

**REPORTE BREVE N° 29**

**OZONOTERAPIA PARA EL  
TRATAMIENTO DE PACIENTES  
ADULTOS CON COVID-19**

*Última actualización: 01 de junio del 2020*

## REPORTE BREVE Nº 29: OZONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COVID-19.

### GENERALIDADES.

La ozonoterapia (OT) se considera un tipo de medicina alternativa que consiste en administrar una mezcla de ozono (O<sub>3</sub>) y oxígeno (O<sub>2</sub>) al cuerpo bajo la hipótesis que tendría un efecto viricida, antioxidante e inmunomodulador. Se utiliza como tratamiento complementario en diversas enfermedades. Las concentraciones son de 1-5% de O<sub>3</sub> más 95-99% de O<sub>2</sub>, infundidos por vías tópicas, enterales o parenterales pero nunca vía respiratoria (Rowen y Robins 2020; Hidalgo-Tallón y Torres 2013).

Algunas sociedades y clínicos en torno al tema refieren que las vías de administración para la ozonoterapia pueden agruparse en sistémicas o locales. Las vías sistémicas incluyen la auto hemoterapia mayor (AHTM), la auto hemoterapia menor (AHTm), la insuflación rectal y la insuflación vaginal; mientras que las vías locales incluyen las inyecciones intradérmicas, intramusculares, intraarticulares, periarticulares o intradiscales. En el caso de las auto hemoterapias, el procedimiento consiste en extraer sangre del paciente en diferentes volúmenes que comprenden 100 a 250 ml (AHTM) y 10 ml (AHTm), mezclarlo con ozono médico (oxígeno-ozono) y re-introducirlo al paciente ya sea por vía endovenosa (AHTM) o intramuscular (AHTm)(AEPROMO[Internet] 2020).

El mecanismo de acción de la ozonoterapia no se conoce con certeza. Por un lado, el uso de la ozonoterapia para el tratamiento de infecciones virales se basaría en la acción fuertemente oxidante y viricida del gas de ozono (Burlison, Murray, y Pollard 1975; Di Mauro et al. 2019), que llevaría a la destrucción directa de los componentes de superficie de la cápside viral (Elvis y Ekta 2011). Por otro lado, se basaría en la hipótesis que estimula la respuesta antioxidante que regula la producción de algunas citoquinas proinflamatorias y que podría influir en la respuesta inmune contra las infecciones (IL-10, IL-1B y TNF-a) (Delgado-Roche et al. 2017). Es de notar que la FDA señala que los beneficios del ozono en la medicina aún no están comprobados (FDA 2019).

El planteamiento del uso de la OT como tratamiento del COVID-19 se basa en evidencia de muy baja calidad procedente de estudios in vitro que muestran la capacidad del ozono para inactivar virus (Jiang et al. 2019) o inducir la expresión de enzimas antioxidantes (Pecorelli et al. 2013) y citoquinas (IFN-gamma, TNF-a y IL-4) relacionadas a la inmunidad celular (Larini y Bocci 2005). Otros estudios preclínicos realizados en animales muestran que la exposición al ozono (preventiva o como terapia complementaria a antibióticos) se relaciona con menor daño de tejido pulmonar luego de infecciones bacterianas y sepsis (Yamanel et al. 2011; Z. Wang et al. 2018). Por otro lado, los estudios clínicos no controlados muestran que la OT induce cambios bioquímicos y menor carga viral en pacientes con virus de la Hepatitis B (Jiao y Peng 2008), aumento de enzimas antioxidantes en sujetos sanos luego de la OT (Re et al. 2014) y regulación de citoquinas proinflamatorias en pacientes con esclerosis múltiple

## REPORTE BREVE Nº 29: OZONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COVID-19.

(Delgado-Roche et al. 2017). Estos datos han dado pie a la investigación de sus efectos en pacientes con COVID-19. En este sentido, el objetivo del presente reporte breve es evaluar la mejor evidencia disponible a la fecha en torno a la eficacia y seguridad del uso de la ozonoterapia como tratamiento para pacientes COVID-19.

### MÉTODOS.

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática rápida de la literatura con respecto al uso de la ozonoterapia para el tratamiento del COVID-19. Para ello se ingresó a las principales bases de datos de PubMed, Cochrane Library y Google Scholar. Asimismo, se amplió la búsqueda de manera manual revisando las referencias bibliográficas de estudios previamente identificados. Además, se consultó en los portales web de la Organización de la salud (OMS) y la Organización panamericana de la salud (OPS), agencias reguladoras como la FDA y la *European Medicines Agency* (EMA) y agencias evaluadoras de tecnologías sanitarias como la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Scottish Medicine Consortium* (SMC), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH). Por último, debido a que COVID-19 es una enfermedad de reciente aparición y la generación de nueva evidencia sucede en tiempo real, se revisó en la base de datos de medRxiv para identificar artículos científicos que estuviesen en proceso de publicación y en las páginas de ClinicalTrial.gov y Chinese Clinical Trial Registry (<http://www.chictr.org.cn>) para identificar los estudios clínicos en curso.

