

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL OZONO PARA EL TRATAMIENTO DE LA COVID-19 REVISIÓN CRÍTICA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

ELABORADO POR EL CENTRO COCHRANE IBEROAMERICANO
(Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau - Hospital de la Santa Creu i Sant Pau)

27 de Agosto de 2021

MENSAJES CLAVE

- Las importantes limitaciones observadas en el conjunto de los estudios identificados en esta revisión no permiten concluir ningún tipo de beneficio clínico del tratamiento con ozono en el tratamiento de pacientes con la COVID-19, ni tampoco hacer ninguna afirmación sobre su seguridad.
- En consecuencia, no es recomendable su uso en la práctica clínica habitual. Más bien, su uso debería quedar restringido al contexto de estudios clínicos bien diseñados y rigurosos que ayuden a establecer tanto sus eventuales efectos beneficiosos como los potenciales riesgos de forma adecuada.

El objetivo de este informe de revisión de la literatura científica, así como la metodología empleada para su elaboración y sus conclusiones se detallan a continuación.

OBJETIVO

Elaborar una síntesis crítica de la evidencia científica para evaluar el uso del ozono en el tratamiento de la COVID-19.

METODOLOGÍA

Revisión rápida de la evidencia científica.

Para su elaboración se han identificado recomendaciones en las principales guías internacionales para el tratamiento de la COVID-19, revisiones sistemáticas e informes de tecnologías sanitarias, además de los principales estudios clínicos. La búsqueda de la literatura se ha llevado a cabo el 27 de agosto de 2021.

Se ha priorizado el análisis de otras revisiones de resultados existentes y de los ensayos clínicos dado que se considera que representan el mejor diseño de estudio para responder a preguntas clínicas sobre el beneficio o riesgo de una intervención sanitaria.

Para el análisis crítico de la evidencia científica se han aplicado directrices metodológicas aceptadas internacionalmente para la evaluación de la validez interna de los estudios clínicos y la evaluación de la calidad de la evidencia para la toma de decisiones, de acuerdo al grupo de trabajo internacional GRADE (<https://www.gradeworkinggroup.org/>). El análisis de la evidencia clínica ha focalizado en los resultados clínicos más relevantes para la toma de decisiones como son los indicadores de progresión y mejora clínica, la mortalidad o los eventos adversos.

- **Recursos basados en la evidencia científica consultados para identificar estudios:**
 1. COVID-END (COVID-19 Evidence Network to support Decision Making)
[<https://www.mcmasterforum.org/networks/covid-end/resources-to-support-decision-makers/additional-supports/guide-to-key-COVID-19-evidence-sources>]
Red de investigación internacional para la toma de decisiones basada en la evidencia científica y la promoción de investigación relevante en el campo de la COVID-19.
 2. COVID-NMA (COVID-19 Open Living Evidence Synthesis to Inform Decision)
[<https://covid-nma.com/>]
Grupo de investigación centrado la actualización continua de revisiones sistemáticas de toda la evidencia clínica que se desarrolla internacionalmente en el campo de la COVID-19.
 3. Epistemonikos Foundation COVID-19 Evidence (L • OVE platform)
Grupo de investigación centrado la identificación exhaustiva y la actualización continua de la investigación clínica que se desarrolla internacionalmente en el campo de la COVID-19.
 4. PubMed
Principal base de datos bibliográfica (MEDLINE) en el campo de la biomedicina y las ciencias de la vida.

RESULTADOS OBTENIDOS

Como resultado de la búsqueda en los recursos mencionados se han identificado los documentos que se recopilan a continuación.

1. Recomendaciones

Se han identificado seis repositorios o documentos con recomendaciones sobre el abordaje clínico de las personas con COVID-19. Los documentos de recomendaciones han sido elaborados por las instituciones internacionales con más prestigio y campo de acción (p.ej. OMS, NICE en el sistema de salud británico, NIH en el sistema de salud estadounidense). Ninguna de las siguientes guías de práctica clínica contiene recomendaciones en relación al uso del ozono para el tratamiento de la COVID-19:

