

Artículo original

Manifestaciones dermatológicas del Covid-19. Presentación de dos casos.

Adriana Schwartz

Clínica Fiorela, Centro de tratamiento del Dolor. CP 28035 Madrid-España

Rosa M^a Narros

Clínica Narros Giménez. C/ Diego Ángulo Iñiguez 4, CP 41018 Sevilla-España

Palabras clave

Ozonoterapia,
COVID-19,
SARS-CoV-2,
Solución Salina
Ozonizada,
insuflación rectal,
lesiones cutáneas

Resumen

El corona virus (COVID-19) es una enfermedad emergente que fue reportada por primera vez en la ciudad de Wuhan, China, el pasado diciembre 2020 la cual continúa extendiéndose por todo el mundo y se ha convertido en una alarma de salud pública internacional. El COVID-19 fue caracterizado como una "pandemia" por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la cual ha reconocido oficialmente que "actualmente no hay vacunas o tratamientos farmacéuticos específicos disponibles para el COVID-19".¹

Se presentan dos casos de Covid-19 que debutaron con lesiones cutáneas y que fueron tratados de forma coadyuvante, el primero con insuflaciones rectales y el segundo con solución salina ozonizada (SSO3). La ozonoterapia se escogió como tratamiento complementario, por tener un carácter antiinflamatorio, antitrombótico y antihipóxico. Tres características con las que cursa la enfermedad.²

La evolución de los pacientes se pudo manejar ambulatoriamente sin complicaciones y tuvo lugar en un periodo breve (de 5 a 7 días), que se acompañó con la mejoría de los indicadores clínicos, inmunológicos, bioquímicos y hematológicos. No se observaron eventos adversos durante el tratamiento. Este reporte de caso es indicativo de la probable eficacia de estos tratamientos complementarios y se recomienda desarrollar estudios clínicos más amplios que puedan demostrar los beneficios de estos tratamientos.

Keywords

Ozonotherapy,
COVID-19,
SARS-CoV-2,
ozonated saline solution,
rectal insufflation,
skin lesions.

Abstract

The corona virus (COVID-19) is an emerging disease that was first reported in the city of Wuhan, China, last December 2020, which continues to spread throughout the world and has become an international public health alarm. COVID-19 was characterized as a "pandemic" by the World Health Organization (WHO) which has officially recognized that "there are currently no specific vaccines or pharmaceutical treatments available for COVID-19".¹

Two cases of Covid-19 that debuted with skin lesions and that were treated in an adjuvant way are presented, the first with rectal insufflations and the second with ozonized saline (SSO3). Ozone therapy was chosen as a complementary treatment, as it has an anti-inflammatory, antithrombotic and antihypoxic character. Three characteristics that the disease have.² The evolution of the patients could be managed on an outpatient basis without complications and took place in a short period (5 to 7 days), which was accompanied by the improvement of clinical, immunological, biochemical and hematological indicators. No adverse events were observed during treatment. This case report is indicative of the likely efficacy of these complementary treatments and it is recommended that larger clinical studies be conducted that can demonstrate the benefits of these treatments.

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Schwartz, Adriana et al.(2020). Manifestaciones dermatológicas del Covid-19. Presentación de dos casos
Ozone Therapy Global Journal Vol. 10, nº 1, pp 13-25

Introducción

Actualmente no hay vacunas o tratamientos farmacéuticos específicos disponibles para el COVID-19.¹ Sin embargo, la FDA decidió el 27 de marzo 2020, la autorización de emergencia para usar medicamentos y productos biológicos durante la pandemia del COVID-19. Sobre esta base decidió el 1 de mayo, por medio de una carta dirigida a Gilead, autorizar el uso del Remdesivir para el tratamiento del COVID-19. Esto a pesar que la misma FDA, en la misma carta del 1 de mayo reconoce que el Remdesivir “es un medicamento en investigación y actualmente no está aprobado para ninguna indicación”³

En España, a día de hoy (09/07/2020) fuentes del Ministerio de Sanidad y consejerías autonómicas revelan que el número de contagiados por coronavirus ascienden a 253.056, y 11.841.326 en el mundo. España actualmente enfrenta 73 brotes a lo largo y ancho del país.⁴

