. JAMA*[Internet].2020 [consultado

58. 23 Julio 2020]; 23(3). e002083. Disponible en [www.evidencia.org/index.php/evidencia/article/view/6869](http://www.evidencia.org/index.php/evidencia/article/view/6869)
59. Suarez M. Noventa días después de la hospitalización, evaluación de los síntomas residuales de COVID-19 a través de una lista de verificación de llamadas telefónicas. Rev. Med Panafricana. 2020; 37 (1): 289.
60. Díaz E, Menéndez A, Vidal P, Escapa M, Suberviola B, Serrano A, et al. Tratamiento farmacológico de la Covid-19: revisión narrativa de los grupos de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis y del grupo de trabajo de transfusiones de hemoderivados. Rev. Med Intensiva. 2021; 45 (2): 104 – 121.
61. Fernández-cuadros M, Albaladejo-florín M, Álava-Rabasa S, Gallego-Galiana J, Pérez-Cruz G, Usandizaga-Elio I, et al. Uso compasivo del ozono rectal en la neumonía grave por COVID-19: un estudio de casos y controles. SN Compr Clin Med. 2021; 1 (1): 1 – 15.



## **ANEXOS**

**Anexo 1. Matriz de consistencia**

**Anexo 2. Matriz de operacionalización de las variables**

**Anexo 3. Matriz de operacionalización del instrumento**

**Anexo 4. Instrumento de recolección de datos**

**Anexo 5. Confiabilidad y Validez del instrumento**

**Anexo 6. Aspectos éticos de la investigación**

**Anexo 7. Data de procesamiento de datos**

**Anexo 8. Consentimiento informado**

**Anexo 9. Fotos de la aplicación del instrumento**

**Anexo 1. Matriz de consistencia. Hospital Regional. Huancayo-Perú. 2020.**

<b>PROBLEMAS</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>VARIABLES</b>
<b>Problema general</b>	<b>Objetivo general</b>	<b>Hipótesis general</b>	<b>Variable independiente</b>
¿Será eficaz la ozonoterapia en el tratamiento de pacientes con COVID 19 de un Hospital Regional?	Determinar la eficacia de la ozonoterapia en el tratamiento de los pacientes con COVID-19 de un Hospital Regional.	<b>H1:</b> la ozonoterapia es eficaz en el tratamiento de los pacientes con COVID 19 de un Hospital regional.	<b>Variable independiente:</b> Ozonoterapia  <b>variables dependientes:</b> Factores de riesgo de mortalidad.
<b>Problemas específicos</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>Hipótesis específicas</b>	<b>Variable dependiente</b>
<b>1-</b> ¿La ozonoterapia disminuirá el tiempo de hospitalización de los pacientes con COVID-19 de un Hospital Regional?	<b>1-</b> Determinar si la ozonoterapia disminuye el tiempo de hospitalización de los pacientes con COVID-19 de un Hospital Regional.	<b>1- H1:</b> La ozonoterapia disminuye el tiempo de hospitalización de los pacientes con COVID-19 de un Hospital regional.	Tiempo de hospitalización. Mortalidad. Mortalidad en pacientes con comorbilidades y COVID 19 Síntomas y signos al alta.
<b>2-</b> ¿La ozonoterapia disminuirá la mortalidad de los pacientes con COVID-19 de un Hospital Regional?	<b>2-</b> Determinar si la ozonoterapia disminuye la mortalidad de los pacientes con COVID-19 de un Hospital Regional.	<b>2- H1:</b> La ozonoterapia disminuye la mortalidad de los pacientes con COVID 19 de un Hospital regional.	<b>VARIABLES INTERVINIENTES:</b> Edad, Sexo, Vacunación en los 12 últimos meses, Menopausia, comorbilidades, Tipo de comorbilidad, Congestión nasal al ingreso y alta, Tos al ingreso y al alta, Cefalea al ingreso y al alta, Dolor faríngeo al ingreso y alta, Escalofríos al ingreso y al alta, Malestar general al ingreso y alta, Fiebre al ingreso y al alta, Alteración del gusto/olfato al ingreso y al alta, Diarrea al ingreso y al alta, Dolor de tórax al ingreso y al alta, Náuseas/vómitos al ingreso y alta, QUICK SOFA Irritabilidad/confusión al ingreso y al alta, Zubrod, FC, FR, TGO, TGP, Hipoxemia, PH, Hemoglobina, DHL, PCR, IMC, Leucocitos, Neutrófilos, Linfocitos, Plaquetas, Ácido láctico, Urea, Creatinina, Glucosa, Dímero D, Antibióticos, Uso broncodilatadores.
<b>3-</b> ¿La ozonoterapia disminuirá la mortalidad de los pacientes con comorbilidades y con COVID 19 en un Hospital Regional?	<b>3-</b> Determinar si la ozonoterapia disminuye la mortalidad de los pacientes con comorbilidades y con COVID-19 de un Hospital Regional.	<b>3.- H1:</b> La ozonoterapia si disminuye la mortalidad de los pacientes con comorbilidades y con COVID-19 de un Hospital Regional.	

<p>4- ¿La ozonoterapia disminuirá los síntomas y signos al alta en los pacientes con COVID 19 de un Hospital Regional?</p>	<p>4- Determinar si la ozonoterapia disminuye los síntomas y signos al alta de los pacientes con COVID-19 de un Hospital Regional.</p>	<p>4- H1: La ozonoterapia disminuye los síntomas y signos al alta de los pacientes con COVID-19 de un Hospital Regional.</p>	
--	--	--	--

**Anexo 2. Matriz de operacional de las variables. Hospital Regional. Huancayo-Perú. 2020.**

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Ítem encuesta.</b>
ozonoterapia	Arenas, <sup>13</sup> (2020) define a la ozonoterapia como una terapia complementaria que utiliza el ozono como agente terapéutico.	Esta variable se midió mediante el experimento.	Uso de ozonoterapia	Grupo control (tratamiento estándar) Grupo experimental (tratamiento estándar y ozonoterapia)	NO SI
Eficacia	Shalini, <sup>54</sup> (2019) Refiere que la eficacia es la capacidad de producir un efecto, se mide bajo la supervisión de expertos en un grupo de pacientes y se debe considerar prolongar la vida, mejoría de la función, alivio de los síntomas.	Esta variable se va a medir mediante un experimento	Tiempo de hospitalización de los pacientes con COVID-19.	Día del alta – día de inicio del tratamiento de ozonoterapia con el tratamiento estándar. Día del alta – día de inicio del tratamiento estándar.	Número de días de hospitalización.
			Mortalidad de los pacientes con COVID-19.	Mortalidad de pacientes con COVID-19 tratados con ozonoterapia. Mortalidad de paciente COVID-19 sin ozonoterapia	MUERTO VIVO MUERTO VIVO
			Mortalidad de los pacientes con COVID-19 y con comorbilidades.	Mortalidad de pacientes con COVID-19 con comorbilidades con ozonoterapia. Mortalidad de pacientes con COVID-19 con comorbilidades sin ozonoterapia.	MUERTO VIVO MUERTO VIVO
			Pre test se medirán los síntomas y signos antes del experimento. Se hará el experimento. Post test: se medirá los síntomas y signos después del experimento.	Síntomas y signos al ingreso y al alta con ozonoterapia.  Síntomas y signos al ingreso y al alta sin ozonoterapia.	SI / NO  SI / NO