- COVID19 living catalogue of guidelines (<https://covid19.recmap.org/about>)
- WHO COVID-19 Clinical management (Actualización enero 2021; <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>)
- WHO Therapeutics and COVID-19. Living Guideline (Actualización marzo 2021; <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337876/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2020.1-eng.pdf>)
- NICE COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. (Actualización 08 2021; www.nice.org.uk/guidance/ng191)
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. (Actualización 08 2021; <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>)
- Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. v. 42.0; Actualización 08 2021; <https://covid19evidence.net.au/#living-guidelines>

2. Revisiones Sistemáticas

Se han identificado cinco revisiones sistemáticas o informes de tecnología sanitaria que discuten el papel del ozono en el tratamiento de la COVID-19. Destaca un informe en forma de respuesta rápida con fecha de agosto de 2021 elaborado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación), en el que se concluye la imposibilidad de identificar el posible beneficio de esta terapia por la falta de información científica fiable y rigurosa.

- Eficacia y seguridad de la ozonoterapia en el Tratamiento de la COVID-19. Respuesta rápida. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III, Agosto 2021.
- CAMPOS, D. da S.; Mora, J. P. ; TIM, C. R. ; GOMES, J. C.; ASSIS, L.. Implications for the use of ozone (O3) in the adyuvante treatment of COVID-19. Research, Society and Development, [S. l.], v. 9, n. 9, p. e579997508, 2020. DOI: 10.33448 / rsd-v9i9.7508.
- Cattel F, Giordano S, Bertiond C, Lupia T, Corcione S, Scaldaferrì M, Angelone L, De Rosa FG. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. Virus Res. 2021; 291: 198-207. doi: 10.1016 / j.virusres.2020.198207.
- Izadi M, Cegolon L, Javanbakht M, Sarafzadeh A, Abolghasemi H, Alishiri G, Zhao S, Einollahi B, Kashaki M, Jonaidi-Jafari N, Asadi M, Jafari R, Fathi S, Nikoueinejad H,

Ebrahimi M, Imanizadeh S, Ghazale AH. Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review. *Int Immunopharmacol.* 2021 Mar; 92: 107.307. doi: 10.1016 / j.intimp.2020.107307.

- Radvar S, Karkon-Shayan S, Motamedi-Sanaye A, Majidi M, Hajebrahami S, Taleschian-Tabrizi N, Pashazadeh F, Sahebkar A. Using Ozone Therapy as an Option for Treatment of COVID-19 Patients: A Scoping Review. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1327: 151-160. doi: 10.1007 / 978-3-030-71697-4_12.

3. Estudios primarios

El conjunto de revisiones e informes descritos en el apartado anterior, además de una búsqueda en la base de datos PubMed para actualizarlos, ha contribuido a identificar 11 estudios. De estos 5 son estudios controlados (se compara con grupo control), que incluyen dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados (1, 2) y tres estudios de tipo caso-control (3-5). El resto son estudios cuasi-experimentales con un diseño antes-después (6-8) y reportes de casos (9-11).

Estos estudios evalúan la administración del ozono en diversas modalidades (en forma de hemoterapia o mediante su insuflación por vía rectal) en pacientes también de características muy variadas.

En el caso concreto de los ensayos clínicos, considerado el diseño de estudio más apropiado para responder preguntas clínicas sobre la eficacia y seguridad de un tratamiento, se describen sus características y se resumen sus resultados en el apartado de los Anexos.

El aspecto más destacable del conjunto de estudios es que su validez interna es muy baja, por diversas razones, y en consecuencia no es posible recomendar su uso en el contexto clínico.

En concreto hay que tener en cuenta que:

- La mayoría de estudios tienen un tamaño muestral muy limitada, o bien publican resultados preliminares con un número muy limitado e insuficiente de pacientes como para llegar a conclusiones válidas;
- Además, este número limitado de pacientes ocasiona que variables importantes que pueden influir en los resultados no se distribuyan homogéneamente entre los grupos de comparación, existiendo un problema de confusión (es decir, es incierto hasta qué punto los efectos observados son atribuibles al ozono o bien a otras variables del paciente, como el sexo o el tiempo de evolución de la enfermedad, variables que se conoce bien pueden influir en los resultados que se evalúan).
- Otra limitación habitual en los estudios identificados es su temporalidad limitada, lo que dificulta llegar a ninguna conclusión sólida sobre sus efectos, tanto en cuanto a la eficacia como la seguridad del ozono.
- Los resultados de los ensayos clínicos no han mostrado un beneficio de añadir el uso del ozono en la práctica clínica habitual en términos de la progresión y mejora clínica de la enfermedad. Estos resultados son muy inciertos por las limitaciones de los ensayos y los su imprecisión.
- La falta de grupo control en otros estudios no permite excluir el papel de la historia natural de la enfermedad y la posibilidad de una evolución favorable espontánea (o

