

MERS, SARS y Coronavirus emergentes: consideraciones teóricas y una propuesta para terapia de oxígeno / ozono parenteral de cuidados críticos

© mayo de 2013, revisado en 2014, por Gérard V. Sunnen, MD

[DE VUELTA A CASA](#)

Resumen

El SARS (Síndrome Respiratorio Agudo Severo) es una enfermedad global de letalidad significativa con una base de incidencia y prevalencia variable. De gran importancia para la salud pública debido a la imprevisibilidad de sus ciclos y su letalidad, el SARS presenta problemas sumamente desafiantes a la luz de su capacidad patogénica y potencial mutacional.

El MERS (Síndrome Respiratorio del Medio Oriente) pertenece a la misma familia que el SARS y es más reciente en el escenario mundial. Queda mucha incertidumbre sobre sus modos de transmisión y la naturaleza de sus reservorios animales. Su letalidad, sin embargo, está bien establecida.

No hay vacunas ni agentes antivirales disponibles para el SARS ni el MERS, solo medidas de apoyo y a menudo intensivas, como la asistencia cardiopulmonar y el mantenimiento de la homeostasis fisiológica.

El ozono, a través de una serie de posibles mecanismos enumerados en este documento, posee propiedades antivirales reconocidas. La tecnología de interconectar mezclas de oxígeno / ozono con fluidos biológicos se ha dominado durante mucho tiempo, al igual que la tecnología de administrar esta mezcla gaseosa a la circulación sistémica.

El ozono, debido a sus propiedades biológicas especiales, tiene atributos teóricos y prácticos para que sea un candidato viable como inactivador de MERS y SARS, a través de una variedad de mecanismos fisicoquímicos e inmunológicos. Desprovisto de todas las estrategias terapéuticas conocidas, se hace una propuesta para la

administración parenteral de mezclas gaseosas calibradas de oxígeno / ozono en el cuidado crítico de MERS, SARS y las infecciones por Coronavirus relacionadas.

La familia de los coronavirus

Los virus SARS y MERS pertenecen a la familia viral *Coronaviridae*. Que incluye dos géneros, coronavirus y togovirus, cada uno de los cuales muestra mecanismos de replicación y organización genómica similares, pero distintas longitudes genómicas y arquitectura viral. Identificada por primera vez en los años 60, esta familia se identifica por viriones de ARN grandes, envueltos y de cadena positiva. Su apariencia es característicamente distinta, con sobres dotados de espinas de trópico (peplómeros) en forma de pétalo (trópico) de la célula huésped. Los peplómeros grandes y ampliamente espaciados en la superficie del virión sugieren una apariencia coronal (en forma de corona).

Antes del SARS y el MERS, *Coronaviridae* era responsable de síndromes similares al frío relativamente leves en humanos que correspondían a su predilección por el epitelio ciliar de la tráquea, la mucosa nasal y las células alveolares de los pulmones. En ocasiones, rara vez estaban implicados en enfermedades respiratorias graves en adultos mayores frágiles (Falsey 2002). El SARS y el MERS representan un salto cuántico en la infectividad de *Coronaviridae* por su letalidad significativa. Ampliamente vistos en la naturaleza, los coronavirus infectan un espectro de huéspedes animales y son responsables de la bronquitis infecciosa aviar, la hepatitis murina y la gastroenteritis porcina, entre otros. De probable importancia para los humanos es que los coronavirus animales pueden penetrar en el sistema nervioso central.

SARS y MERS: arquitectura de Virion y biología molecular

El virión del SARS difiere de otros miembros de la familia *Coronaviridae* en su composición genómica. Sin embargo, las otras estructuras virales son similares, incluida la arquitectura de viriones y la composición fundamental de proteínas estructurales y no estructurales.

El software para la replicación viral es el núcleo de ácido nucleico, un nucleótido de ARN de cadena larga de cadena sencilla. El núcleo está rodeado por la capa de ácido nucleico o la cápside. La cápside es rígida y determina la forma del virus; Está hecho de unidades repetitivas llamadas capsómeros. La nucleocápside viral del SARS es tubular con una simetría helicoidal.

Una envoltura que forma la capa externa del virión y mantiene un contacto íntimo con los fluidos corporales del huésped rodea la nucleocápside. Como tal, es sensible a la composición y las alteraciones en su entorno, como la temperatura, el pH y el equilibrio iónico. La envoltura viral se forma en el momento de la gemación, un proceso complejo en el que la nucleocápside sale de la célula huésped. Para hacer esto, se fusiona con la membrana de la célula huésped, apropiándose de sus componentes para formar su propia envoltura. Se sabe que la composición lipídica de las membranas virales refleja la composición lipídica a través de la cual salen las partículas. Las envolturas virales están compuestas por bicapas lipídicas asociadas con una unión de carbohidratos y proteínas, glucoproteínas y lípidos y fosfatos, fosfolípidos. Hasta el 60% del componente lipídico de la envoltura está compuesto de fosfolípidos y el resto es principalmente colesterol. Esta envoltura de lípidos y carbohidratos está estrechamente articulada con los peplómeros, que determinan la unión y penetración en las células huésped.