**Anexo 3 Matriz de operacionalización del instrumento de investigación. Hospital Regional. Huancayo-Perú. 2020**

<b>Variable</b>	<b>Sub Variables o Dimensiones</b>	<b>Indicadores</b>	<b>ÍTEMS O REACTIVOS</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Instrumento</b>
<b>Ozonoterapia</b>		Determina la efectividad de la ozonoterapia	uso de ozonoterapia	SI NO	Encuesta
<b>Eficacia</b>	<b>Tiempo de hospitalización</b>	Identifica si la ozonoterapia reduce el tiempo de hospitalización	fecha de alta - fecha de inicio de la ozonoterapia. fecha de alta - fecha de hospitalización	en días en días	Encuesta
	<b>Mortalidad en pacientes</b>	Determina si la ozonoterapia reduce la mortalidad	Mortalidad de pacientes COVID-19 con ozonoterapia. Mortalidad de paciente COVID-19 sin ozonoterapia.	Muerto/ vivo Muerto/ vivo	Encuesta
	<b>Mortalidad en pacientes con comorbilidades</b>	Determina si la ozonoterapia reduce la mortalidad en pacientes Covid-19 con comorbilidades.	Mortalidad de pacientes COVID-19 con y sin comorbilidades y con ozonoterapia. Mortalidad de pacientes COVID-19 con y sin comorbilidades y sin ozonoterapia.	Muerto/ vivo Muerto/ vivo	Encuesta
	<b>síntomas y signos al ingreso y al alta de los pacientes COVID 19</b>	Determina <b>SI</b> reduce los síntomas o <b>NO</b> al alta	<b>SÍNTOMAS y SIGNOS AL INGRESO Y AL ALTA:</b> congestión nasal / tos / cefalea / dolor faríngeo mialgias artralgias /escalofríos/ malestar general / fiebre /alteración del olfato gusto, diarrea / dolor en tórax / Nauseas_ vómitos / Irritabilidad confusión	SI NO	Encuesta

#### Anexo 4. Instrumento de recolección de datos

### EFICACIA DE OZONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 DE UN HOSPITAL REGIONAL.

HUANCAYO-PERÚ. 2020.

EDAD: .... SEXO: F / M USO DE OZONOTERAPIA: SI  NO   
 VACUNADO EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES: NO  SI  FECHA DE HOSPITALIZACION: .....  
 FECHA DE INICIO OZONO: ..... FECHA DEL ALTA: ..... VIVO  FALLECIDO   
 COMORBILIDADES: SI  NO  TIPO DE COMORBILIDADES: .....  
 MENOPAUSIA: SI  NO  NO APLICA  PESO..... TALLA: .....  
 USO DE ANTICONCEPTIVOS: SI  NO / NO APLICA

MARCAR O LLENAR	AL INGRESO		AL ALTA	
CONGESTIÓN NASAL / TOS	SI / NO	SI / NO	SI / NO	SI / NO
CEFALEA / DOLOR FARÍNGEO	SI / NO	SI / NO	SI / NO	SI / NO
MIALGIAS _ ARTRALGIAS	SI / NO		SI / NO	
ESCALOFRÍOS	SI / NO		SI / NO	
MALESTAR GENERAL / FIEBRE	SI / NO	SI / NO	SI / NO	SI / NO
ALTERACIÓN DEL OLFATO/ GUSTO	SI / NO		SI / NO	
DIARREA / DOLOR EN TÓRAX	SI / NO	SI / NO	SI / NO	SI / NO
NAUSEAS_ VÓMITOS	SI / NO		SI / NO	
IRRITABILIDAD_ CONFUSIÓN	SI / NO		SI / NO	
ZUBROD	1 2 3 4			
FC / FR en números				
HIPOXEMIA (SATO2/FiO2X0.76)				
HEMOGLOBINA				
LEUCOCITOS				
NEUTROFILOS TOTAL				
LINFOCITOS / PLAQUETAS				
PH / ACIDO LÁCTICO				
TGO / TGP				
CREATININA / UREA				
GLUCOSA				
PROTEÍNA C REACTIVA				
DHL				
DIMERO D				
QUICK SOFA	1 2 3			
ANTIBIÓTICOS (vancomicina, imipenem)	SI	NO		
USO DE BRONCODILADORES	SI	NO		

**Anexo 5 Confiabilidad y validez del instrumento. Hospital Regional.  
Huancayo-Perú. 2020.**

**Resumen de procesamiento de casos**

		N	%
Casos	Válido	10	100,0
	Excluido <sup>a</sup>	0	,0
	Total	10	100,0

a. La eliminación por lista se basa en todas las variables del procedimiento.

**Estadísticas de fiabilidad**

Alfa de Cronbach	N de elementos
,732	15

Validación de la consistencia interna de un cuestionario

El alfa de Cronbach es 0,732 lo que indica que es fiable la validación de la consistencia interna del cuestionario.

La validez por la aceptación de la realización del trabajo de investigación por parte del área de investigación, dirección y el área usuaria.

Nota: al final se cambió el título de investigación para adecuarnos mejor al presente trabajo de investigación, además, no existe variable sobre imágenes de tórax del presente trabajo ello por no contar con imágenes en la mayoría de los pacientes hospitalizados.

## Anexo 6. Aspectos éticos de la investigación



GOBIERNO REGIONAL JUNÍN  
HOSPITAL R.D.C.Q. "DANIEL A. CARRIÓN" - HYO  
OFICINA DE COMUNICACIONES



"AÑO DE LA LUCHA CONTRA LA CORRUPCIÓN Y LA IMPUNIDAD"

Huancayo, 09 de Junio del 2020

CARTA N° 63 - 2020-GRJ-DRSJ-HRDCQDAC-OACDI

Señor:

DR. MARIO ALEJANDRO LAZARES PEREZ

PRESENTE:

**ASUNTO: AUTORIZACION PARA DESARROLLAR TRABAJO DE INVESTIGACION**

Es grato dirigirme a Ud., para saludarlo cordialmente y aprovechar la oportunidad para hacer de su conocimiento que el proyecto de investigación titulado "BENEFICIO DE LA OZONOTERAPIA COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO EN PACIENTES CON COVID - 19. HOSPITAL REGIONAL DOCENTE CLINICO QUIRURGICO "DANIEL A. CARRION" - HUANCAYO. PERU.2020 (resaltado es nuestro), ha merecido APROBACION, por el Comité de Ética e Investigación de este nosocomio, debiendo cumplir con la recomendaciones establecidas en la Constancia que forma parte del presente documento; en consecuencia esta Dirección con opinión favorable del Jefe de la Oficina de Capacitación, Docencia e Investigación, AUTORIZA el desarrollo de referido trabajo de Investigación, debiendo el y/o los investigadores presentar el trabajo de investigación terminado, a la Oficina correspondiente.