Publicaciones sobre manifestaciones cutáneas en el COVID-19 son muy escasas. Tres dermatólogos de diferentes hospitales de España han decidido poner en marcha el estudio COVID-Piel que ya cuenta con el visto bueno de las autoridades sanitarias españolas y europeas para su desarrollo y que tiene la asesoría de la Unidad de Investigación de la Fundación Piel Sana de la AEDV.⁵ Se ha planteado que la ozonoterapia pudiera ser útil en el tratamiento de este tipo de pacientes.⁶

Desde el punto de vista clínico el Covid-19 cursa con un síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) con una linfocitosis hemofagocítica que activa una hipercitoquinemia fatal, por la fagocitosis de células sanguíneas que supone. Los principales signos clínicos son: fiebre, fatiga, tos seca, disnea, anorexia, ageusia y anosmia. Análíticamente se destacan: ferritina elevada en sangre, plaquetopenia y el aumento de la interleuquina 6 (IL-6) como indicadores del inicio del proceso que da pie a una fase de hiperinflamación y potencial muerte por fallo cardíaco.⁶ En los casos severos se encuentran elevados el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina, el dímero D, lactato deshidrogenasa, la procalcitonina, la albúmina, la proteína C reactiva y la aspartato aminotransferasa.⁷

El hisopo nasofaríngeo y orofaríngeo, que permite el aislamiento del virus, confirma el diagnóstico.

La expresión de la enfermedad a nivel cutáneo es muy inespecífica y variada. Hasta el momento se han descrito las siguientes alteraciones con las siguientes características:⁸

1. Exantema eritematoso/petequial/morbiliforme:
 - Predominio troncular.
 - Escasamente pruriginoso.
 - Puede aparecer antes o después del inicio de síntomas respiratorios.

2. Erupción urticariforme:

- Habones y eritema.
- Se ha descrito hasta en un 1.4% de los pacientes.

3. Erupción vesiculosa:

- Varicela-like.
- Sólo un caso descrito.

4. Lesiones acro-isquémicas:

- *Pernosis-like*.
- Máculas eritemato-violáceas.
- Muy típico de pacientes jóvenes paucisintomáticos.
- Cara lateral/dorso/punta de los dedos.
- De milímetros de diámetro.
- Bien delimitadas.
- Evolucionan en dos semanas haciéndose purpúricas. Posiblemente por los efectos protrombóticos secundarios a la infección por COVID-19.

El tratamiento de estas lesiones es sintomático: antihistamínicos en caso de prurito y emolientes. Por otro lado, se deben evitar aquellas situaciones que aumentan la vasoconstricción, como la aplicación de frío por la posible relación de las lesiones dérmicas con los fenómenos protrombóticos. Cabe destacar que, en caso de aparecer las lesiones acro-isquémicas en pacientes hospitalizados, se debe iniciar anticoagulación con heparina de bajo peso molecular.⁹

La terapia con ozono representa una terapia complementaria útil. El objetivo usarla en estos casos es analizar la potencial utilización de la mezcla oxígeno-ozono (95% oxígeno- 5% ozono) como terapia complementaria en el tratamiento compasivo del COVID- 19, utilizando una vía de administración sistémica de la mezcla de oxígeno-ozono, por medio de la Solución Salina y la insuflación rectal. En el protocolo clínico se cumple con las dosis y los procedimientos estándar definidos en la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia.¹⁰

El mecanismo de acción del ozono apunta a las principales complicaciones del COVID-19:¹¹

1. Mejora el metabolismo del oxígeno.
2. Restablece el reequilibrio del estado redox celular.
3. Aumenta la síntesis de proteínas antioxidantes a través del Nrf2.
4. Tiene efectos antiinflamatorios y antitrombóticos.