Se ha identificado la composición del genoma y la secuencia del virus del SARS (Marra 2003; Rota 2003). Marra y col. describió una configuración del genoma viral de 29,727 nucleótidos de longitud, dentro de la cual existe un orden genético similar a otros coronavirus. Sin embargo, debido a que la composición genética del SARS no se parece mucho a ninguna de las tres clases conocidas de coronavirus, proponen una nueva y cuarta clase de coronavirus, el SARS-CoV. Se postula una hipótesis de que un virus animal recientemente ha mutado para infectar con éxito a los humanos, o que el virus del SARS ha mutado de un coronavirus humano común.

Rota y col. informó una secuencia de nucleótidos de 29,727 en SARS-CoV, con 11 marcos de lectura abiertos. Los análisis filogenéticos y las comparaciones de secuencias mostraron que el virus del SARS no está estrechamente relacionado con ninguno de los coronavirus previamente caracterizados.

Las proteínas estructurales de Virion son elementos esenciales para determinar las dimensiones morfológicas y funcionales del virus del SARS. Las proteínas estructurales del coronavirus incluyen la fosfoproteína de nucleocápside N que se une al ARN viral; la glucoproteína M de membrana que forma la cubierta del núcleo viral interno y es responsable de desencadenar el ensamblaje viral; la proteína E asociada con la envoltura del virión; la glicoproteína S en espiga que se une a receptores celulares específicos y provoca inmunidad celular; y la hemaglutinina-esterasa glicoproteína HE que forma pequeños picos en la envoltura del coronavirus (Knipe 2001).

SARS: replicación viral

El ciclo de replicación viral sigue el patrón observado en virus de mamíferos y puede dividirse en varias etapas (Cann 1997; Evans 1997; Knipe 2001). El coronavirus se une a la membrana de las células huésped uniendo las proteínas S y HE de sus peplómeros a las glicoproteínas o glicanos del receptor.

Una vez que se logra la entrada celular, el virión arroja su envoltura para comenzar su replicación en el citoplasma de la célula huésped. Se une a los ribosomas celulares y la polimerasa viral liberada comienza el ciclo de replicación del ARN. Las nucleocápsides recién formadas continúan su ensamblaje con la adquisición de nuevas envolturas mediante la gemación a través de las membranas del retículo endoplásmico de la célula.

Luego, los viriones se liberan en la circulación sanguínea y linfática general, listos para infectar nuevas células, otros sistemas de órganos y nuevos huéspedes.

SARS: hallazgos clínicos

Recientemente, se han descrito ampliamente las manifestaciones clínicas del SARS (Peiris 2003). En este estudio de 50 pacientes hospitalizados, la fiebre, los escalofríos, la mialgia y la tos seca fueron las quejas más frecuentes. También se informaron rinorrea, dolor de garganta y síntomas gastrointestinales.

El examen radiológico mostró evidencia de consolidación pulmonar aproximadamente 5 días después del inicio de los síntomas. El examen de laboratorio mostró leucopenia y linfopenia, a pesar de la presencia de fiebre; también anemia, trombocitopenia, elevación de las enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa) y elevación de las enzimas esqueléticas y del músculo cardíaco (creatinina fosfoquinasa). Todas estas características apuntan a graves lesiones inflamatorias sistémicas.

La incubación del SARS es de 2 a 10 días, y en algunos pacientes quizás más. La ruta respiratoria logra la transmisión viral donde puede infectar al nuevo huésped a través del aerosol y el contacto de gotitas con las superficies mucosas de la boca, nariz, garganta y probablemente la conjuntiva. Se han encontrado viriones de SARS en las heces y se está evaluando la importancia de esta ruta de transmisión, ya que se sabe que varios coronavirus animales usan este lugar de propagación. Además, dado que se aprecia que las partículas de SARS permanecen viables en fómites durante 48 horas o más, cualquier esfuerzo de erradicación debe abordar la infectividad de los objetos en el medio ambiente.

El síndrome progresa a enfermedad grave con dificultad respiratoria y desaturación de oxígeno que requiere soporte ventilatorio en más de un tercio de los pacientes, aproximadamente 8 días después del inicio de los síntomas. Se ha observado que la mortalidad varía según los grupos de transmisión, que van del 3 al 20%. Esto sugiere que la etiología del SARS depende de una población heterogénea de cuasiespecies virales con grados variables de virulencia.

SARS y MERS: creatividad genética

Como es el caso en la mayoría de los virus de ARN, los coronavirus mutan a una tasa alta (Steinhauer 1986). Dentro de cualquier individuo afectado, las partículas de coronavirus no muestran una población homogénea. En cambio, funcionan como un conjunto de cepas genéticamente variantes conocidas como quasiespecies. Esto se debe a la alta frecuencia de error de las ARN polimerasas, la presencia de mutantes de delección, la alta frecuencia de recombinación de ARN y mutaciones puntuales, y la aparición de ARN interferente defectuoso (ARN DI). El resultado neto de estos mecanismos diversos y complejos es el desove continuo de nuevos viriones y quasiespecies divergentes. Algunas de las creaciones genéticas se encontrarán en una ventaja al negociar nuevas respuestas de anticuerpos del huésped y contramedidas antivirales farmacológicas; y se propagarán en consecuencia, expandiendo así su terreno ecológico. Otras creaciones genéticas serán demasiado letales para sus anfitriones, trabajarán en contra de su propia supervivencia y demostrarán no ser adaptativas. Si podemos hablar de una psicología viral, un equilibrio de supervivencia eficiente apunta en algún lugar entre la derrota de las defensas del huésped, por un lado, y el suicidio viral a través de la letalidad agresiva, por el otro.