Aprovecho de la ocasión para reiterarle las muestras de mi especial consideración y estima personal.

Atentamente,



GOBIERNO REGIONAL JUNÍN  
HOSPITAL REGIONAL DOCENTE CLINICO  
QUIRURGICO "DANIEL A. CARRION"  
HUANCAYO  
*[Firma]*  
JOSÉ CARLOS VERGARA QUINTANA  
DIRECTOR GENERAL  
CALLE N° 46852

JCVQ/EAL  
RECG/kgmd  
C.c. Archivo



HOSP. R.D.C.Q. "D.A.C." HYO	
REGISTRO N°	04175847
EXPED. N°	02857820

DIRECCION : AV. DANIEL A. CARRION N° 1552-HUANCAYO

TELEFONO: 222157 - 232222



**Oficina de Apoyo a la Capacitación, Docencia e Investigación  
Comité de Ética e Investigación**

**CONSTANCIA**

El que suscribe, Secretario del Comité de Ética e Investigación (CEI) Del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico "Daniel A. Carrión" – Huancayo Certifica que el Proyecto de Investigación Titulado "**Beneficio de la Ozonoterapia como Tratamiento Complementario en Pacientes con COVID 19. Hospital Regional Clínico Quirúrgico "Daniel Alcides Carrión" – Huancayo. Peru.2020**", versión de fecha: 08 de Junio del 2020, presentado por el equipo de investigación, siendo el Investigador Principal el **Mag. Mario Alejandro Lazares Pérez**.

Considerando que:

1. El protocolo de investigación sigue los lineamientos **científicos y éticos**, con balance favorable entre **riesgos y beneficios**.
2. El equipo investigador se encuentra calificado para su ejecución.
3. El **Consentimiento Informado** brinda la información necesaria en forma adecuada y permite el enrolamiento voluntario de participantes.
4. Están contemplados mecanismos de **confidencialidad** de los datos clínicos. De acuerdo a los estándares propuestos por el Hospital.

Por lo tanto, el CEI acuerda **EXPEDIR LA APROBACION**, en fecha 09 de Junio del 2020, por seguir las Guías de Buenas Prácticas Clínicas.

**Esta aprobación incluye los siguientes documentos:**

- ✓ Protocolo de Investigación versión 08 de Junio del 2020.
- ✓ Consentimiento Informado versión 08 de Junio del 2020.

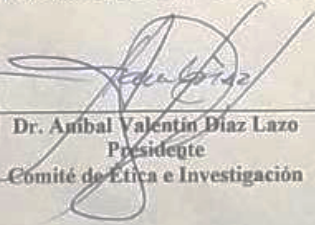
Cualquier **enmienda** al protocolo original, así como la ocurrencia de alguna **eventualidad** que afecte adversamente a los participantes, deberá ser reportada dentro del plazo prudencial a este Comité.

El investigador deberá informar y detallar en forma escrita los motivos de una suspensión y cancelación del Estudio.

El investigador reportara cada 6 meses el progreso del estudio y alcanzara un informe al término de este. Esta aprobación tendrá **vigencia hasta el 08 de Junio del 2021**. Los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

El Investigador presentara un informe al término del estudio



  
**Dr. Anibal Valentin Diaz Lazo**  
Presidente  
Comité de Ética e Investigación

**MEMORANDUM N° 53 - 2020-GRJ-DRSJ-HRDCQ-DAC-HYO-DG/OACDI**

**A** : Dr. Ernesto Lazarte Núñez  
Jefe del Departamento de Medicina

**DE** : Dr. Juan Carlos Vergara Quintanilla  
Director General del HRDCQ "DAC" HYO

**ASUNTO** : Brindar Facilidades

**REF.** : NOTA N° 002-INOI-HYO-2020  
CARTA N° 63-2020-GRJ-DRSJ-HRDCQDAC-OACDI

**FECHA** : Huancayo 22 de Junio 2020

Mediante el presente comunico a Ud. que, visto los documentos de la referencia, Ampliación y Autorización para Desarrollar el Trabajo de Investigación, titulado **BENEFICIO DE LA OZONOTERAPIA COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO EN PACIENTES CON COVID 19. HOSPITAL REGIONAL DOCENTE CLINICO QUIRURGICO "DANIEL A. CARRION" HUANCAYO PERU.2020**, a desarrollarse en el Servicio de Hospitalización, a partir de la fecha.

Por lo que a través de su jefatura deberá brindar las facilidades necesarias al investigador principal Mag. Mario Alejandro Lazares Pérez. Se adjunta copia de los documentos de la referencia.

Atentamente

HOSPITAL R.D.C.Q. "DANIEL A. CARRION" -HYO.  
Departamento de Medicina  
**RECIBIDO**  
23 JUN 2020  
Secretaría:  
Exp. N° \_\_\_\_\_ Hora: 09:32



<b>HRDCQ "DAC" - HYO</b>	
REG. N°	04189538
EXP. N°	04183822

**MEMORANDUM N° 53 - 2020-GRJ-DRSJ-HRDCQ-DAC-HYO-DG/OACDI**

**A** : Dr. Ernesto Lazarte Núñez  
Jefe del Departamento de Medicina

**DE** : Dr. Juan Carlos Vergara Quintanilla  
Director General del HRDCQ "DAC" HYO

**ASUNTO** : Brindar Facilidades

**REF.** : NOTA N° 002-INOI-HYO-2020  
CARTA N° 63-2020-GRJ-DRSJ-HRDCQDAC-OACDI

**FECHA** : Huancayo 22 de Junio 2020

Mediante el presente comunico a Ud. que, visto los documentos de la referencia, Ampliación y Autorización para Desarrollar el Trabajo de Investigación, titulado **BENEFICIO DE LA OZONOTERAPIA COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO EN PACIENTES CON COVID 19. HOSPITAL REGIONAL DOCENTE CLINICO QUIRURGICO "DANIEL A. CARRION" HUANCAYO PERU.2020**, a desarrollarse en el Servicio de Hospitalización, a partir de la fecha.

Por lo que a través de su jefatura deberá brindar las facilidades necesarias al investigador principal Mag. Mario Alejandro Lazares Pérez. Se adjunta copia de los documentos de la referencia.