Vías sistémicas de administración escogidas

Solución salina ozonizada (O3SS). Este método fue formalizado por el Ministerio de Salud de la Federación de Rusia a principios de la década de 1980 y se ha implementado oficialmente en hospitales de salud pública, específicamente para las especialidades de ortopedia, dermatología, ginecología y obstetricia.^{12,13} En 2004, fue también reconocido oficialmente en Ucrania.¹⁴ El método está respaldado por una gran cantidad de artículos científicos y una sólida experiencia clínica sobre los beneficios de esta terapia.^{15,16}

El método consiste en burbujear y saturar una solución fisiológica (0.9%) con una mezcla de ozono y oxígeno a concentraciones que se calculan según el peso del paciente. Su administración demora unos 20-30 min. A diferencia de la autohemoterapia 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. Dado que la solución salina es un expansor plasmático, en comparación con la MAH, ésta ozoniza una cantidad mayor de sangre, por lo tanto, es posible reducir el número de sesiones.

Materiales y Método

Se presentan dos casos clínicos con afectación de la piel.

Antes de proceder al tratamiento se le explicó verbalmente y por escrito al paciente del 2º caso y al tutor legal del 1º el procedimiento y ambos dos lo aprobaron con la firma del consentimiento informado. Autorizaron además la publicación de los datos clínicos con fines de investigación.

Primer caso

Se trata de una niña de 4 años de edad. De un inicio debuta con fiebre de 38°C de 5 días de evolución, cedía ligeramente con paracetamol, disnea moderada, agitación, fatiga y lesiones dérmicas exantematosas pruriginosas distribuidas en mejillas, tronco, abdomen, nalgas, muslos, brazos y manos. Fig.1

Laboratorios: test rápido de Covid-19 con resultado IgM e IgG positivo. Leucocitos con linfocitosis, plaquetas normales, coagulación normal, Dímero-D 1310, PCR 10.2 mg/L, ferritina y CPK normales, pruebas hepáticas y renales, normales. Gasometría normal. Electrocardiograma, normal.



Figura 1 Lesiones cutáneas exantematosas pruriginosas distribuidas en mejillas, tronco, abdomen, nalgas, muslos, brazos y manos previas al inicio del tratamiento.

Protocolo

Se utilizó el generador de ozono Ozonobaric P Sedecal® con marcado CE0120 clase IIb. UL. CSA. Cánula siliconada para la insuflación rectal y Dispositivo Dual Kit para solución salina ozonizada CE 0318 clase IIb.

Se le instaura protocolo rectal de ozonoterapia una sesión por día, siguiendo las pautas de la Declaración de Madrid 2020, 10 sesiones en total:

- 25 µg/NmL y 50 mL 2 sesiones
- 30 µg/NmL y 50 mL 2 sesiones
- 30 µg/NmL y 75 mL 3 sesiones
- 30 µg/NmL y 100 mL 3 sesiones

Además, se le administró N-Acetilcisteína 300 mg/día vía oral + VitC 1 gr vía oral, durante 10 días.

Aplicación de aceite ozonizado Oxionid® 600 IP en todo el cuerpo, dos veces al día, hasta desaparición de las erupciones.

Evolución:

A las 24 h la fiebre cedió a 36,5°C y se mantuvo afebril. La fatiga y disnea cedieron a las 72 h en su totalidad. A los 5 días las erupciones cutáneas iban en franca remisión, lo mismo el prurito. Fig.2 Hacia el 10º día de tratamiento la niña se encontraba completamente asintomática y libre de lesiones cutáneas. La analítica completamente normal. Prueba rápida Test Covid-19 negativo al 10º día. Se le da el alta con recomendación de aislamiento durante 15 días.



Figura 2 Erupciones cutáneas en franca remisión a los 5 días pos tratamiento. Sin prurito.