Ozono: propiedades físicas y fisiológicas.

El átomo de oxígeno existe en la naturaleza en varias formas: (1) como una partícula atómica libre (O), es altamente reactivo e inestable; (2) El oxígeno (O₂), su forma más común y estable, es incoloro como un gas y azul pálido como un líquido; (3) El ozono (O₃) tiene un peso molecular de 48, una densidad una vez y media mayor que el oxígeno y contiene un gran exceso de energía en su molécula ($O_3 \rightarrow \frac{3}{2} O_2 + 143 \text{ KJ / mol}$). Tiene un ángulo de enlace de $127 \pm 3^\circ$, que resuena entre varias formas, es claramente azul como un gas y azul oscuro como un sólido; (4) O₄ es un gas azul pálido muy inestable, raro y no magnético que se descompone fácilmente en dos moléculas de oxígeno.

El ozono (O₃), una configuración natural de tres átomos de oxígeno, tiene una vida media de aproximadamente una hora a temperatura ambiente, volviendo a oxígeno. Un poderoso oxidante, el ozono tiene propiedades biológicas únicas. Dado

que el ozono medicinal se administra al interactuar con la sangre, la investigación básica sobre la dinámica biológica del ozono se ha centrado en sus efectos sobre los elementos celulares de la sangre (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) y en sus componentes séricos (proteínas, lípidos, lipoproteínas, glucolípidos, carbohidratos). , electrolitos).

Los efectos de la ozonización en la sangre total son extraordinariamente complejos y están lejos de dilucidarse adecuadamente. Si la configuración bioquímica del suero - con sus proteínas, incluidas las enzimas, inmunoglobulinas, factores de coagulación; sus hormonas, vitaminas, lipoproteínas y colesterol; sus carbohidratos, incluida la glucosa y los electrolitos, entre otros (Dailey 1998) se pueden comparar con una orquesta, la administración de ozono se puede comparar con la introducción de un instrumento musical novedoso y poderoso, que afecta las interacciones de todos los demás instrumentos.

A pesar de que un análisis en profundidad de los efectos multifacéticos del ozono sobre la panoplia de constituyentes sanguíneos está más allá de la intención y el alcance de este artículo (El lector se refiere a Bocci 2002; Sunnen 1988, 2009), los siguientes puntos de interés de investigación son significativos:

Los eritrocitos se han estudiado ampliamente en relación con la administración de ozono. Muchos estudios que han utilizado la suspensión de eritrocitos en solución salina fisiológica (Kourie 1998; Fukunaga 1999) han encontrado hemólisis en dosis relativamente bajas de ozono (10 a 30 ug / ml). Sin embargo, cuando el ozono se administra en sangre total, la dinámica de la interacción del ozono es tal que la hemólisis comienza a observarse a dosis significativamente más altas, lo que implica una acción amortiguadora de los constituyentes sanguíneos. Además, se mantiene la funcionalidad de las enzimas eritrocitarias, lo que sugiere un papel protector de los sistemas antioxidantes (Cross 1992). Existe alguna evidencia de que la administración de ozono puede estimular la formación y liberación de eritrocitos (Hernández 1999).

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. Un área prometedora de centros de investigación sobre la estimulación de citocinas e interferones en la administración de ozono y su implicación para mejorar la función inmune (Paulesu 1991; Bocci 1994; Larini 2001). Un adagio clásico de la terapia con ozono es que las dosis más bajas de ozono estimulan la acción inmune mientras que las dosis más altas se vuelven inhibitorias (Viebahn 1999). Se necesitarán más investigaciones para aclarar los parámetros de este fenómeno, así como los efectos de la infusión de ozono en diferentes tipos de leucocitos en relación con la enfermedad en tratamiento.

Ozono: propiedades antipatógenas

Recientemente, ha habido un renovado interés en el potencial del ozono para la inactivación viral in vivo. Durante mucho tiempo se ha establecido que el ozono neutraliza las bacterias, virus, hongos y parásitos en medios acuosos. Esto ha llevado a la creación de plantas de procesamiento de purificación de agua en numerosos municipios importantes de todo el mundo. Las propiedades fisicoquímicas y biológicas únicas del ozono, y los aspectos ecológicos, se han aplicado desde entonces a una amplia gama de usos industriales, como el envasado de productos farmacéuticos, la fumigación de viviendas y edificios (síndrome del edificio enfermo), el tratamiento del aire interior en quirófanos. y hogares de ancianos, y la desinfección de sistemas de aire acondicionado a gran escala en hospitales (Rice 2002).