Atentamente

HOSPITAL R.D.C.Q. "DANIEL A. CARRION" - HYO.  
Departamento de Medicina  
**RECIBIDO**  
23 JUN 2020

Secretaría: \_\_\_\_\_  
Esp. N° \_\_\_\_\_ Hora: 09:12

*[Firma manuscrita]*  
Juan Carlos Vergara Quintanilla  
Director General



HRDCQ "DAC" - HYO.	
REG. N°	04188538
EXP. N°	04183822



## Anexo 7. Data de procesamiento de datos. Hospital Regional. Huancayo- Perú. 2020.

Editor de Datos (Edición) - [ozono carrion]

Archivo Edición Ver Datos Herramientas

Menopausia[19] 2

	edad	sexo	si_ozono	no_ozono	t_hospital-n	status	vacunacion	comorbilidad	tipo	c_nasal_in-o	c_nasal_alta	tos_ingreso	tos_alta	cefalea_in-o	cefal-^
1	65	1	1	.	9	0	0	0	4	1	0	1	0	1	
2	61	1	1	.	3	0	0	1	3	0	0	1	0	0	
3	47	1	1	.	4	0	0	0	4	0	0	1	1	1	
4	55	1	1	.	6	0	0	0	4	0	0	1	0	0	
5	66	1	1	.	3	0	0	0	4	0	0	0	0	0	
6	42	0	1	.	5	0	1	0	4	0	0	1	1	0	
7	75	1	1	.	11	0	0	1	5	1	0	1	0	1	
8	55	1	1	.	5	0	0	0	4	0	0	1	0	0	
9	39	1	1	.	5	0	1	0	4	0	0	1	0	0	
10	57	1	1	.	3	0	0	0	4	1	0	1	0	1	
11	43	1	1	.	9	0	0	0	4	1	0	1	0	0	
12	55	0	1	.	9	0	0	1	0	0	0	1	0	1	
13	50	0	1	.	5	0	0	0	4	0	0	1	0	1	
14	37	1	1	.	4	0	1	0	4	1	0	1	0	0	
15	47	1	1	.	7	0	0	0	4	1	0	1	0	1	
16	41	0	1	.	6	0	1	1	0	0	0	1	0	0	
17	40	1	1	.	9	0	0	0	4	0	0	1	0	0	
18	78	1	1	.	5	0	0	0	4	0	0	1	0	0	
19	48	1	1	.	6	0	0	0	4	1	0	0	0	0	
20	43	0	1	.	4	0	0	1	0	1	0	1	1	1	
21	49	1	1	.	9	0	0	0	4	1	0	1	1	1	
22	48	1	1	.	4	0	0	1	3	0	0	1	1	1	
23	33	0	1	.	4	0	0	0	4	0	0	1	0	1	
24	85	1	1	.	5	0	0	0	4	0	0	1	0	1	
25	49	0	1	.	3	0	0	1	3	0	0	1	0	1	
26	46	1	1	.	3	0	0	1	0	1	0	1	0	1	
27	48	1	1	.	6	0	0	0	4	0	0	1	0	1	

Activo Vars: 59 Orden: Dataset Obs: 100 Filtro: Apagado Modo: Editar CAP N

Editor de Datos (Edición) - [ozono carrion]

Archivo Edición Ver Datos Herramientas

Menopausia[19] 2

	edad	sexo	si_ozono	no_ozono	t_hospital-n	status	vacunacion	comorbilidad	tipo	c_nasal_in-o	c_nasal_alta	tos_ingreso	tos_alta	cefalea_in-o	cefal-^
28	46	1	1	.	8	0	1	0	4	1	0	1	0	0	
29	49	1	1	.	3	0	0	0	4	0	0	1	0	1	
30	53	0	1	.	8	0	0	0	4	0	0	1	0	1	
31	80	1	1	.	6	0	0	0	4	0	0	1	0	1	
32	41	1	1	.	10	0	0	0	4	0	0	1	0	0	
33	53	1	1	.	5	0	0	0	4	0	0	1	0	1	
34	48	0	1	.	8	0	0	0	4	1	0	1	0	0	
35	52	1	1	.	5	0	0	0	4	1	0	1	0	1	
36	58	0	1	.	3	1	0	0	4	0	0	1	1	1	
37	55	1	1	.	3	1	0	0	4	0	0	1	1	1	
38	76	0	1	.	3	1	0	0	4	0	0	1	1	1	
39	77	0	1	.	4	1	0	0	4	0	0	1	1	1	
40	81	0	1	.	5	0	0	0	4	0	0	1	0	1	
41	60	0	1	.	5	0	1	0	4	1	0	1	0	1	
42	52	0	1	.	11	0	0	0	4	0	0	1	0	0	
43	65	1	1	.	9	0	1	0	4	1	0	1	0	1	
44	69	1	1	.	9	0	1	0	4	1	0	1	0	1	
45	73	1	1	.	7	0	1	0	4	1	0	1	0	1	
46	29	1	1	.	8	0	0	0	4	0	0	0	0	1	
47	39	0	1	.	8	0	0	0	4	0	0	1	0	1	
48	49	0	1	.	3	0	0	0	4	0	0	1	1	0	
49	23	1	.	0	16	0	1	1	2	0	0	1	1	0	
50	77	1	.	0	7	1	1	0	4	1	0	1	1	0	
51	62	1	.	0	7	1	1	0	4	1	1	1	1	0	
52	40	1	.	0	19	0	0	1	2	0	0	1	1	1	
53	63	0	.	0	28	0	1	1	1	1	1	1	1	1	
54	68	0	.	0	10	0	1	1	2	0	0	0	0	0	

Activo Vars: 59 Orden: Dataset Obs: 100 Filtro: Apagado Modo: Editar CAP N

Editor de Datos (Edición) - [ozono carrion]

Archivo Edición Ver Datos Herramientas

Menopausia[19] 2

edad	sexo	si_ozono	no_ozono	t_hospital-n	status	vacunacion	comorbilidad	tipo	c_nasal_in-o	c_nasal_alta	tos_ingreso	tos_alta	cefalea_in-o	cefal
55	79	1	.	0	8	1	0	0	4	0	0	1	1	0
56	69	1	.	0	17	0	0	0	4	1	0	1	1	1
57	58	1	.	0	16	0	0	0	4	0	0	1	1	1
58	46	1	.	0	5	1	0	1	2	1	0	1	1	1
59	52	1	.	0	9	1	1	1	2	0	0	1	1	1
60	71	0	.	0	9	1	0	0	4	1	1	1	1	1
61	66	1	.	0	12	0	1	0	4	1	1	1	1	0
62	60	1	.	0	3	1	1	1	0	4	1	1	1	0
63	50	1	.	0	5	1	0	1	2	1	1	1	1	1
64	67	1	.	0	9	1	1	1	0	4	0	1	1	1
65	28	1	.	0	9	0	0	1	2	1	1	1	1	1
66	69	1	.	0	7	1	1	1	2	0	0	1	1	1
67	68	1	.	0	9	0	0	1	0	1	1	1	1	1
68	47	1	.	0	5	1	0	1	2	1	0	1	1	1
69	66	1	.	0	8	0	0	0	4	1	0	1	0	1
70	58	0	.	0	6	1	0	1	0	0	0	1	1	1
71	65	0	.	0	10	0	0	0	4	1	1	1	1	0
72	50	0	.	0	23	0	1	0	4	1	1	1	1	0
73	66	1	.	0	7	1	1	1	2	0	0	1	1	0
74	39	1	.	0	21	0	0	0	4	0	0	0	0	0
75	39	1	.	0	22	1	0	0	4	0	0	1	1	1
76	81	1	.	1	5	1	1	1	0	4	0	0	1	1
77	25	1	.	0	10	1	0	0	2	0	0	1	1	0
78	53	1	.	0	16	1	0	0	4	0	0	1	1	1
79	53	0	.	0	15	0	0	1	2	0	0	1	1	1
80	75	0	.	0	6	0	0	1	2	0	0	1	1	0
81	61	0	.	0	17	0	1	1	3	1	0	1	1	0