### RESULTADOS.

Se identificó un informe técnico, un reporte de casos y cinco ensayos clínicos en curso.

#### Informe técnico.

***International Scientific Committee of Ozone Therapy (ISCO) – “Potential use of ozone in SARS-CoV-2 / COVID-19 - ISCO3/QAU/00/04” (International Scientific Committee of Ozone 2020).***

Este informe fue elaborado por el comité científico internacional de ozonoterapia (ISCO, por sus siglas en inglés) con el respaldo de la OPS, quien publica dicho informe en su portal web. El comité de expertos realizó una revisión de la evidencia y emitió una opinión a favor de la ozonoterapia, destacando el uso “potencial” de la ozonoterapia en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

## REPORTE BREVE Nº 29: OZONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COVID-19.

El comité declara que este informe se elaboró en el contexto de que: i) la OMS ha señalado que "actualmente no hay vacunas o tratamientos farmacéuticos específicos disponibles para el COVID-19", ii) la OMS ha llamado a los países a "tomar medidas urgentes y agresivas para combatir la pandemia" y iii) Como no hay "vacunas o tratamientos farmacéuticos específicos disponibles", su documento ofrece una contribución para combatir el coronavirus, proponiendo el uso potencial de la terapia de ozono, como una terapia complementaria, basada en datos científicos disponibles.

El comité propone que la ozonoterapia puede ser "potencialmente" útil en el SARS-CoV-2, basándose en resultados de estudios con otros virus, provenientes de ensayos preclínicos, estudios clínicos no controlados y revisiones narrativas. De este modo en este informe el comité propone lo siguiente:

### Mecanismo de acción

- 1) *"Inducción de una respuesta adaptativa al estrés oxidativo, por lo tanto, restablece un reequilibrio del estado redox celular"*. Basado en (Delgado-Roche et al. 2017; Bocci y Valacchi 2015; Re et al. 2014; Pecorelli et al. 2013; Imai et al. 2008).

Los autores señalan que la administración de ozono a dosis terapéuticas (concentraciones bajas) estimularía la respuesta antioxidante necesaria por parte del organismo y de esta manera se lograría el equilibrio antioxidante necesario para inhibir la replicación viral, que se desregula durante las infecciones.

- 2) *"La inducción de IFN-gamma y citocinas proinflamatorias"*. Basado en (Larini y Bocci 2005).

Los autores señalan que durante la ozonoterapia, al extraer la sangre del paciente y mezclarla con ozono médico, las células sanguíneas como los linfocitos o monocitos serían estimuladas (aunque débilmente) para producir citoquinas como IFN-gamma. Del mismo modo, se estimularía la actividad de las proteínas hemo oxigenasa y proteínas de shock térmico para ayudar a contrarrestar la infección por el virus.

- 3) *"El aumento del flujo sanguíneo y la oxigenación de los tejidos a órganos vitales"*. Basado en (Zaky, Fouad, y Kotb 2011; Guan et al. 2004; Simonetti et al. 2019; Delgado-Roche et al. 2014; Adali et al. 2019; Tezcan et al. 2018; Kaldirim et al. 2014; L. Wang et al. 2014).

En este punto los autores presentan un mecanismo que abarca más de lo que se puede ver en las referencias utilizadas. Las evidencias de base son estudios preclínicos y clínicos realizados en ratas que miden marcadores bioquímicos de la función hepática y pulmonar, principalmente. Los autores señalan que estos

## REPORTE BREVE Nº 29: OZONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COVID-19.

hallazgos o cambios bioquímicos luego de la ozonoterapia son indicativos de que se mejora la función de los tejidos.

- 4) *“Tiene las acciones potenciales para actuar como una autovacuna cuando se administra en forma de auto hemoterapia menor”*. Basado en (Bocci, Zanardi, y Travagli 2010; Bocci, Travagli, y Zanardi 2009).

Los autores señalan que, durante la AHTm, la extracción y el tratamiento de pequeños volúmenes de sangre del paciente con ozono médico podrían inducir la inactivación de componentes virales. Este volumen de sangre previamente tratado se administraría nuevamente al paciente, representando para ellos una “autovacuna”. Este enunciado se basó en revisiones narrativas y propuestas de vacunas para el virus del VIH que no se han probado en ensayos clínicos.

### Vías o técnicas de administración recomendadas.

El comité recomienda, en este orden, las siguientes vías o técnicas para administrar el ozono médico:

- Administración de solución salina ozonizada.  
Que consiste en la administración de 80 gotas/120 min de solución salina fisiológica saturada con 5 µg/NmL de ozono médico durante 10 min.
- Auto hemoterapia mayor.
- Oxigenación-ozonización sanguínea extracorpórea.  
Que consiste en el uso de equipos especiales que mantienen la circulación extracorpórea de hasta 4800 ml y que es tratada con ozono médico.
- Una variante de la auto hemoterapia menor, usando una dosis de 70- 80 µg/NmL de ozono médico.