Las capacidades notables del ozono para la acción pan-antipatogénica se han aplicado al tratamiento de heridas y quemaduras mal cicatrizantes (Sunnen 1999). Una lista parcial de organismos susceptibles a la inactivación del ozono en estas situaciones clínicas incluye bacterias aeróbicas y anaeróbicas, *Bacteroides*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Corynebacteria*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Legionella*, *Mycobacteria*, *Propriobacteria*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus*. Los virus susceptibles incluyen *Adenoviridae*, *Filiviridae*, *Hepnaviridae*, *Herpesviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Reoviridae* y *Retroviridae*. Los hongos sensibles al ozono incluyen

Actinomicosis, Aspergillus, Candida, Cryptococcus, Epidermophyton, Histoplasma, Microsporium y Trichophyton.

Algunos virus son más susceptibles a la acción del ozono que otros. Se ha encontrado que los virus envueltos en lípidos son los más sensibles. Esto tiene un sentido intuitivo, ya que los virus envueltos están diseñados para mezclarse en el entorno dinámico constante de sus huéspedes mamíferos. Este grupo incluye hepatitis B y C, herpes 1 y 2, citomegalo (Epstein-Barr), VIH 1 y 2, influenza A y B, virus del Nilo Occidental, *Togaviridae*, encefalitis equina oriental y occidental, rabia y *filiviridae* (Ébola, Marburg), entre otros.

Las envolturas de virus proporcionan estrategias intrincadas de unión celular, penetración y salida celular. Los peplómeros, finamente ajustados para ajustarse a los receptores cambiantes en una variedad de células huésped, elaboran constantemente configuraciones de glucoproteínas ligeramente nuevas bajo la dirección de porciones del genoma viral, adaptándose así a las defensas de las células huésped. Los sobres son frágiles. El ozono y sus subproductos pueden perturbarlos.

Los virus con envoltura lipídica en medios acuosos se inactivan fácilmente mediante ozono mediante la oxidación de sus lipoproteínas y glicoproteínas de envoltura (Akey 1985; Shinriki 1988; Vaughn 1990; Wells 1991; Carpendale 1991). Sin embargo, en sangre total, las acciones virucidas del ozono están amortiguadas por el espectro de sus componentes y el ozono se vuelve menos efectivo. Esta situación se complica aún más en el caso de los retrovirus que se instalan dentro del ADN del huésped (Chun 1999) y en Herpesviridae, donde los viriones tienen la capacidad de persistir indefinidamente en su huésped mediante la formación de un episoma en los núcleos de las células que albergan ellos (White 1994).

Varios estudios han informado sobre la seguridad y los beneficios de la administración de ozono in vivo. Wells y col. (1991) mostraron que el Factor VIII tratado con ozono y enriquecido con VIH mantuvo su capacidad biológica; y que, concomitantemente, hubo una reducción de 11 log en viriones detectables. Se describió la mejora de las enzimas hepáticas

en pacientes con hepatitis C después de varios meses de tratamiento con ozono (Viebahn 1999; Amato 2000). Se informó una reducción de la carga viral de hepatitis C del 80% en 82 pacientes que usan AHT (Luongo et al., 2000).

Sin embargo, es notable que hasta la fecha, ningún estudio doble ciego adecuado haya abordado la terapia con ozono en afecciones virales como hepatitis B y C, VIH o herpes.

Ozono: metodología clínica

El ozono puede utilizarse para la terapia de un espectro de afecciones clínicas (Viebahn 1999, Bocci 2002). Las rutas de administración son variadas e incluyen métodos externos e internos (interconexión sanguínea). En la técnica de la autohemoterapia mayor con ozono (AHT), se extrae una parte alícuota de sangre (50 a 300 ml) de un paciente afectado por el 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.

Recientemente ha habido interés en nuevos métodos para interconectar mezclas de oxígeno y ozono con sangre entera, suero y componentes del suero (Bocci 2002, Sunnen y Robinson, 2001).

Otra técnica más experimental y más intensiva de administración de ozono se llama Circulación de sangre extracorpórea versus O₂-O₃ (EBOO), que trata el volumen sanguíneo completo utilizando un oxigenador ozonizador de fibra hueca (Di Paolo 2000).

Ozono: posibles mecanismos de acción antiviral

El adulto promedio tiene de 4 a 6 litros de sangre, lo que representa aproximadamente el 7% del peso corporal. ¿Cómo se puede explicar cualquier reducción de la carga viral reportada a través de la terapia de ozono AHT frente a una técnica que trata porcentajes relativamente pequeños de volumen sanguíneo, aunque en serie?