bien favorecida por los cuidados habituales que se proporcionan a los pacientes en el hospital, independientemente de que se les haya suministrado el ozono).

- Otra importante limitación a los estudios encontrados es la falta de cegamiento de la intervención, una premisa para asegurar una evaluación objetiva y no sesgada de los resultados en los estudios terapéuticos.
- En ninguno de los estudios identificados se observa una mejoría estadísticamente significativa en parámetros objetivos de valoración, como las pruebas de laboratorio (analíticas sanguíneas) o de imagen (radiología). En algunos casos, incluso se encuentran resultados contradictorios que plantean serias dudas de interpretación.
- Aunque no se reportan incidentes de seguridad con el ozono, la duración limitada de los estudios no permite afirmar de forma concluyente que se trata de un procedimiento seguro.
- Adicionalmente, existen hasta 16 estudios incluidos en registros públicos de estudios clínicos (WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)) que actualmente están en curso y, por tanto, se desconocen sus resultados. La publicación de sus resultados podría, eventualmente, aportar nueva información que haga cambiar las conclusiones de este informe. Sin embargo, hasta que esto no se produzca hay que ser muy prudente a la hora de recomendar ningún tratamiento sin evidencia de apoyo.

Las referencias bibliográficas a los estudios primarios, son:

- 1 Shah M, Captain J, Vaidya V, Kulkarni A, Valsangkar K, Nair PMK, Ganu G. Safety and efficacy of ozone therapy in mild to moderate COVID-19 patients: A phase I/II randomized control trial (SEOT study). *Int Immunopharmacol.* 2021;107301. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107301. PMID: 33421928; PMCID: PMC7758022.
- 2 Sozio E, De Monte A, Sermann G, Bassi F, Sacchet D, Sbrana F, Ripoli A, Curcio F, Fabris M, Marengo S, Italiani D, Luciana Boccalatte-Rosa D, Tascini C; CORMOR study Group. CORonavirus-19 mild to moderate pneumonia Management with blood Ozonization in patients with Respiratory failure (CORMOR) multicentric prospective randomized clinical trial. *Int Immunopharmacol.* 2021;98:107874. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107874.
- 3 Çolak Ş, Genç Yavuz B, Yavuz M, Özçelik B, Öner M, Özgültekin A, Şenbayrak S. Effectiveness of ozone therapy in addition to conventional treatment on mortality in patients with COVID-19. *Int J Clin Pract.* 2021 Aug;75(8):e14321. doi: 10.1111/ijcp.14321.
- 4 Fernández-Cuadros ME, Albaladejo-Florín MJ, Álava-Rabasa S, Usandizaga-Elio I, Martínez-Quintanilla Jimenez D, Peña-Lora D, Neira-Borrajo I, López-Muñoz MJ, Rodríguez-de-Cía J, Pérez-Moro OS. Effect of Rectal Ozone (O₃) in Severe COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results. *SN Compr Clin Med.* 2020 Aug 3:1-9. doi: 10.1007/s42399-020-00374-1.
- 5 Hernández A, Viñals M, Pablos A, Vilás F, Papadakos PJ, Wijeyesundera DN, Bergese SD, Vives M. Ozone therapy for patients with COVID-19 pneumonia: Preliminary report of a prospective case-control study. *Int Immunopharmacol.* 2021 Jan;90:107261. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107261.
- 6 Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, Chirumbolo S, Depfenhart M, Bertossi D, Tirelli U. Oxygen-ozone (O₂-O₃) immunocellular therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *Int Immunopharmacol.* 2020 Nov;88:106879. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106879.
- 7 Schwartz A, Martínez-Sánchez G, de Lucía AM, Viana SM, Constanta AM. Complementary application of the ozonized saline solution in mild and severe patients with pneumonia COVID-