Activo Vars: 59 Orden: Dataset Obs: 100 Filtro: Apagado Modo: Editar CAP IV No hay notificaciones nuevas

Editor de Datos (Edición) - [ozono carrion]

Archivo Edición Ver Datos Herramientas

Menopausia[19] 2

edad	sexo	si_ozono	no_ozono	t_hospital-n	status	vacunacion	comorbilidad	tipo	c_nasal_in-o	c_nasal_alta	tos_ingreso	tos_alta	cefalea_in-o	cefal
82	46	0	.	1	7	1	0	0	4	1	0	1	1	1
83	54	0	.	0	14	0	0	0	4	1	0	1	1	1
84	49	0	.	0	20	0	1	0	4	0	0	0	0	0
85	46	0	.	0	7	1	0	1	2	1	0	1	0	1
86	44	1	.	0	10	1	0	1	2	0	0	1	1	1
87	43	1	.	0	13	0	0	0	4	0	0	1	1	1
88	74	1	.	0	15	0	1	1	2	1	0	1	0	1
89	65	0	.	0	8	1	0	1	3	1	0	1	1	1
90	53	0	.	0	18	0	0	0	4	0	0	1	1	0
91	56	0	.	0	22	0	1	1	3	0	0	1	1	0
92	59	1	.	0	6	1	0	1	0	0	0	1	1	0
93	65	0	.	0	10	1	0	1	3	0	0	1	1	1
94	59	0	.	0	9	1	0	0	4	0	0	1	1	0
95	39	1	.	0	10	0	0	1	3	0	0	1	1	0
96	54	1	.	0	10	1	1	0	4	1	1	1	1	1
97	60	0	.	0	16	0	0	1	2	1	1	1	1	1
98	75	1	.	0	10	0	0	1	5	0	0	1	1	0
99	63	1	.	0	6	1	0	0	4	0	0	1	1	0
100	47	0	.	0	13	1	0	0	4	1	1	1	1	0



Menopausia[19]		2											
	dolor_fari-a	escalofrio-o	escalofrio-a	malestar_g-o	malestar_g-a	fiebre_ing-o	fiebre_alta	alteracion-o	alteracion-a	diarrea_in-o	diarrea_alta	dolor_tora-o	dolr
1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1
2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
3	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1
4	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
5	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
6	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1
7	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
8	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
9	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1
10	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
11	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
12	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
13	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
14	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
15	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
16	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
17	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
18	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
19	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
20	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1
21	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1
22	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1
23	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
24	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
25	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
26	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1
27	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0

Activo

Vars: 59 Orden: Dataset Obs: 100 Filtro: Apagado Modo: Editar CAP N



Menopausia[19]		2											
	dolor_fari-a	escalofrio-o	escalofrio-a	malestar_g-o	malestar_g-a	fiebre_ing-o	fiebre_alta	alteracion-o	alteracion-a	diarrea_in-o	diarrea_alta	dolor_tora-o	dolr
28	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
29	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
30	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
31	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
32	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1
33	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
34	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
35	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
36	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
37	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1
38	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1
39	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1
40	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
41	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
42	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
43	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
44	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
45	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1
46	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
47	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1
48	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
49	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1
50	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
51	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1
52	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
53	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
54	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0

Activo

Vars: 59 Orden: Dataset Obs: 100 Filtro: Apagado Modo: Editar CAP N



Menopausia[19]												
	dolor_fari-a	escalofrio-o	escalofrio-a	malestar_g-o	malestar_g-a	fiebre_ing-o	fiebre_alta	alteracion-o	alteracion-a	diarrea_in-o	diarrea_alta	dolor_tora-o
55	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1
56	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1
57	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1
58	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1
59	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
60	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1
61	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
62	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
63	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
64	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1
65	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1
66	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1
67	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
68	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1
69	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1
70	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1
71	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
74	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
75	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1
76	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1
77	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1
78	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
79	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
80	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
81	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1

Activo

Vars: 59 Orden: Dataset Obs: 100 Filtro: Apagado Modo: Editar CAP



Menopausia[19]												
	dolor_fari-a	escalofrio-o	escalofrio-a	malestar_g-o	malestar_g-a	fiebre_ing-o	fiebre_alta	alteracion-o	alteracion-a	diarrea_in-o	diarrea_alta	dolor_tora-o
82	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1
83	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1
84	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
85	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1
86	1	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1
87	0	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0
88	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
89	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
90	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
91	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1
92	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
93	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1
94	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1
95	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
96	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1
97	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
98	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
99	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
100	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1



Menopausia[19]		2												
dolor_tora-a	nauseas_vo-o	nauseas_vo-a	irritabili-o	irritabili-a	subrod	fc	fr	hipoxemia	hb	leucocitos	neutrofilo-l	linfocitos	plaquetas	
1	1	1	0	1	0	4	98	30	167	16	6870	6900	590	338000
2	1	0	0	0	0	3	84	30	121	12	16950	14750	300	400000
3	1	1	0	1	0	3	88	26	162	17	5920	9070	610	241000
4	0	0	0	0	0	3	84	32	190	17	8030	7110	350	464000
5	0	0	0	1	0	4	80	29	80	16	10330	9880	400	127000
6	1	1	0	0	0	3	95	27	190	15	11268	11110	1290	212000
7	0	0	0	0	0	3	71	25	179	16	11680	10390	870	322000
8	0	0	0	0	0	3	86	24	190	15	2980	2160	590	252000
9	0	0	0	0	0	3	79	27	185	16	5550	6470	2510	475000
10	0	1	0	1	0	3	89	24	190	15	7320	5960	1000	612000
11	0	0	0	0	0	3	92	24	156	17	5520	8250	850	142000
12	0	0	0	1	0	4	100	23	185	14	19400	17770	1360	240000
13	0	0	0	0	0	3	99	23	199	14	13860	12700	830	234000
14	0	0	0	1	0	3	103	26	77	15	7260	6090	990	489000
15	1	0	0	1	0	4	120	25	198	15	17990	17690	180	242000
16	0	0	0	0	0	3	107	24	196	16	5690	4690	910	256000
17	0	0	0	0	0	3	83	24	197	16	19570	18990	260	145000
18	0	0	0	1	0	4	110	28	62	16	6840	5400	1220	356000
19	0	0	0	1	0	3	92	25	184	18	7720	6750	720	258000
20	1	1	0	1	0	3	85	26	190	14	12880	11340	1270	350000
21	0	0	0	1	0	3	98	28	136	15	7770	7100	460	573000
22	1	1	0	1	0	3	70	24	90	16	7790	6900	770	311000
23	1	1	0	1	0	3	106	30	62	15	7220	6770	1220	408000
24	0	0	0	1	0	4	107	25	84	16	11640	10360	690	200000
25	0	1	0	1	0	3	90	25	116	16	11000	9000	1100	255000
26	0	0	0	1	0	3	110	27	112	17	11590	9400	1050	250000
27	0	1	0	1	0	3	86	24	137	18	9720	7910	1170	234000