Los efectos de eliminación viral del ozono en la sangre infectada pueden reclutar una variedad de mecanismos. Se necesita investigación para atribuir una importancia relativa a estos y posiblemente a otros mecanismos de acción antiviral del ozono:

1. La desnaturalización de los viriones a través del contacto directo con el ozono. El ozono, a través de este mecanismo, altera las proteínas virales, las lipoproteínas, los lípidos, los glucolípidos o las glucoproteínas. La presencia de numerosos enlaces dobles en estas moléculas las hace vulnerables a los efectos oxidantes del ozono que dona fácilmente su átomo de oxígeno y acepta electrones en las reacciones redox. Los enlaces insaturados se reconfiguran, la arquitectura molecular se interrumpe y se produce la rotura de la envoltura. Privados de un sobre, los viriones no pueden sostenerse ni replicarse.
2. El ozono propiamente dicho, y los compuestos de peróxido que crea, pueden alterar las estructuras en la envoltura viral que son necesarias para la unión a las células huésped. Los peplómeros, las protuberancias de las glicoproteínas virales que se conectan a los receptores de las células hospedadoras son sitios probables de acción del ozono. Incluso una alteración mínima en la integridad del peplómero a través de la peroxidación de la glucoproteína podría perjudicar la unión a las membranas celulares del huésped que frustran la unión y penetración viral.
3. La introducción de ozono en la porción sérica de sangre completa induce la formación de peróxidos de lípidos y proteínas. Si bien estos peróxidos no son tóxicos para el huésped en cantidades producidas por la terapia de ozono, poseen propiedades oxidantes propias que persisten en el torrente sanguíneo durante varias horas. Los peróxidos creados por la administración de ozono muestran efectos antivirales a largo plazo que pueden servir para reducir aún más la carga viral.
4. Se han documentado los efectos inmunológicos del ozono (Bocci 1992; Paulesu 1991). Las citocinas, proteínas fabricadas por varios tipos diferentes de células, regulan las funciones de otras células. Liberados

principalmente por los leucocitos, son importantes para movilizar la reactividad inmune. La liberación de citocinas inducida por el ozono puede constituir una vía para la reducción de los viriones circulantes.

5. Las acciones del ozono sobre las partículas virales en la sangre infectada producen varios resultados posibles. Un resultado es la modificación de los viriones para que permanezcan estructuralmente muy intactos pero suficientemente disfuncionales como para no ser patógenos. Esta atenuación de la funcionalidad de las partículas virales a través de ligeras modificaciones de la envoltura viral, y posiblemente del genoma viral en sí, no solo modifica la patogenicidad, sino que también permite que el huésped diversifique su respuesta inmune. La creación de virus disfuncionales por el ozono ofrece posibilidades terapéuticas únicas. En vista del hecho de que existen tantas variantes mutacionales en un 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.
6. Una vía de investigación muy emocionante sugiere que las propiedades virucidas de los anticuerpos se basan en su capacidad para catalizar formas altamente activas de oxígeno, incluido el ozono (Marx 2002; Wentworth 2002). Por lo tanto, un elemento clave en la capacidad de inactivación de microbios de los anticuerpos puede residir en la formación de ozono y otras especies reactivas al oxígeno integrales a las reacciones antígeno-anticuerpo (exitosas). El ozono administrado de manera exógena puede, en este modelo, amplificar la eficacia de la dinámica antígeno-anticuerpo.

MERS, SARS y ozono: consideraciones especiales y una propuesta

El MERS y el SARS son manifestaciones de enfermedades producidas por nuevos Coronavirus que han logrado encontrar brechas en las defensas inmunológicas en nuestras poblaciones humanas contemporáneas. Parecen haber

desarrollado un equilibrio agresivo entre la propagación viral y la letalidad.

Una estrategia universal para dominar las infecciones, ya sean bacterianas o virales, es eliminar los organismos patógenos hasta el punto en que ya no representan una amenaza invasiva y replicativa. Esto puede incluir la elaboración de sistemas de defensa inmune capaces de neutralizar los ataques virales posteriores. Dicha estrategia puede lograrse mediante la inactivación masiva de patógenos por un lado, y mediante la estimulación de la competencia inmune del huésped por el otro.

El MERS y el SARS son infecciones paninflamatorias agudas que progresan rápidamente y que, según las cuasiespecies involucradas, pueden presentar resultados de mortalidad angustiantes. Una configuración clínica destacada en estas infecciones se deriva de su compromiso agudo del sistema respiratorio, en su rápida interrupción del equilibrio de gases en sangre. Cuando pO_2 y pCO_2 están suficientemente comprometidos, los quimiorreceptores en la médula fallan.

Hasta ahora, los agentes antivirales y los inhibidores de la inflamación (esteroides) no han sido efectivos para suavizar significativamente la virulencia del SARS ni del MERS.

Debido a su sintomatología galopante, MERS y SARS requieren una eliminación viral de emergencia proactiva. Con un estimado de 10 mil millones de partículas virales generadas diariamente, una magnitud reproductiva comúnmente observada en episodios virémicos en virus envueltos como el VIH, se sugiere que la administración sistémica de ozono se use intensivamente. Esta intensidad de tratamiento contrasta con el tratamiento con ozono de afecciones virales crónicas, como hepatitis B y C. Mientras que estas últimas afecciones se han abordado con tratamientos parenterales que van de una vez al día a una vez a la semana, MERS y SARS pueden requerir una atención más acelerada, ya sea con autohemoterapia o con EBOO. Se sugieren tratamientos administrados dos veces al día hasta que los síntomas comiencen a disminuir.