Además, el comité recalca que la OT se trataría solo de una terapia complementaria al tratamiento estándar o recomendado del paciente COVID-19 y que aún hacen falta más investigación del tipo ensayos clínicos y datos para confirmar su eficacia de la OT en el COVID-19.

### **Reporte de casos.**

***Zheng et al. 2020 – “A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19” (Zheng, Dong, y Hu 2020).***

Este reporte de casos presenta dos casos de pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 que recibieron OT a través de AHTM. El procedimiento de AHTM consistió en extraer 100 ml de sangre venosa del paciente, mezclarla con ozono médico (oxígeno-ozono) en una proporción 1: 1 de oxígeno-ozono y volumen sanguíneo, con una concentración final de oxígeno-ozono de 20 µg/ml y re-infundirla vía endovenosa al

## REPORTE BREVE N° 29: OZONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COVID-19.

paciente. Este estudio contó con la aprobación del comité de ética de investigación clínica del Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan, China (N°WDRY2020-K020).

### Caso 1

Un hombre de 53 años fue diagnosticado con COVID-19 (pruebas moleculares) luego de 8 días de síntomas (fiebre leve, disnea, dolor de cabeza y secreción nasal). Cuatro días después del diagnóstico recibió OT por AHTM además de haber recibido terapia antiviral, antibióticos, omeprazol y oxígeno. El tratamiento con OT continuó por 7 días seguidos.

Al diagnóstico, el paciente presentó evidencia de lesiones pulmonares bilaterales y cambios intersticiales lineares a través de la tomografía computarizada (TC). Los autores describen que luego del tratamiento con OT los síntomas desaparecieron y las lesiones pulmonares bilaterales se reabsorbieron gradualmente durante el seguimiento. Diez días luego de culminado el tratamiento fue dado de alta. Los autores señalaron que no se produjeron eventos adversos relacionados con la OT.

### Caso 2

Un hombre de 66 años con antecedentes de enfermedad respiratoria crónica fue diagnosticado con COVID-19 dos semanas después de iniciado los síntomas (fiebre 39.1, tos, dolor de garganta). Luego del diagnóstico recibió antivirales y antibióticos, pero no mejoró y se produjo hemoptisis, tos y disnea. A nivel pulmonar se evidenció progresión de las lesiones bilaterales múltiples de vidrio esmerilado y cambios intersticiales. Luego de 10 días de tratamiento fue derivado al Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan donde recibió antivirales, antibióticos, inmunoglobulina y oxígeno. Diez días más tarde de haber ingresado al hospital recibió OT por 7 días seguidos.

Luego del tratamiento con OT, el paciente mejoró sintomatológicamente. A nivel de tórax, se evidenció que las lesiones bilaterales fueron reabsorbidas y el paciente fue dado de alta. Los autores señalaron que no se produjeron eventos adversos relacionados con la OT.

### **Ensayos clínicos en curso.**

#### **1. *Indirect Endovenous Systemic Ozone for New Coronavirus Disease (COVID19) in Non-intubated Patients (OzonoCOVID19). NCT04359303.***

Este es un ensayo clínico aleatorizado (ECA) realizado en España de fase III, doble ciego, controlado y aleatorizado, respaldado por la sociedad española de ozonoterapia que planea reclutar a 50 pacientes. El objetivo del estudio es evaluar la seguridad y eficacia de la ozonoterapia más el tratamiento estándar propuesto por

## REPORTE BREVE Nº 29: OZONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COVID-19.

la OMS comparado con el tratamiento estándar, en pacientes con COVID-19 de grado leve. El desenlace primario es el estado clínico evaluado considerando la escala clínica de COVID-19 propuesto por la OMS, luego de tres semanas en promedio. Los desenlaces secundarios son mortalidad, presencia del virus, días de hospitalización, hallazgos imagenológicos y de laboratorio en la semana 3. Actualmente no ha iniciado el reclutamiento.

Los brazos de tratamiento consisten en el i) grupo de intervención que recibirá 200 ml de ozono médico a 40 ug/ml mezclado con 200 ml de sangre del paciente + terapia estándar (OMS); y ii) el grupo comparador que recibirá solo la terapia estándar (OMS).

### *Criterios de inclusión.*

- Edad  $\geq$  18 años, ambos sexos.
- Enfermedad leve según la escala numérica de la OMS.
- Enfermedad leve según los criterios de Berlín.
- Pacientes no intubados.

### *Criterios de exclusión.*

- Antecedentes de tratamiento con ozono sistémico en los últimos 6 meses o que refieran cualquier efecto secundario.
- Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
- Otra enfermedad concomitante grave aparte de COVID19.
- Enfermedad psiquiátrica, que no sea la depresión mayor.
- Pacientes no capaces de comprender los métodos y objetivos del estudio.
- Mujer embarazada.

Fecha de inicio: junio 2020.

Fecha estimada de finalización: diciembre 2020.