Activo

Vars: 59 Orden: Dataset Obs: 100 Filtro: Apagado Modo: Editar CAP



Menopausia[19]		2												
dolor_tora-a	nauseas_vo-o	nauseas_vo-a	irritabili-o	irritabili-a	subrod	fc	fr	hipoxemia	hb	leucocitos	neutrofilo-l	linfocitos	plaquetas	
28	1	0	0	1	0	4	103	26	75	17	13530	11140	1730	311000
29	1	0	0	0	0	3	80	28	199	17	11550	6950	2900	240000
30	1	1	0	1	0	3	90	24	104	15	5620	3720	1660	471000
31	0	0	0	1	0	4	110	26	67	16	12800	11800	540	272000
32	1	1	0	1	0	3	83	25	217	14	18340	17470	590	163000
33	1	0	0	0	0	3	90	24	197	17	7310	6160	780	488000
34	1	0	0	1	0	3	89	28	73	16	13080	11860	800	326000
35	0	0	0	1	0	4	96	26	156	16	11630	10540	620	195000
36	1	0	0	1	1	4	89	30	50	20	11560	10780	410	506000
37	1	0	0	1	1	4	105	30	67	18	19730	12590	470	363000
38	1	0	0	1	1	4	116	32	61	16	12150	10920	410	331000
39	1	0	0	1	1	4	86	26	56	14	18790	17870	550	354000
40	1	0	0	1	0	4	90	24	180	14	10120	8160	1160	151000
41	1	0	0	1	0	3	102	26	128	16	8500	6800	1200	180000
42	0	0	0	1	0	3	100	28	103	19	10310	9040	850	277000
43	1	0	0	1	0	3	86	24	99	16	6600	5890	470	285000
44	1	0	0	1	0	4	93	28	67	17	9490	8590	710	269000
45	1	0	0	0	0	3	90	24	190	14	37570	15690	21510	192000
46	1	0	0	1	0	4	90	24	68	15	14940	11330	1230	449000
47	1	0	0	1	0	4	90	28	86	14	10140	7440	2140	342000
48	1	1	0	0	0	2	88	24	168	18	5380	1380	1380	285000
49	0	0	0	1	1	4	96	24	137	19	15630	12770	2230	401000
50	0	0	0	0	0	3	90	24	87	16	18610	17100	460	98000
51	1	0	0	0	0	3	84	28	66	16	13300	12680	420	216000
52	1	0	0	0	0	3	92	28	108	17	12950	11840	470	320000
53	1	1	1	1	0	4	78	26	163	16	12620	11710	1120	243000
54	0	0	0	0	0	3	70	24	84	17	22520	21090	1120	243000

Activo

Vars: 59 Orden: Dataset Obs: 100 Filtro: Apagado Modo: Editar CAP



Editor de Datos (Edición) - [ozono carrion]

Archivo Edición Ver Datos Herramientas



Menopausia[19]		2												
dolor_tora-a	nauseas_vo-o	nauseas_vo-a	irritabili-o	irritabili-a	subrod	fc	fr	hipoxemia	hb	leucocitos	neutrofilo-l	linfocitos	plaquetas	
55	1	0	0	0	0	4	69	24	190	14	5490	4870	400	224000
56	0	1	1	1	1	3	82	28	234	18	15010	14020	360	270000
57	1	0	0	0	0	4	101	24	253	19	11890	8870	940	273000
58	1	0	0	0	0	3	119	28	185	18	8570	6570	580	301000
59	1	1	0	0	0	3	119	28	167	15	13490	12540	600	204000
60	1	0	0	0	0	3	98	28	282	15	8590	7880	640	313000
61	1	0	0	0	0	3	90	20	307	18	5900	8875	875	464000
62	1	0	0	1	0	3	116	28	166	15	10100	9100	53	244000
63	0	0	0	0	0	4	104	24	307	19	11140	9300	920	286000
64	1	0	0	0	0	2	125	22	272	16	13200	9320	590	180000
65	1	0	0	0	0	2	92	20	256	17	13300	9190	2300	261000
66	1	0	0	0	0	3	89	24	126	18	12800	11200	640	151000
67	1	0	0	0	0	2	116	28	203	15	10100	9110	530	224000
68	1	0	0	0	0	3	116	24	231	16	11760	8160	1490	582000
69	0	0	0	1	0	2	79	22	282	15	5800	8100	1500	285000
70	1	0	0	1	1	4	102	29	54	9	4590	4230	250	74000
71	0	0	0	0	0	2	144	36	246	14	5960	8180	1290	474000
72	1	0	0	0	0	2	86	20	275	15	9130	8410	170	135000
73	1	0	0	1	1	3	96	29	61	17	8060	6970	820	308000
74	1	0	0	0	0	2	83	24	289	15	6800	4800	1400	320000
75	1	1	1	1	1	4	80	28	67	17	14530	1330	605	208000
76	1	0	0	1	1	4	105	28	68	18	18600	17600	420	180000
77	1	0	0	1	1	4	108	28	64	15	20190	18960	608	396000
78	1	0	0	0	0	4	89	27	77	19	12170	10910	910	130000
79	1	0	0	1	0	2	92	23	289	16	14530	12481	1874	243000
80	0	1	0	1	0	3	90	26	61	15	8990	7590	660	262000
81	1	1	0	0	0	3	96	22	149	15	12170	11650	320	233000

Activo

Vars: 59 Orden: Dataset Obs: 100 Filtro: Apagado Modo: Editar CAP N

Editor de Datos (Edición) - [ozono carrion]

Archivo Edición Ver Datos Herramientas



Menopausia[19]		2												
dolor_tora-a	nauseas_vo-o	nauseas_vo-a	irritabili-o	irritabili-a	subrod	fc	fr	hipoxemia	hb	leucocitos	neutrofilo-l	linfocitos	plaquetas	
82	1	0	0	1	1	4	89	26	58	19	12800	11800	520	140000
83	1	1	0	0	0	4	90	28	137	17	5910	5090	710	351000
84	0	0	0	0	0	3	82	24	217	13	7230	5790	1150	459000
85	1	0	0	1	1	3	101	25	152	17	16800	15700	425	130000
86	1	0	0	1	1	4	89	28	106	19	18800	17500	240	133000
87	0	1	0	0	0	4	90	28	186	15	17190	15560	1120	204000
88	1	0	0	1	0	3	100	30	128	17	7640	5550	1480	586000
89	1	0	0	1	1	4	98	28	61	15	8990	7590	660	262000
90	1	0	0	0	0	3	102	30	200	15	12200	11630	330	509000
91	0	0	0	0	0	2	84	22	279	12	5590	7370	1520	331000
92	0	1	1	1	1	3	89	30	177	18	10910	9540	160	109000
93	1	0	0	1	0	3	100	26	61	16	10160	9080	840	286000
94	0	1	1	1	0	4	112	36	67	16	11920	11470	240	265000
95	0	0	0	1	0	2	79	23	132	14	5790	5070	490	232000
96	0	1	0	1	0	4	92	25	76	15	7790	7320	470	264000
97	0	0	0	0	0	2	90	22	199	16	11920	10470	1240	265000
98	1	0	0	0	0	2	80	22	286	16	11980	9520	1673	245000
99	1	0	0	1	1	4	100	28	55	16	15480	14350	410	152000
100	1	0	0	0	0	2	114	26	156	15	29160	28042	466	267000