MERS y SARS: desinfección / esterilización del medio ambiente

Los hallazgos recientes de que el virus del SARS tiene la capacidad de permanecer infeccioso en los fómites durante varios días indica que es un organismo más resistente que la mayoría de sus otros colegas envueltos en lípidos.

Predeciblemente, se ha encontrado que los desinfectantes como el blanqueador, el fenol y el formaldehído son efectivos para desactivar el virus del SARS; sin embargo, los detergentes eran menos capaces. Los agentes líquidos cáusticos tienen la desventaja de funcionar mal en la descontaminación de equipos médicos complejos y el ambiente de la habitación del hospital de pacientes con coronavirus.

El ozono, a la luz de su perfil pan-virucida, ofrece la ventaja de existir como un gas, con su capacidad de desinfectar espacios poco accesibles. Además, el ozono tiene el beneficio distintivo de volver al oxígeno, mientras que los desinfectantes líquidos pueden dañar las superficies a las que se aplican y dejar residuos tóxicos. Sin embargo, la descontaminación ambiental mediada por ozono debe respetar protocolos estrictos para asegurar que el ozono ambiental en el proceso de esterilización del ambiente objetivo tenga tiempo de volver a su padre estable, el oxígeno, sin causar toxicidad al personal.

Resumen y conclusiones

El SARS y el MERS son síndromes multisistemas paninflamatorios agudos causados por especies de coronavirus hasta ahora desconocidas. Estos viriones incorporan nuevos genomas de ARN y sobres de glucoproteína bicapa de lípidos. Los virus SARS y MERS, basados en lo que se sabe acerca de *Coronaviridae*, poseen altas tasas de mutación que permiten que cualquier individuo infectado albergue numerosas especies de cuasies.

El ozono es una molécula rica en energía natural que incorpora propiedades fisicoquímicas y biológicas únicas que sugieren un posible papel en la terapia de MERS y SARS, ya

sea como monoterapia o, de manera más realista, como un complemento de los regímenes de tratamiento estándar.

Este documento describe seis posibles mecanismos por los cuales el ozono puede ejercer sus acciones antivirales. Debido al exceso de energía inherente a la molécula de ozono, es teóricamente plausible que el ozono, a diferencia de las opciones específicas de microbios, muestre efectividad en todo el espectro de Coronavirus. La fase de infección aguda de MERS y SARS está marcada por una replicación viral masiva, con inundación viral de los compartimentos linfáticos y sanguíneos. Esta etapa presenta el desafío más clínico. Este artículo propone un método de eliminación viral a través de oxígeno / ozono administrado por vía sistémica a la interconexión sanguínea.

El ozono tiene propiedades desinfectantes únicas. Como gas, tiene una capacidad de penetración que los líquidos no poseen. En vista del hecho de que MERS y SARS persisten en fómites durante varios días, se sugiere que la tecnología de ozono se aplique a la descontaminación de entornos médicos.

En conclusión, se propone que la terapia sistémica de oxígeno / ozono, que se demostró que es inocua para humanos y animales, se considere como investigación para MERS y SARS. Tal enfoque terapéutico puede resultar útil no solo en estas afecciones específicas, sino también en futuras epidemias de coronavirus que seguramente surgirán.

BIBLIOGRAFÍA

- Ackey D, Walton TE. Estudio en fase líquida de la inactivación de ozono del virus de la encefalomiелitis equina venezolana. *Appl Environ Microbiol* 1985; 50: 882-886
- Amato G, Sacchetta A, Borrelli E, et al. Ruolo dell'ozonoterapia mediante grande autoemotrasfusione nel trattamento delle epatiti croniche post-epatiti virale (II parte), En: *Actas: I Congresso IMOS, Italia, Siena, 2-4 de noviembre de 2000*, p 11
- Bartlett JG. Una epidemia de epidemias. *Medscape Enfermedades infecciosas* Feb 28, 2014