## **2. Oxygen-Ozone as Adjuvant Treatment in Early Control of COVID-19 Progression and Modulation of the Gut Microbial Flora (PROBIOZOVID) NCT04366089.**

Este es un ECA realizado en Italia de fase II, controlado, aleatorizado, de etiqueta abierta que considera el enmascaramiento de la asignación de grupos para el evaluador clínico. Este estudio está respaldado por la Universidad de Roma Sapienza - Policlínico Umberto I Roma (Italia) y planea reclutar a 152 pacientes. El objetivo del estudio es evaluar la efectividad de la OT (acompañada de suplementos con probióticos) más tratamiento estándar; en comparación con tratamiento

## REPORTE BREVE Nº 29: OZONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COVID-19.

estándar, en pacientes con COVID-19 hospitalizados en términos de contener la progresión de COVID-19 y prevenir el ingreso a las unidades de cuidados. El desenlace primario es el número de pacientes que requieren intubación orotraqueal y los desenlaces secundarios son mortalidad, tiempo de estadía en el hospital, concentración de citoquinas (IL-1, IL-6, IL-10) y otros parámetros de laboratorio evaluados en el día 21. Este estudio se encuentra en fase de reclutamiento.

Los brazos de tratamiento consisten en el i) grupo de intervención que recibirá OT a través de auto hemoterapia mayor, que mezcla la sangre del paciente con 250ml de ozono a 30 ug/ml 2 veces al día por 7 días + suplementación probiótica (SivoMixx) + terapia estándar (azitromicina e hidroxicloroquina); y ii) el grupo comparador que recibirá solo la terapia estándar

### *Criterios de inclusión.*

- Edad  $\geq$  18 años, ambos sexos.
- COVID-19 en etapa I, II y III (según escala de la Sociedad Italiana de Anestesia, Reanimación de Analgesia y Cuidados Intensivos).
- Paciente hospitalizado en el departamento de enfermedades infecciosas.

### *Criterios de exclusión.*

- Requiriendo ventilación mecánica. COVID-19 en etapa IV, V y VI (según escala de la Sociedad Italiana de Anestesia, Reanimación de Analgesia y Cuidados Intensivos).
- Paciente hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos.
- Embarazo.
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).
- Pacientes que niegan o tienen incapacidad para dar el consentimiento para el tratamiento propuesto.
- Contraindicaciones para realizar la terapia de oxígeno y ozono.
- Hiperhomocisteinemia.
- Favismo o tiroiditis.
- Coagulopatías.
- Enfermedades neurodegenerativas.
- Angina o antecedente de infarto al miocardio.

Fecha de inicio: marzo 2020

Fecha estimada de finalización: diciembre 2020



## REPORTE BREVE Nº 29: OZONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COVID-19.

### 3. *Ozone Auto-hemotherapy for COVID-19 Pneumonia (COVID-OZO) NCT04370223.*

Este es un ECA realizado en España de fase III, de etiqueta abierta, controlado, aleatorizado y multicéntrico respaldado por el *Institut d' Investigació Biomèdica de Girona*, La Clínica Nuestra Señora del Rosario y la Sociedad Española de Ozonoterapia, que planea reclutar a 208 pacientes. El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad de la OT más tratamiento estándar; en comparación con el tratamiento estándar, en pacientes hospitalizados con neumonía por Covid-19. El desenlace primario será la mejoría clínica el día 14 después del reclutamiento y los desenlaces secundarios la mortalidad al día 28, mejoría clínica al día 7 y 28, tiempo al alta hospitalaria, número de días sin ventilador, tiempo de hospitalización, otros parámetros de laboratorio al día 28. La mejoría clínica se define como el aumento de 2 puntos en la escala de 8 categorías establecida por la OMS. Este estudio se encuentra en fase de reclutamiento.

Los brazos de tratamiento consisten en el i) grupo de intervención que recibirá 100 a 200 ml de sangre (propia del paciente) mezclada con 200 ml de ozono a una concentración de 40 µg/ml. El tratamiento se realizará cada 12 h durante 5 días + terapia estándar establecida por cada institución participante; y ii) el grupo comparador que recibirá solo la terapia estándar de cada institución.

#### *Criterios de inclusión.*

- Pacientes adultos con infección confirmada por SARS-2-CoV-2, por PCR e imágenes.
- Saturación de oxígeno arterial (SpO<sub>2</sub>) <94%.
- Saturación de oxígeno arterial (SpO<sub>2</sub>) <94%.

#### *Criterios de exclusión.*

- Pacientes que han recibido OT seis meses antes de su ingreso al hospital.
- Pacientes que han recibido OT y han experimentado algún tipo de reacción adversa a la terapia con ozono.
- Pacientes conscientes de tener una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Pacientes con comorbilidades crónicas clínicamente descompensadas, independientemente de COVID-19.
- Pacientes que padecen cualquier trastorno psiquiátrico, que no sea la depresión mayor.
- Pacientes que no pueden comprender claramente los objetivos y la metodología del estudio.

## REPORTE BREVE Nº 29: OZONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COVID-19.

- Pacientes embarazadas o lactantes.