Segundo Caso

Hombre de 70 años de edad, debuta con lesiones cutáneas tipo exantema eritematoso pruriginoso, tipo dermatitis de 20 días de evolución que empeora por administración de corticoides. La distribución de las lesiones cutáneas cubría los brazos, zona lumbar, brazo, dorso de las manos y piernas. Fig.3 Adicionalmente cursaba con tos seca ligera, subfebril y fatiga moderada. Laboratorios: prueba rápida Test Covid-19 con resultado IgM e IgG positivo. Hb 15,2 g/dL, plaquetas $150 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos $0,82 \times 10^3/\mu\text{L}$, leucocitos $8,88 \times 10^3/\mu\text{L}$, fibrinógeno 835 mg/dL, dímero-D 2.330 mg/L, ferritina 628 ng/L, PCR 27,2 mg/L

Protocolo

Saturación previa de la solución salina fisiológica 0.9% a $5 \mu\text{g}/\text{NmL}$ durante 10 min a flujo continuo de 200 mL/min. Esta solución ya saturada se le administró al paciente bajo burbujeo continuo con los mismos parámetros descritos a una velocidad 80/120 gotas/min. Se aplicó diariamente, durante 5 días. En los siguientes 5 días se redujo la concentración a $3 \mu\text{g} / \text{NmL}$ y se administró diariamente. 10 tratamientos en total.

Después de O3SS, administrar i.v. GSH 1,2 g + Vit. C 2 g. disuelto en 100 mL de solución fisiológica. Administrar dos veces por semana. Cuatro (4) tratamientos en total.

Adicionalmente el paciente recibió: Enoxaparina 40 mg subcutánea, una vez/día, 5 días. Aceite Ozonizado Oxionid® 600 IP aplicación dérmica dos veces al día.

Dado que la enfermedad coincide con un estrés oxidativo agudo, se incluyó el Glutatión (GSH) debido a su capacidad para donar electrones y estabilizar los radicales libres generados por el virus. El GSH es un antioxidante no enzimático, y es una de las primeras líneas de defensa contra el daño oxidativo. Durante el envejecimiento, el contenido de GSH disminuye y el sistema inmune sufre una deficiencia en la inducción de la respuesta Th1. La secreción reducida de citoquinas Th1, que está asociada con el agotamiento de GSH, podría debilitar las defensas del huésped contra las infecciones virales.¹⁷

Evolución

Tras 5 sesiones, las lesiones cutáneas comienzan a ceder, baja la intensidad del prurito. Hacia el 10º día las lesiones desaparecen. Fig.4 La fiebre cede en 24h, la tos desaparece en 48h. La fatiga leve permanece durante 10 días, que cede de forma paulatina.

Los laboratorios se normalizan completamente: Hb 14.7 g/dL, plaquetas $250 \times 10^3/\mu\text{L}$, eosinófilos $0,29 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos $1,64 \times 10^3/\mu\text{L}$, leucocitos $7,58 \times 10^3/\mu\text{L}$, PCR 1,5 mg/L. Test de Covid-19 rápido, negativo hacia el 12º día.



Figura 3. Fotos previas al inicio del tratamiento. Muestran lesiones cutáneas exantema eritematoso pruriginoso, tipo dermatitis de más o menos 20 días de evolución.



Figura 4 Fotos tomadas a los 7 días pos tratamiento. Se observa claramente la resolución de las lesiones. Paciente sin prurito.

Conclusión

La ozonoterapia sistémica puede ser potencialmente útil en el SARS-CoV-2. La justificación y el mecanismo de acción ya se han demostrado clínicamente con otras infecciones virales y se ha demostrado su efectividad con estudios pre clínicos y clínicos.

Su mecanismo de acción cubre ampliamente la fisiopatología del Covid-19:

Produce la inducción de la adaptación al estrés oxidativo, por lo tanto, produce un reequilibrio del estado redox celular.¹¹

Reestablece el equilibrio entre las rutas del Nf-Kb y el Nrf2 controlando así los procesos inflamatorios.¹¹

Produce el aumento del flujo sanguíneo (perfusión) y la oxigenación de los tejidos a órganos vitales (es decir, circulación renal, pulmonar y cardíaca).¹¹

La evolución de los dos casos presentados fue rápida. Se logró estabilizar estos pacientes y mantener su tratamiento bajo condiciones ambulatorias.