- Terapia Bocci V. Oxígeno-ozono: una evaluación crítica. Editores académicos de Kluwer, Dordrecht, 2002
- Bocci V. Efectos biológicos y clínicos del ozono. Br J Biomed Sci 01 de enero de 1999; 56 (4): 270-279
- Bocci V, Luzzi E, Corradeschi F, Paulesu, et al. Estudios sobre los efectos biológicos del ozono: 5. Evaluación de parámetros inmunológicos y tolerabilidad en voluntarios normales que reciben autohemoterapia ambulatoria. Bioterapia 1994; 7: 83-90
- Bocci V. Ozonización de la sangre para el tratamiento de enfermedades virales e inmunodeficiencias. Una hipótesis. Hipótesis Médicas 1992 Sept; 39 (1): 30-34
- Bocci V. Autohemoterapia después del tratamiento de la sangre con ozono: una reevaluación. La Revista de Investigación Médica Internacional 1994; 22: 131-144
- Bolton DC, Zee YC, Osebold JW. Los efectos biológicos del ozono en miembros representativos de cinco grupos de virus animales. Investigación ambiental 1982; 27: 476-48
- Buckley RD, Hackney JD, Clarck K, Posin C. Ozono y sangre humana. Archivos de Salud Ambiental 1975; 30: 40-43
- Cann AJ. Principios de virología molecular, segunda edición. Academic Press, Nueva York, 1997
- Cardile V, y col. Efectos del ozono en algunas actividades biológicas de las células in vitro. Biología Celular y Toxicología 1995 Feb; 11 (1): 11-21
- Clarke LM, Bromberg K. Virus respiratorios humanos. En Armstrong Enfermedades infecciosas, primera ed. Mosby, Filadelfia, 2000
- Carpendale MT, Freeberg JK. El ozono inactiva el VIH a concentraciones no citotóxicas. Antiviral Research 1991; 16: 281-292
- Cavanaugh D, Brown TD. Coronavirus y sus enfermedades (avances en medicina experimental y biología), Springer 2013
- Chun TW, Fauci AS. Depósitos latentes de VIH; obstáculos a la erradicación del virus. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 10958-10961
- Cross CE, Reznick AZ, Packer L, et al. Daño oxidativo a las proteínas plasmáticas humanas por el ozono. Free Rad Res Commun 1992; 15: 347-352

- Dailey JF. Sangre. Grupo de Consultoría Médica, Arlington MA, 1998
- de Haan CA. Montaje de la envoltura del coronavirus: interacciones homotípicas entre las proteínas M. *J Virol*, 01 de junio de 2000; 74 (11): 4967-78
- Diadori A, Nuti A, Ferrari G et al. Ozonoterapia: una nueva perspectiva en oftalmología. *Vision Res* 1996; 36 (supl.): 418
- Di Paolo N. Oxigenación y ozonización sanguínea extracorpórea (EBOO) en el hombre. Informe preliminar. *Int J Artif Organs* 01 de febrero de 2000; 23 (2): 131-141
- Evans AS, Kaslow RA (Eds). Infecciones virales en humanos: epidemiología y control, cuarta edición, plenum, Nueva York, 1997
- Falsey AR. Hospitalizaciones asociadas a infección por rinovirus y coronavirus en adultos mayores. *J Infec Dis*, 1 de mayo de 2002; 185 (9): 1338-41
- Fraire AE, Woda BA, RM galesa, Kradin RL. Virus y pulmón: infecciones y trastornos no infecciosos relacionados con virus, Springer 2014
- Fukagawa NK. Envejecimiento: ¿es el estrés oxidativo un marcador o es causal? *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222: 293-298
- Gastañaduy PA. Actualización: Enfermedad respiratoria severa asociada con el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV). Informe semanal de morbilidad y mortalidad 2013; 62 (23): 480-483
- Goheen SC, O'Rourke L, Larkin EC. El ozono y la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados in vivo. *Environ Res* 1986; 40: 47-57
- Gumulka J, Smith L. Ozonización del colesterol. *J Am Chem Soc* 1983; 105 (7): 1972-1979
- Hernández F, Menéndez S, Wong R. Disminución del colesterol en sangre y estimulación de la respuesta antioxidante en pacientes con cardiopatía tratados con ozono endovenoso. *Free Rad Biol Med* 1995; 19: 115-119
- Hurst CJ. Ecología viral Academic Press, Nueva York, 2000
- Knipe DM, Howley PM. Virología Fundamental, Cuarta Edición. Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, 2001

- Konrad H. Ozonoterapia para enfermedades virales. En: Actas 10º Congreso Mundial del Ozono, 19-21 de marzo de 1991, Mónaco. Zurich: Asociación Internacional del Ozono 1991: 75-83
- Ksiasek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. Un nuevo coronavirus asociado con el síndrome respiratorio agudo severo. N Engl J Med 2003; 348: 1947-1958
- Kourie JI. Interacción de especies reactivas de oxígeno con mecanismos de transporte de iones. Am J Physiol 1998; 275: 1-24
- Lai MM, Holmes KV. Coronaviridae: los virus y su replicación. En: Knipe DM, Howley PM. Virología Fundamental. Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, 2001
- Lal SK. Biología Molecular del Coronavirus SARS, Springer, 2010
- Larini A, Aldinucci C, Bocci V. Ozone como modulador del sistema inmune, En: Actas del 15 ° Congreso Mundial del Ozono, Londres, Reino Unido, 11-15 de septiembre de 2001 (International Ozone Association 2001, Speedprint Macmedia Ltd, Ealing, Londres , REINO UNIDO
- Luongo C, Sammartino A, Lauritano et al. Trattamento e monitoraggio dei potenziali redox nelle membrana celulariello studio delle infezioni da HCV. En: Actas: I Congreso IMOS, Italia, Siena, 2-4 de noviembre de 2000, p 42
- Maeda J. Topología de membrana de la proteína E del coronavirus. Virología 15 de marzo de 2001; 281 (2): 163-169
- Marra MA, Jones SJ, Astell CR. La secuencia del genoma del coronavirus asociado al SARS. Ciencias. Scienceexpress. 1 de mayo de 2003 www.scienceexpress.org
- Max J. Los anticuerpos matan produciendo ozono. Science 15 de noviembre de 2002; 298: 1319
- Monto AS. Coronavirus. En Evans AS, Kaslow RA. Infecciones virales en humanos, cuarta edición, Pleno, Nueva York, 1997
- Olinescu R, Smith TL. Radicales Libres en Medicina. Nova Science Publishers, Inc. Huntington, Nueva York, 2002