Fecha de inicio: mayo 2020

Fecha estimada de finalización: diciembre 2020

### **4. Blood Ozonization in Patients With SARS-CoV-2 Respiratory Failure (CORMOR) NCT04388514.**

Este es un ensayo clínico realizado en Italia, controlado, aleatorizado, multicéntrico de etiqueta abierta, que considera el enmascaramiento de la asignación de grupos para el evaluador clínico. Este estudio es auspiciado por la Azienda Sanitaria-Universitaria Integrata di Udine – Italia y planea reclutar a 90 pacientes. El objetivo el efecto terapéutico de la OT más la mejor terapia disponible (MTD); en comparación con la MTD sola, en pacientes con COVID-19 con fenotipos clínicos<sup>1</sup> 2, 3 y 4 según clasificación de la Sociedad Italiana de Medicina de Emergencia y Urgencia. El desenlace primario es el tiempo de mejora clínica y el tiempo a la no dependencia del soporte de oxígeno al día 3 y 10. Los desenlaces secundarios son tiempo de hospitalización, tiempo en cuidados intensivos, hallazgos imagenológicos y de laboratorio. Este estudio se encuentra en fase de reclutamiento.

Los brazos de tratamiento consisten en el i) grupo de intervención que recibirá una mezcla de 200 ml sangre (propia del paciente) y 200 cc de ozono médico (96% oxígeno y 4% ozono) a 40 ug/ml + MTD; y ii) el grupo comparador que recibirá solo la MTD.

#### *Criterios de inclusión.*

- Pacientes adultos con infección confirmada por SARS-2-CoV-2, por PCR e imágenes.

#### *Criterios de exclusión.*

- Embarazo.

---

<sup>1</sup> Los fenotipos clínicos descritos según la Sociedad Italiana de Medicina de Emergencia y Urgencia son:

Fenotipo 1: sujetos con fiebre y sin insuficiencia respiratoria. Estos pacientes generalmente pueden manejar en casa manteniendo el período de cuarentena.

Fenotipo 2: sujetos con fiebre, indicativos de insuficiencia respiratoria moderada y / o área de consolidación pulmonar. Estos pacientes deben ser hospitalizados porque pueden empeorar rápidamente.

Fenotipo 3: los sujetos con fiebre se asocian a insuficiencia respiratoria moderada a severa (y / o área de consolidación pulmonar bilateral en el tórax. Estos pacientes deben ser tratados con oxigenoterapia de alto flujo.

Fenotipo 4: sujetos con insuficiencia respiratoria con sospecha de SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto) o neumonía complicada. Estos pacientes requieren hospitalización en la unidad de cuidados intensivos.

Fenotipo 5: sujeto con SDRA al principio. Estos pacientes requerirán admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y ventilación con presión positiva no invasiva (NIPPV) o ventilación mecánica.

## REPORTE BREVE Nº 29: OZONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COVID-19.

- Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.
- Enfermedad grave concomitante y falta de consentimiento informado.

Fecha de inicio: abril 2020

Fecha estimada de finalización: octubre 2020

### **5. *Clinical study for ozonated autohemotherapy in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) ChiCTR2000030165.***

Este es un ECA realizado en China patrocinado por la Universidad de Tianjin cuyo objetivo es evaluar la efectividad clínica del tratamiento de la ozonoterapia más la terapia convencional; en comparación con la terapia convencional sola en pacientes con COVID-19 de grado leve y crítico. El diseño de estudio planteado es por agrupación factorial, es decir, agrupación basada en factores de riesgo o factores de exposición.

El desenlace primario serán los hallazgos imagenológicos y hematológicos, y los desenlaces secundarios serán tasa de curación, tasa de progresión, índices de oxigenación, índices de respuesta inflamatoria. Este estudio se encuentra en fase de reclutamiento.

#### *Criterios de inclusión.*

- Pacientes adultos con infección confirmada por SARS-2-CoV-2, por PCR e imágenes.
- De 18 a 80 años de ambos sexos.
- Casos comunes, graves y críticos de acuerdo con el “*Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 5)*”.

#### *Criterios de exclusión.*

- Transferencia a un hospital no participante dentro de las 72 horas.
- Deficiencia de la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (G-6PD).
- Embarazo, especialmente el embarazo temprano.
- Pacientes que usan inmunosupresores de forma continua o son órganos receptores de trasplantes dentro de los 6 meses.
- Hipertiroidismo.
- Pacientes con alergia médica al ozono.
- Pacientes que están recibiendo otros ensayos clínicos.

Fecha de inicio: febrero 2020

Fecha estimada de finalización: diciembre 2020

## REPORTE BREVE Nº 29: OZONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COVID-19.

### ANÁLISIS.

El presente reporte breve tiene por objetivo evaluar la mejor evidencia disponible en torno a la eficacia y seguridad del uso de la ozonoterapia como tratamiento para pacientes con COVID-19. La búsqueda sistemática y manual nos permitió identificar un informe técnico, un reporte de casos y 5 ensayos clínicos en curso.