Editor de Datos (Edición) - [ozono carrion]

Archivo Edición Ver Datos Herramientas



Menopausia[19]		2														
	ph	aclactico	tgo	tgp	cr	u	g	pcr	dh1	dimerod	quicksafa	antibioticos	usobroncod-s	antiviral	ime	PROTOCOLO
1	741	13	135	95	28	28	102	280	1210	118	1	0	1	0	23	
2	740	13	121	66	85	144	176	109	749	60	1	0	1	0	26	
3	739	14	43	66	83	23	100	42	380	51	1	0	0	0	26	
4	746	20	29	43	80	11	125	149	885	170	1	1	1	0	30	
5	749	20	53	55	65	51	109	480	680	190	1	0	0	0	25	
6	748	14	17	39	77	27	116	384	622	146	1	0	0	0	24	
7	749	12	43	50	130	66	104	204	324	38	1	0	1	0	22	
8	743	11	70	127	78	31	114	100	300	32	1	0	1	0	26	
9	740	16	68	157	90	27	165	220	354	101	1	1	1	0	30	
10	740	11	60	240	70	28	120	42	350	80	1	0	1	0	31	
11	741	10	58	26	79	32	115	192	604	150	1	0	1	0	29	
12	748	5	53	163	68	38	250	12	690	53	1	0	1	0	30	
13	740	7	139	105	68	26	176	207	667	117	1	0	1	0	25	
14	745	19	36	60	81	31	153	380	645	436	1	1	1	0	32	
15	743	17	46	53	70	40	176	48	392	45	1	0	1	0	32	
16	742	10	19	33	60	30	437	212	396	110	1	0	0	0	36	
17	735	8	62	120	95	43	92	52	503	52	1	0	1	0	37	
18	739	20	42	58	90	33	352	209	733	145	1	0	1	0	28	
19	748	25	89	94	100	37	106	127	390	60	1	1	0	0	29	
20	738	7	28	29	62	40	269	206	848	75	1	0	0	0	24	
21	738	16	95	121	95	29	136	99	487	98	1	1	0	1	30	
22	750	8	120	46	68	18	191	384	272	90	1	0	0	0	17	
23	745	6	38	76	80	28	193	185	490	70	1	0	1	0	26	
24	739	13	25	16	120	47	141	87	440	90	1	0	0	0	21	
25	740	8	45	72	98	32	220	120	440	90	1	0	0	0	23	
26	740	11	56	154	117	46	237	127	460	98	1	0	0	0	26	
27	740	11	47	65	113	28	91	48	319	85	1	0	0	0	32	

Activo

Vars: 59 Orden: Dataset Obs: 100 Filtro: Apagado Modo: Editar CAP N

Editor de Datos (Edición) - [ozono carrion]

Archivo Edición Ver Datos Herramientas



Menopausia[19]		2														
	ph	aclactico	tgo	tgp	cr	u	g	pcr	dh1	dimerod	quicksafa	antibioticos	usobroncod-s	antiviral	ime	PROTOCOLO
28	744	26	59	104	106	40	140	24	955	95	1	1	1	0	32	
29	738	8	35	45	52	23	90	48	229	95	1	0	1	0	23	
30	739	10	52	50	53	28	145	127	650	78	1	1	0	0	27	
31	738	25	42	53	70	35	250	200	425	90	1	1	0	0	25	
32	738	13	32	24	32	43	120	370	308	440	1	1	1	0	27	
33	741	10	40	60	77	19	101	98	480	79	1	0	0	0	24	
34	745	14	148	204	60	12	182	14	1311	728	1	0	0	0	24	
35	739	28	52	95	90	35	200	48	650	99	1	1	0	0	24	
36	732	30	72	69	77	22	413	280	881	99	1	1	0	0	31	
37	744	12	130	187	110	20	175	49	745	470	1	1	1	0	29	
38	746	7	53	35	80	52	425	192	466	107	1	0	1	0	25	
39	741	14	26	17	100	23	930	180	692	63	1	0	0	0	25	
40	740	11	48	62	80	30	174	50	370	80	1	0	0	0	25	
41	739	9	48	65	90	35	180	48	390	89	1	0	0	0	30	
42	741	14	30	69	100	30	434	69	250	90	1	0	0	0	25	
43	740	9	30	68	80	38	190	68	267	76	1	1	0	0	21	
44	748	22	48	50	84	38	220	79	416	60	1	1	0	0	26	
45	750	9	30	26	75	30	280	200	238	89	1	1	0	0	27	
46	744	34	45	64	110	39	196	48	214	80	1	1	1	0	24	
47	744	13	175	76	44	10	144	76	225	89	1	0	1	0	29	
48	746	18	32	39	75	19	106	169	262	65	1	0	1	0	31	
49	742	10	48	42	110	29	129	48	254	60	1	0	1	0	36	
50	748	19	268	280	106	34	212	322	584	89	1	1	1	0	29	
51	745	20	27	39	70	33	296	24	340	79	1	1	1	0	29	
52	741	11	97	79	67	26	162	143	164	27	0	0	1	0	32	
53	746	17	48	46	76	17	160	175	922	80	1	1	1	0	26	
54	744	9	49	160	90	41	229	48	343	90	0	0	0	0	31	

Activo

Vars: 59 Orden: Dataset Obs: 100 Filtro: Apagado Modo: Editar CAP N

Editor de Datos (Edición) - [ozono carrion]

Archivo Edición Ver Datos Herramientas



Menopausia[19]															
ph	aclactico	tgo	tgp	cr	u	g	pcr	dhl	dimerod	quicksafa	antibioticos	usobroncod-s	antiviral	imc	PROTOCOLO
55	749	14	67	28	82	64	94	48	447	70	1	0	0	0	23
56	743	15	25	82	110	35	56	24	238	98	1	1	0	0	24
57	740	11	60	72	168	64	56	56	486	99	0	1	1	0	21
58	743	15	80	111	130	65	220	175	922	90	1	1	0	0	31
59	749	14	35	76	154	55	169	144	585	80	1	1	0	0	32
60	745	22	68	96	78	16	139	119	900	90	1	1	1	0	24
61	740	14	28	32	110	29	100	28	360	60	0	0	0	0	19
62	740	14	96	110	72	39	316	260	920	120	1	1	0	0	25
63	740	11	80	110	140	60	308	301	720	100	1	0	0	0	35
64	740	13	97	75	130	65	320	260	700	100	1	0	0	0	28
65	738	11	27	39	90	40	135	245	360	80	0	0	0	0	35
66	745	10	80	100	115	97	280	260	920	120	1	1	1	0	31
67	741	14	35	50	79	39	316	26	320	60	0	0	0	0	25
68	750	13	35	76	132	27	163	144	585	89	1	0	1	0	33
69	740	10	28	35	90	35	140	24	230	60	1	1	1	0	28
70	711	17	30	48	160	65	541	28	729	56	1	1	0	0	28
71	738	25	28	35	55	25	101	70	320	50	1	0	0	0	26
72	743	10	31	62	72	39	243	20	164	50	0	0	0	0	26
73	743	11	80	125	132	40	383	240	690	120	1	1	1	0	31
74	740	10	32	38	90	34	135	48	360	60	0	0	0	0	23
75	738	19	28	60	109	33	491	192	616	120	1	1	0	0	27
76	738	21	105	220	100	40	380	120	990	125	1	1	0	0	29
77	730	25	68	96	113	18	255	98	670	120	1	1	1	0	32
78	740	11	45	76	140	80	310	99	840	90	1	1	1	0	26
79	739	20	34	61	94	28	192	193	365	70	1	1	1	0	36
80	754	11	46	60	84	25	417	102	680	98	1	0	0	0	31
81	732	10	10	20	80	44	187	96	485	57	1	1	0	0	31