- Olwin JH, Ratajczak HV, Casa RV. Tratamiento exitoso de infecciones herpéticas por autohemoterapia. *J Altern Complement Med* 1997; 3: 155-158
- O'Neil CA, van der Vliet A, Hu ML, et al. Oxidación de moléculas biológicas por ozono: el efecto de Ph. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 495-505
- Paulesu L, Luzzi L, Bocci V. Estudios sobre los efectos biológicos del ozono: Inducción del factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) en leucocitos humanos. *Lymphokine Cytokine Research* 1991; 5: 409-412
- Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. El coronavirus como posible causa del síndrome respiratorio agudo severo. *Lanceta*. Ap 19, 2003; 361: 1319-1325
- Razumovskii SD, Zaikov GE. El ozono y su reacción con compuestos orgánicos. Elsevier, Nueva York, 1984
- Arroz RG. Century 21 - Embarazada con ozono. *Ozone Science and Engineering* 2002; 24: 1-15
- Romero A, Menéndez C, Gómez M, et al. Ozonoterapia en las etapas avanzadas de la arteriosclerosis obliterante. *Angiologia* 1993; 45: 146-148
- Roy D, Wong PK, Engelbrecht RS, Chian ES. Mecanismo de inactivación enteroviral por ozono. *Microbiología Ambiental Aplicada* 1981; 41: 728-733
- Shinriki N, Suzuki T, Takama K, et al. Susceptibilidad de antioxidantes plasmáticos y constituyentes de eritrocitos a bajos niveles de ozono. *Hematologia* 1998; 29; 229-239
- Siddell SG. Los coronavirus. Plenum Press, Nueva York, 1995
- Singh SK, Infecciones virales y cambio global, Wiley-Blackwell, 2013
- Steiberg D. Oxidación de lipoproteínas de baja densidad y su importancia patobiológica. *J Biol Chem* 1997; 272: 20963-66
- Steinhauer DA, Holanda GG. Método directo para la cuantificación de frecuencias de error extremas en sitios de base única seleccionados en ARN viral. *J Virol* 1986; 57: 219-228
- Sunnen GV. El ozono en medicina. *Journal of Advancement in Medicine*. Otoño de 1988; 1 (3): 159-174

- Sunnen G. Posibles mecanismos de inactivación viral por ozono. Townsend Letter for Doctors. Ap 1994: 336
- Sunnen G. Aparato para la aplicación de ozono / oxígeno para el tratamiento de condiciones patógenas externas. Patente pend. PCTUS99-17286, julio de 1999
- Sunnen G, Robinson J. Método y aparato para la descontaminación con ozono de fluidos biológicos. Patente pend. 10-002943, julio de 2001
- Sunnen G. www.triroc.com/sunnen
- Thanomsub B. Efectos del tratamiento con ozono sobre el crecimiento celular y los cambios ultraestructurales en las bacterias. J Gen Appl Microbiol 01 de agosto de 2002; 48 (4): 193-199
- Valentine GS, Foote CS, Greenberg A, Liebman JF (Eds). Oxígeno activo en bioquímica. Blackie Academic and Professional, Londres, 1995
- Vaughn JM, Chen Y, Linburg K, Morales D. Inactivación de rotavirus humanos y simios por ozono. Microbiología Ambiental Aplicada 1987; 48: 2218-2221
- Vaughn JM, Chen YS, Novotny JF. Efectos del tratamiento con ozono sobre la infectividad del virus de la hepatitis A. Can J Microbiol 1990; 36: 557-560
- Viebahn R. El uso de ozono en medicina. Odrei Publishers, Iffezheim, 1999
- Wells KH, Latino J, Gavalchin J, Poiesz BJ. Inactivación del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 por ozono in vitro. Blood 1991 Oct; 78 (7): 1882-1890
- Wentworth P, McDunn JE, Wentworth AD, et al., Evidencia de la formación de ozono catalizada por anticuerpos en la muerte bacteriana y la inflamación. Science 13 de diciembre de 2002; 298: 2195-2199
- DO Blanco, Fenner FJ. Virología Médica, Cuarta edición. Academic Press, Nueva York, 1994
- Yamamoto M, y col. El efecto del ozono en el tratamiento de 4 pacientes que padecen hepatitis C. Boletín de la Asociación de Investigación de Japón para el uso médico del ozono. 1996; 3: 1-2
- Yu BP. Defensas celulares contra daños por especies reactivas de oxígeno. Physiological Reviews 1994 Jan; 74 (1): 139-162

[Gérard V. Sunnen MD](#)

200 East 33rd St.

Nueva York, NY 10016

Tel. 212-6790679

FAX 212-6798008

gsunnen@aol.com

Triroc.com/sunnen

gsunnen.com