Con respecto al informe técnico desarrollado por la ISCO, el comité a cargo recomienda el uso de la OT para el tratamiento del COVID-19 sobre la base de estudios preclínicos, estudios clínicos no controlados y revisiones narrativas desarrolladas para otros virus y patologías. De este modo, el comité propone una serie de mecanismos en los que el uso de la OT sería útil para el tratamiento de pacientes con COVID-19, basado en estudios de muy baja calidad, que pueden ser útiles para proponer estudios de investigación, pero no para proporcionar recomendaciones clínicas para el uso de la OT. El comité de la ISCO declara además que, aunque la OT se propone como un posible tratamiento complementario para COVID-19, aún es necesario que los ensayos clínicos demuestren la eficacia y seguridad de la OT en el tratamiento propuesto.

En referencia al reporte de casos identificado, debemos señalar que este tipo de estudio representa un nivel de evidencia de muy baja calidad (Aguilera Eguía et al. 2014). La principal limitación es que solo se describen dos casos específicos de experiencias reportadas con OT en pacientes con COVID-19, por lo que no es posible concluir sobre el efecto terapéutico y la seguridad del tratamiento con OT para nuestra población de interés. Hasta la fecha no se han publicado estudios que evalúen la eficacia clínica de la OT en comparación al no uso de la OT en pacientes con COVID-19 u otras infecciones virales respiratorias.

Por otro lado, en los sitios web [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) y <http://www.chictr.org.cn>, se han inscrito varios ensayos clínicos aleatorizados que tienen como objetivo evaluar el uso de la OT más la terapia estándar en comparación con la terapia estándar sola en pacientes con COVID-19. Se espera que los resultados de estos ensayos estén disponibles entre octubre y diciembre de 2020.

De este modo, la evidencia encontrada hasta el momento es de muy baja calidad y, a pesar que recientemente se han publicado revisiones narrativas sobre el uso potencial de la OT para el tratamiento de COVID-19 (Martínez-Sánchez, Schwartz, y Donna 2020; Hernández et al. 2020; Rowen y Robins 2020; Valdenassi et al. 2020), hasta la fecha de elaboración del presente reporte breve, no hay evidencia de ensayos clínicos controlados. Es menester notar que actualmente se están desarrollando varios ECA, la mayoría de los cuales se encuentran en la fase de reclutamiento, que buscan evaluar la eficacia y seguridad de la OT en comparación con no usar OT como terapia complementaria para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Se espera que estos

## REPORTE BREVE N° 29: OZONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COVID-19.

resultados nos brinden evidencia de mayor calidad sobre el balance riesgo-beneficio de la OT en el tratamiento de COVID-19.

### CONCLUSIONES.

La ozonoterapia (OT) consiste en la administración de ozono médico (oxígeno-ozono) al cuerpo (la vía de administración es variable) con el fin de ejercer un efecto viricida, antioxidante e inmunomodulador. El planteamiento del uso de la OT como tratamiento del COVID-19 se basa en evidencia de baja calidad disponible para otras afecciones víricas, sin embargo, la experiencia clínica en pacientes con COVID-19 es aún es limitada.

Hasta la fecha de elaboración del presente reporte breve, no se cuenta con resultados de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evalúen el uso de la OT en comparación con el no uso en pacientes COVID-19. Solo se dispone de un reporte de casos (experiencia de dos casos) y un informe técnico desarrollado por el comité científico internacional de ozonoterapia que recomienda el uso de la OT para pacientes COVID-19 con base en evidencia de muy baja calidad disponible para otros virus y patologías. Adicionalmente se han identificado 5 ECA en curso que tienen como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la OT en comparación con no usar OT en pacientes COVID-19.

Con todo ello, a juzgar por la evidencia científica hasta el momento, no es posible sostener técnicamente una recomendación a favor de la ozonoterapia para pacientes COVID-19. La comunidad médica y científica internacional se encuentran a la espera de la publicación formal de los ensayos clínicos actualmente en proceso para poder diferenciar los efectos clínicos de la ozonoterapia, especialmente en lo referente a si los potenciales beneficios superan los posibles daños asociados a la OT en pacientes con COVID-19.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Adali, Yasemen, Hüseyin Avni Eroğlu, Mustafa Makav, y Gülname Findik Guvendi. 2019. «Efficacy of Ozone and Selenium Therapy for Alcoholic Liver Injury: An Experimental Model». *In Vivo (Athens, Greece)* 33 (3): 763-69. <https://doi.org/10.21873/invivo.11537>.
- AEPROMO[Internet], Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia. 2020. «Vías de administración: Ozonoterapia. Fecha de Acceso: 02/06/2020». *AEPROMO* (blog). 2020. <https://aepromo.org/vias-de-administracion/>.