19. A non-randomized pilot study. *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research*. 2021;9(2):126-46.
8. Sharma A, Shah M, Lakshmi S, Sane H, Captain J, Gokulchandran N, et al. A pilot study for treatment of COVID-19 patients in moderate stage using intravenous administration of ozonized saline as an adjuvant treatment-registered clinical trial. *Int Immunopharmacol*. 2021;96:107743.
9. Hendawy HA, Mosallam W, Abuelnaga ME, Sabry AM. Old Treatment for a New Disease: Can Rectal Ozone Insufflation Be Used for COVID-19 Management? A Case Report. *SN Compr Clin Med*. 2021 Apr 14:1-4. doi: 10.1007/s42399-021-00895-3.
10. Hernández A, Viñals M, Isidoro T, Vilás F. Potential Role of Oxygen-Ozone Therapy in Treatment of COVID-19 Pneumonia. *Am J Case Rep*. 2020 Aug 17;21:e925849. doi: 10.12659/AJCR.925849.
11. Peña-Lora DY, Albaladejo-Florín MJ, Fernández-Cuadros ME. [Usefulness of rectal ozonotherapy in a geriatric patient with severe COVID-19 pneumonia]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020;55(6):362-4.

CONCLUSIONES

- Los resultados de los estudios científicos más apropiados para evaluar el uso del ozono para el tratamiento de la COVID-19 son muy inciertos en relación a su impacto en cuanto a los resultados clínicos más relevantes para la toma de decisiones, como son la conversión viral de positiva a negativa, los indicadores de progresión y mejora clínica, la mortalidad o los eventos adversos.
- En la actualidad se dispone de resultados de dos ensayos clínicos que muestran diferentes limitaciones en su diseño y ejecución y, además, ofrecen resultados muy poco precisos sobre su relevancia clínica y los posibles daños derivados de la terapia, motivos por los que la evidencia disponible al respecto es muy incierta para apoyar el uso de este tratamiento.
- Si bien existe numerosa literatura sobre los efectos biológicos del ozono, algunos de ellos en enfermedades víricas y también pulmonares, son muy pocos los que evalúan directamente su efecto en términos de resultados clínicos en pacientes con COVID-19.
- Como consecuencia de las numerosas limitaciones observadas en el conjunto de los estudios identificados no es posible concluir ningún tipo de beneficio clínico en el tratamiento de pacientes con la COVID-19, ni tampoco hacer ninguna afirmación sobre su seguridad.

ANEXOS

RESUMEN DE LOS RESULTADOS EN LA LITERATURA CIENTÍFICA

| EVENTO | IMPACTO | CALIDAD DE LA EVIDENCIA |
|---|---|---|
| Conversión viral de positiva a negativa (7° día) 60 participantes en 1 ensayo clínico (CTRI/2020/07/026354) | No se observan diferencias en el número de pacientes RR 01:44, IC95% 0.97 a 02.12 235 pacientes más de cada 1000 pacientes tratados con ozono en vez de recibir sólo tratamiento habitual (IC95% de 16 menos a 597 más) | muy baja ensayo con alto riesgo de sesgo poca validez externa del estudio resultados muy imprecisos |
| Mejoría clínica (28° y/o 60° día) 60 participantes en 1 ensayo clínico (CTRI/2020/07/026354) | RR no estimable No se observó mejoría clínica en ninguno de los pacientes | muy baja ensayo con alto riesgo de sesgo poca validez externa del estudio |
| Progresión clínica (WHO progression score \geq nivel 7) (28° día) 60 participantes en 1 ensayo clínico (CTRI/2020/07/026354) | RR 0.20, IC95% 0.01 a 4.00 53 pacientes menos de cada 1000 pacientes tratados con ozono en vez de recibir sólo tratamiento habitual (IC95% de 66 menos a 200 más) | muy baja ensayo con alto riesgo de sesgo poca validez externa del estudio |
| Mortalidad (28° día) 156 participantes en 2 ensayos clínicos (CTRI/2020/07/026354; NCT04388514) | RR 0.63, IC95% 0.12 a 3.15 19 pacientes menos de cada 1000 pacientes tratados con ozono en vez de recibir sólo tratamiento habitual (IC95% de 45 menos a 110 más) | muy baja ensayo con alto riesgo de sesgo resultados muy imprecisos con poca relevancia clínica |
| Eventos adversos 96 participantes en 1 ensayo clínico (NCT04388514) | RR 1.14, IC95% 0.45 a 2.90 20 pacientes más de cada 1000 pacientes tratados con ozono en vez de recibir sólo tratamiento habitual (IC95% de 80 menos a 277 más) | muy baja ensayo con riesgo de sesgo moderado resultados muy imprecisos con poca relevancia clínica |