Activo

Vars: 59 Orden: Dataset Obs: 100 Filtro: Apagado Modo: Editar CAP N

Editor de Datos (Edición) - [ozono carrion]

Archivo Edición Ver Datos Herramientas



Menopausia[19]															
ph	aclactico	tgo	tgp	cr	u	g	pcr	dhl	dimerod	quicksafa	antibioticos	usobroncod-s	antiviral	imc	PROTOCOLO
82	738	22	82	162	90	38	340	98	412	112	1	1	0	0	28
83	740	10	27	40	100	35	147	120	131	90	1	1	1	0	28
84	750	13	15	18	84	39	150	210	381	85	0	1	1	0	28
85	738	22	98	126	100	36	365	260	680	110	1	0	0	0	32
86	736	18	65	98	96	40	350	98	110	90	1	1	0	0	33
87	743	16	24	76	102	26	119	48	248	60	0	0	0	0	28
88	740	22	44	58	69	34	158	86	380	76	1	1	0	0	30
89	750	11	46	60	84	25	417	48	740	98	1	0	0	0	35
90	750	14	19	19	88	28	144	192	460	75	0	1	0	0	28
91	740	5	18	11	50	28	205	19	165	60	0	1	1	0	37
92	745	35	82	162	67	42	483	161	850	109	1	1	1	0	26
93	760	21	45	32	80	16	191	48	426	100	1	0	0	0	31
94	736	33	59	49	66	28	338	143	403	120	1	1	0	0	28
95	744	9	56	70	80	24	172	144	213	65	1	0	0	0	31
96	749	28	55	70	110	31	157	373	592	98	1	1	1	0	29
97	738	13	58	48	65	28	339	42	403	80	1	0	0	0	30
98	736	15	25	16	74	16	136	19	489	90	1	1	1	0	25
99	734	83	214	914	89	53	336	136	1015	120	1	0	0	0	27
100	732	28	82	160	130	48	325	120	650	90	1	1	1	0	29

Activo

Vars: 59 Orden: Dataset Obs: 100 Filtro: Apagado Modo: Editar CAP N

Editor de Datos (Edición) - [ozono carrion]

Archivo Edición Ver Datos Herramientas

Menopausia[19] 2

	Imc	PROTOCOLO_03	Menopausia
1	23	1	2
2	26	1	2
3	26	1	2
4	30	1	2
5	25	1	2
6	24	1	0
7	22	1	2
8	26	1	2
9	30	1	2
10	31	1	2
11	29	1	2
12	30	1	1
13	25	1	1
14	32	1	2
15	32	1	2
16	36	1	0
17	37	1	2
18	28	1	2
19	29	1	2
20	24	1	0
21	30	1	2
22	17	1	2
23	26	1	0
24	21	1	2
25	23	1	0
26	26	1	2
27	32	1	2

Activo Vars: 59 Orden: Dataset Obs: 100 Filtro: Apagado Modo: Editar CAP NI

Archivo Edición Ver Datos Herramientas

Menopausia[19] 2

	Imc	PROTOCOLO_03	Menopausia
28	32	1	2
29	23	1	2
30	27	1	1
31	25	1	2
32	27	1	2
33	24	1	2
34	24	1	1
35	24	1	2
36	31	1	1
37	29	1	2
38	25	1	1
39	25	1	1
40	25	1	1
41	30	1	1
42	25	1	1
43	21	1	2
44	26	1	2
45	27	1	2
46	24	1	2
47	29	1	0
48	31	1	0
49	36	0	2
50	29	0	2
51	29	0	2
52	32	0	2
53	26	0	1
54	31	0	1

Activo Vars: 59 Orden: Dataset Obs: 100 Filtro: Apagado Modo: Editar CAP NI

Editor de Datos (Edición) - [ozono carrion]

Archivo Edición Ver Datos Herramientas

Menopausia[19] 2

	Imc	PROTOCOLO_03	Menopausia
55	23	0	2
56	24	0	2
57	21	0	2
58	31	0	2
59	32	0	2
60	24	0	1
61	19	0	2
62	25	0	2
63	35	0	2
64	28	0	2
65	35	0	2
66	31	0	2
67	25	0	2
68	33	0	2
69	28	0	2
70	28	0	1
71	26	0	1
72	26	0	1
73	31	0	2
74	23	0	2
75	27	0	2
76	29	1	2
77	32	0	2
78	26	0	2
79	36	0	1
80	31	0	1
81	31	0	1

Activo Vars: 59 Orden: Dataset Obs: 100 Filtro: Apagado Modo: Editar CAP N

Menopausia[19] 2

	Imc	PROTOCOLO_03	Menopausia
82	28	1	1
83	28	0	1
84	28	0	1
85	32	0	0
86	33	0	2
87	28	0	2
88	30	0	2
89	35	0	1
90	28	0	1
91	37	0	1
92	26	0	2
93	31	0	1
94	28	0	1
95	31	0	2
96	29	0	2
97	30	0	1
98	25	0	2
99	27	0	2
100	29	0	0

## Anexo 8. Consentimiento informado

### Eficacia de ozonoterapia en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

#### Hospital Regional. Huancayo-Perú. 2020.

Yo \_\_\_\_\_

(paciente o representante legal).

Por el presente documento declaro que:

- He leído la hoja de consentimiento informado.
- He podido realiza preguntas sobre el procedimiento que me será realizado las cuales fueron respondidas.
- Se me ha brindado la información técnica completa sobre el estudio clínico del cual seré partícipe.
- Toda la información se me fue dada por el profesional de salud  
\_\_\_\_\_ (medico investigador).
- Comprendo que mi participación en este estudio es totalmente voluntaria
- Puedo retirarme del estudio sin lugar a reclamo y sin perjuicio en el momento que desee, sin tener que dar explicaciones y sin ningún condicionamiento.
- Por lo expuesto, mi persona da la conformidad para estar incluido en el estudio clínico, además de que se me entregara una copia de la información del estudio.
- Lugar fecha y hora: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma del participante o representante legal.

DNI:

Huella Digital

\_\_\_\_\_  
Firma y sello del médico investigador

DNI:

Huella Digital

**Anexo 9. Fotos de la aplicación del instrumento. Hospital Regional.**

**Huancayo-Perú. 2020.**