## REPORTE BREVE Nº 29: OZONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COVID-19.

- Aguilera Eguía, R., E. Zafra Santos, C. Rojas Sepúlveda, G. Aguayo Alcayaga, D. Sánchez León, y T. Aguilera Eguía. 2014. «Niveles de evidencia y grados de recomendación (I): hacia la perspectiva GRADE». *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 21 (2): 92-96. <https://doi.org/10.4321/S1134-80462014000200006>.
- Bocci, Velio, Valter Travagli, y Iacopo Zanardi. 2009. «The Failure of HIV Vaccines: A New Autovaccine May Overcome Some Problems». *Medical Hypotheses* 72 (6): 662-64. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2008.12.034>.
- Bocci, Velio, y Giuseppe Valacchi. 2015. «Nrf2 Activation as Target to Implement Therapeutic Treatments». *Frontiers in Chemistry* 3: 4. <https://doi.org/10.3389/fchem.2015.00004>.
- Bocci, Velio, Iacopo Zanardi, y Valter Travagli. 2010. «Ozonation of Human HIV-Infected Plasmas for Producing a Global Vaccine: How HIV-Patients May Help Fight the HIV Pandemia». *Virulence* 1 (3): 215-17. <https://doi.org/10.4161/viru.1.3.11830>.
- Burleson, Gary R., T. M. Murray, y Morris Pollard. 1975. «Inactivation of Viruses and Bacteria by Ozone, With and Without Sonication». *Applied Microbiology* 29 (3): 340-44.
- Delgado-Roche, Livan, Yanet Hernández-Matos, Emilio A. Medina, Dalia Á Morejón, Maité R. González, y Gregorio Martínez-Sánchez. 2014. «Ozone-Oxidative Preconditioning Prevents Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Sprague-Dawley Rats». *Sultan Qaboos University Medical Journal* 14 (3): e342-348.
- Delgado-Roche, Livan, Mario Riera-Romo, Fernando Mesta, Yanet Hernández-Matos, Juan M. Barrios, Gregorio Martínez-Sánchez, y Said M. Al-Dalaien. 2017. «Medical Ozone Promotes Nrf2 Phosphorylation Reducing Oxidative Stress and Pro-Inflammatory Cytokines in Multiple Sclerosis Patients». *European Journal of Pharmacology* 811 (septiembre): 148-54. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.06.017>.
- Di Mauro, Rosaria, Giuseppina Cantarella, Renato Bernardini, Michelino Di Rosa, Ignazio Barbagallo, Alfio Distefano, Lucia Longhitano, et al. 2019. «The Biochemical and Pharmacological Properties of Ozone: The Smell of Protection in Acute and Chronic Diseases». *International Journal of Molecular Sciences* 20 (3). <https://doi.org/10.3390/ijms20030634>.
- Elvis, A. M., y J. S. Ekta. 2011. «Ozone Therapy: A Clinical Review». *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine* 2 (1): 66-70. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.82319>.
- FDA. 2019. «Code of Federal Regulations Title 21: Sec. 801.415 Maximum acceptable level of ozone.» 2019. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=801&showFR=1&subpartNode=21:8.0.1.1.2.7>.
- Guan, Yu-juan, Xiao-ping Tang, Chi-biao Yin, y Zheng-qing Yi. 2004. «[Study on the damage of liver in patients with SARS]». *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*

## REPORTE BREVE Nº 29: OZONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COVID-19.

= *Chinese Critical Care Medicine = Zhongguo Weizhongbing Jijiuyixue* 16 (5): 267-70.

- Hernández, A., P.J. Papadakos, A. Torres, D.A. González, M. Vives, C. Ferrando, y J. Baeza. 2020. «Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19». *Revista Espanola De Anestesiologia Y Reanimacion*, abril. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.004>.
- Hidalgo-Tallón, F. J., y L. M. Torres. 2013. «Ozonoterapia en medicina del dolor: revisión». *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 20 (6): 291-300. <https://doi.org/10.4321/S1134-80462013000600003>.
- Imai, Yumiko, Keiji Kuba, G. Greg Neely, Rubina Yaghubian-Malhami, Thomas Perkmann, Geert van Loo, Maria Ermolaeva, et al. 2008. «Identification of Oxidative Stress and Toll-like Receptor 4 Signaling as a Key Pathway of Acute Lung Injury». *Cell* 133 (2): 235-49. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.02.043>.
- International Scientific Committee of Ozone. 2020. «Potential Use of Ozone in SARS-CoV-2 / COVID-19. ISCO3/EPI/00/04», marzo. <https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/1128>.
- Jiang, Han Ji, Na Chen, Zhi Qiang Shen, Jing Yin, Zhi Gang Qiu, Jing Miao, Zhong Wei Yang, et al. 2019. «Inactivation of Poliovirus by Ozone and the Impact of Ozone on the Viral Genome». *Biomedical and Environmental Sciences: BES* 32 (5): 324-33. <https://doi.org/10.3967/bes2019.044>.
- Jiao, Xiu-juan, y Xun Peng. 2008. «[Clinilal study of medical ozone therapy in chronic hepatitis B of 20 patients]». *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi = Zhonghua Shiyen He Linchuang Bingduxue Zazhi = Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology* 22 (6): 484-85.
- Kaldirim, Umit, Bulent Uysal, Ramazan Yuksel, Enis Macit, Yusuf E. Eyi, Mehmet Toygar, Salim K. Tuncer, et al. 2014. «Ozone Therapy Ameliorates Paraquat-Induced Lung Injury in Rats». *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)* 239 (12): 1699-1704. <https://doi.org/10.1177/1535370214543060>.
- Larini, A., y V. Bocci. 2005. «Effects of Ozone on Isolated Peripheral Blood Mononuclear Cells». *Toxicology in Vitro: An International Journal Published in Association with BIBRA* 19 (1): 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2004.06.007>.
- Martínez-Sánchez, Gregorio, Adriana Schwartz, y Vincenzo Di Donna. 2020. «Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19». *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 9 (5). <https://doi.org/10.3390/antiox9050389>.
- Pecorelli, Alessandra, Velio Bocci, Alessandra Acquaviva, Giuseppe Belmonte, Concetta Gardi, Fabio Virgili, Lucia Ciccoli, y Giuseppe Valacchi. 2013. «NRF2 Activation Is Involved in Ozonated Human Serum Upregulation of HO-1 in Endothelial Cells». *Toxicology and Applied Pharmacology* 267 (1): 30-40. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.12.001>.
- Re, Lamberto, Gregorio Martínez-Sánchez, Marica Bordicchia, Giuseppe Malcangi, Antonella Pocognoli, Miguel Angel Morales-Segura, John Rothchild, y Armando