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS AVALUADOS

CTRI/2020/07/026354

Shah M, Captain J, Vaidya V, Kulkarni A, Valsangkar K, Nair PMK, Ganu G. Safety and efficacy of ozone therapy in mild to moderate COVID-19 patients: A phase I/II randomized control trial (SEOT study). Int Immunopharmacol. 2021:107301. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107301. PMID: 33421928; PMCID: PMC7758022.

Ensayo clínico aleatorizado sin cegamiento

Un solo centro en India

Duración del seguimiento 10 días

riesgo de sesgo ALT (posible falta de encubrimiento de la secuencia de aleatorización (alto riesgo de sesgo de selección), falta de cegamiento, discrepancias entre la información proporcionada en el registro del estudio y la publicación de sus resultados)

PARTICIPANTES

criterios de inclusión

Adultos entre 30 y 60 años de ambos sexos con RT-PCR positiva de COVID-19 y enfermedad leve a moderadamente grave (NEWS score \leq 8) capaces de dar consentimiento informado

criterios de exclusión

personas ingresadas en UCI y / o en ventilación artificial o cualquier otra comorbilidad relevante; participantes con estreñimiento crónico durante más de 7 días o con deficiencia G6PD; mujeres embarazadas o amamantando.

participantes

60 (30 en cada grupo)

43 años de edad media

48 hombres / 12 mujeres

todos con enfermedad leve

INTERVENCIONES

Tratamiento con ozono incorporado al tratamiento habitual

Tratamiento habitual de acuerdo a las guías de práctica clínica locales (ICMR, Gobierno de la India)

EVENTOS DE INTERÉS

Cambios en SpO₂

Cambios en LDH, ferritina y CRP

Cambios en NEWS score

Número de días hasta PCR negativa

NCT04388514

Sozio E, De Monte A, Sermann G, Bassi F, Sacchet D, Sbrana F, Ripoli A, Curcio F, Fabris M, Marengo S, Italiani D, Luciana Boccalatte-Rosa D, Tascini C; CORMOR study Group. CORonavirus-19 mild to moderate pneumonia Management with blood Ozonization in patients with Respiratory failure (CORMOR) multicentric prospective randomized clinical trial. Int Immunopharmacol. 2021;98:107874. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107874. PMID: 34186281; PMCID: PMC8196321.

Ensayo clínico aleatorizado ciego de los investigadores

Multicéntrico en centros en Italia

Duración del seguimiento 10 días

riesgo de sesgo LIMITADO (el tratamiento diferenciado entre los grupos puede hacer sospechar de errores en el cegamiento, con diferencias entre los eventos de interés descritos en el protocolo del estudio y la publicación de sus resultados).

PARTICIPANTES

criterios de inclusión

Pacientes adultos con RT-PCR positiva de COVID-19; neumonía confirmada por imagen; hospitalizados; capaces de proporcionar consentimiento informado.

criterios de exclusión

deficiencia G6PD; co-morbilidad que supusieran un riesgo vital; mujeres embarazadas.

participantes

96 (48 en cada grupo)

63 años de edad media

55 hombres / 41 mujeres

INTERVENCIONES

Tratamiento con ozono (200 mL (96% oxígeno / 4% ozono) de manera intravenosa durante tres días consecutivos) incorporado al tratamiento habitual

Tratamiento habitual de acuerdo a las guías de práctica clínica internacionales

EVENTOS DE INTERÉS

Mejora de acuerdo a un resultado clínico Cambios en NEWS score basado en criterios de la Sociedad Italiana de Medicina de Urgencias (SIMEU)