La aplicación de la ozonoterapia demostró ser segura y eficaz, al no manifestarse eventos adversos durante su aplicación. El tratamiento combinado de ozono, y suplementos como el GSH y la vitamina C puede ser útil en el manejo de la infección por el SARS-CoV2 y se necesitan estudios más amplios para comprobar estos efectos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Responding to community spread of COVID-19 Interim guidance 7 March 2020. WHO file:///C:/Users/USER-PC/Downloads/WHO-COVID-19-Community_Transmission-2020.1- eng.pdf) (Acessed on 12/03/2020)2020.
2. Schwartz, A; Martínez-Sánchez, G. (2012). La Ozonoterapia y su fundamentación científica. Revista Española de Ozonoterapia. Vol. 2, nº 1, pp. 163-198.
3. https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/remdesivir/eua-fda-authorization-letter_01may2020.pdf?la=en&hash=1333AAA128ECE91DDBB9BC4F9467C843
4. MSCBS. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Situación actual Coronavirus. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/situacionActual.htm>
5. López, A. La AEDV colabora con el estudio COVID-Piel que se acaba de poner en marcha en España. AEDV [Internet], Publicado el 3/4/2020. Última visita 23/4/2020. Disponible en: https://aedv.es/la-aedv-colabora-con-el-estudio-covid-piel-que-se-acaba-de-poner-en-marcha-en-espana/?utm_source=Doppler&utm_medium=email&utm_campaign=AEDV+Especial+%7c+Coronavirus+2+Acad%c3%a9micos&dplrid=5274616265726E657240676D61696C2E636F6D
6. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. Gregorio Martínez-Sánchez 1, Adriana Schwartz 2 and Vincenzo Di Donna 3. May 6th 2020. Antioxidants.
7. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30628-0.
8. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, Lang C, Huang D, Sun Q, Xiong Y, Huang X, Lv J, Luo Y, Shen L, Yang H, Huang G, Yang R. Clinical Features and Treatment of COVID- 19 Patients in Northeast Chongqing. J Med Virol. 2020 Mar 21. DOI: 10.1002/jmv.25783. [Epub ahead of print].
9. Alcántara Muñoz, PA; Ortiz Díaz, F; Maestro Saavedra, FJ. Coronavirus y manifestaciones cutáneas. AMF [Internet], 2020. Última visita el 23/4/2020. Disponible en: https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=2650.
10. Taberner, R. Dermapixel [Internet] Publicado 10/4/2020. Última visita 23/4/2020. Disponible en: <https://www.dermapixel.com/2020/04/covid19-en-forma-de-sabanones.html>.

11. International Scientific Committee of Ozone Therapy. Madrid Declaration on Ozone Therapy. 3th ed. Madrid: ISCO3; ISBN: 978-84-09-20009-2; 2020.
12. Schwartz, A; Martínez-Sánchez, G. (2012). La Ozonoterapia y su fundamentación científica. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 2, nº 1, pp. 163-198.
13. Peretiagyn SP, Struchkov AA, eretiagyn NC, Kulechina NB, Inventors; 2289413, assignee. *Ozonization Method of Saline Solution* 2006.
14. Shmakova IP, Nazarov EI. *Methods of application of ozone in medicine (guidelines)*. 2004.
15. Maslennikov OV, Kontorshikova CN, Gribkova IA. *Ozone therapy in Practice*. Health Manual, Ministry Health Service of The Russian Federation The State Medical Academy Of Nizhny Novgorod, Russia.
http://www.absoluteozone.com/assets/ozone_therapy_in_practice.pdf. 1 ed 2008.
16. Razumovskii SD, Konstantinova ML, Grinevich TV, Korovina GV, Zaitsev VY. Mechanism and kinetics of the reaction of ozone with sodium chloride in aqueous solutions. *Kinetics and Catalysis*. 2010;51(4):492-496.
17. Boyarinov GA, Gordetsov AS, Peretyagin SP, Matusyak KS, Ovchinnikov YV, Boyarinova LV. The analysis of interaction of ozone and sodium chloride in Aqueous solution. *Rev Esp de Ozonoterapia*. 2016;6(Supp 1):77.
18. Amatore D, Celestino I, Brundu S, et al. Glutathione increase by the n-butanoyl glutathione derivative (GSH-C4) inhibits viral replication and induces a predominant Th1 immune profile in old mice infected with influenza virus. *FASEB Bioadv*. May 2019;1(5):296-305.