## REPORTE BREVE Nº 29: OZONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COVID-19.

- Rojas. 2014. «Is Ozone Pre-Conditioning Effect Linked to Nrf2/EpRE Activation Pathway in Vivo? A Preliminary Result». *European Journal of Pharmacology* 742 (noviembre): 158-62. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.08.029>.
- Rowen, Robert Jay, y Howard Robins. 2020. «A Plausible Penny Costing Effective Treatment for Corona Virus - Ozone Therapy», marzo. <https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/1127>.
- Simonetti, V., V. Quagliariello, M. Franzini, R. V. Iaffaioli, N. Maurea, y L. Valdenassi. 2019. «Ozone Exerts Cytoprotective and Anti-Inflammatory Effects in Cardiomyocytes and Skin Fibroblasts after Incubation with Doxorubicin». *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM* 2019: 2169103. <https://doi.org/10.1155/2019/2169103>.
- Tezcan, Aysu Hayriye, Omur Ozturk, Sefer Ustebay, Yasemen Adali, y Hatice Yagmurdur. 2018. «The Beneficial Effects of Ozone Therapy in Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Mice». *Pharmacological Reports: PR* 70 (2): 340-45. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.11.003>.
- Valdenassi, L., M. Franzini, G. Ricevuti, L. Rinaldi, A. C. Galoforo, y U. Tirelli. 2020. «Potential Mechanisms by Which the Oxygen-Ozone (O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>) Therapy Could Contribute to the Treatment against the Coronavirus COVID-19». *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 24 (8): 4059-61. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202004\\_20976](https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_20976).
- Wang, Lei, Hui Chen, Xiu-Heng Liu, Zhi-Yuan Chen, Xiao-Dong Weng, Tao Qiu, Lin Liu, y Heng-Cheng Zhu. 2014. «Ozone Oxidative Preconditioning Inhibits Renal Fibrosis Induced by Ischemia and Reperfusion Injury in Rats». *Experimental and Therapeutic Medicine* 8 (6): 1764-68. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.2004>.
- Wang, Zhiwen, Ai Zhang, Weixin Meng, Tingting Wang, Dandan Li, Zonghong Liu, y Hongyu Liu. 2018. «Ozone Protects the Rat Lung from Ischemia-Reperfusion Injury by Attenuating NLRP3-Mediated Inflammation, Enhancing Nrf2 Antioxidant Activity and Inhibiting Apoptosis». *European Journal of Pharmacology* 835 (septiembre): 82-93. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.059>.
- Yamanel, Levent, Umit Kaldirim, Yesim Oztas, Omer Coskun, Yavuz Poyrazoglu, Murat Durusu, Tuncer Cayci, et al. 2011. «Ozone Therapy and Hyperbaric Oxygen Treatment in Lung Injury in Septic Rats». *International Journal of Medical Sciences* 8 (1): 48-55. <https://doi.org/10.7150/ijms.8.48>.
- Zaky, Saad, Ehab Ahmad Fouad, y Hassan Ibrahim Mohamad Kotb. 2011. «The Effect of Rectal Ozone on the Portal Vein Oxygenation and Pharmacokinetics of Propranolol in Liver Cirrhosis (a Preliminary Human Study)». *British Journal of Clinical Pharmacology* 71 (3): 411-15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03851.x>.
- Zheng, Zhishui, Minglin Dong, y Ke Hu. 2020. «A Preliminary Evaluation on the Efficacy of Ozone Therapy in the Treatment of COVID-19». *Journal of Medical Virology*, mayo. <https://doi.org/10.1002/jmv.26040>.