

# Eficacia y seguridad de la ozonoterapia en el tratamiento de la COVID-19

## Respuesta rápida. Resumen Ejecutivo

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
Instituto de Salud Carlos III

Contacto: [aets-info@isciii.es](mailto:aets-info@isciii.es)

## **Introducción**

La COVID-19 es una enfermedad producida por el virus SARS-COV-2, cuyos primeros casos fueron identificados en diciembre de 2019. La mayoría de los pacientes desarrollan una forma leve de la enfermedad caracterizada por fiebre, tos seca y cansancio. Sin embargo, en un 15% de los casos se desarrolla una forma grave de neumonía que requiere hospitalización y oxígeno suplementario para mantener la función pulmonar. En un 5% es necesario el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Actualmente, el tratamiento frente a las formas graves de la infección por SARS-CoV-2 se sustenta en el uso de antiretrovirales mientras que el tratamiento de soporte se centra en el uso de esteroides, heparinas, anticuerpos frente a citoquinas y oxígeno suplementario a flujos variables en función de la limitación de la función pulmonar o a través de la intubación laríngea en los casos en los que existe fracaso de la musculatura respiratoria. Algunas personas han planteado el uso del ozono como posible tratamiento de esta infección o de sus complicaciones. De forma genérica, las entidades comercializadoras del mismo y sus usuarios, denominan ese posible uso como “ozonoterapia”.

En la Unión Europea, el ozono como producto no tiene la consideración de producto sanitario, aunque sí que la tienen los aparatos generadores de ozono que se conectan a sistemas de administración de gases del hospital o directamente al paciente. Estos aparatos, al ser productos sanitarios, deben ir provistos del marcado CE y cumplir con lo dispuesto en la Directiva 93/42/CEE por la que se regulan los productos sanitarios y el Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se transpone la citada directiva a nuestra regulación en materia de productos sanitarios o por el nuevo Reglamento (CE) 2017/745, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) n.º 178/2002 y el Reglamento (CE) n.º 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo (en adelante, el Reglamento), aplicable desde el 26 de mayo de 2021.

En España, la ozonoterapia no está autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para su uso en humanos y ni para su comercialización en España aunque existen regulaciones específicas en algunas Comunidades Autónomas (1). En Estados Unidos, esta tecnología tampoco cuenta con autorización por parte la Agencia del Medicamento Estadounidense (FDA) (2)

## **Objetivos**

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia, efectividad y seguridad de la ozonoterapia en el tratamiento de la COVID-19.

## **Metodología**

Se ha realizado la búsqueda de la literatura científica sobre eficacia, seguridad, y eficiencia las principales bases de datos médicas, así como en las bases de datos de otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias.

Se ha evaluado la calidad de los estudios incluidos con diversas herramientas en función del tipo de estudio analizado.

## Resultados

La búsqueda bibliográfica ha permitido identificar 363 estudios, de los cuales 11 (10-20) fueron incluidos en este informe. Se han incluido **5 estudios comparativos (11-14)**, que incluyen dos ECAs (10, 14) y tres estudios con diseño casos-control (11-13), **3 estudios con diseño antes-después (15-17)** y **3 estudios de casos (18-20)**, de los cuales 8 analizaban ozonoterapia administrado como hemoterapia y 3 estudios como insuflación rectal.

La calidad de los estudios es baja en tanto que los tamaños muestrales son muy pequeños, no justificados y en aquellos casos en los que el cálculo es correcto no alcanzan a reclutar el 30% del total planificado por lo que las bases matemáticas del citado cálculo quedan invalidadas. En algunos de los estudios analizados, estos tamaños muestrales impiden establecer grupos de comparación homogéneos en variables tan elementales como el género, siendo ésta una variable de confusión en la evolución de las personas infectadas por SARS-CoV-2 muy conocida. De igual manera los tiempos de seguimientos proporcionados en la literatura son muy cortos para evaluar la eficacia y seguridad. Los estudios antes-después no incluyen controles con periodos de seguimiento similares y simultáneos. Este hecho es de especial relevancia en tanto que la evolución diaria de la enfermedad COVID19 tiene una serie de patrones muy establecidos que son la principal causa de confusión entre el impacto de un tratamiento y la cronología natural de la fisiopatología de la enfermedad. Más allá, no hubo cegamiento entre investigadores y evaluadores ni controlaron posibles factores de confusión, siendo el período de seguimiento insuficiente para establecer conclusiones, tanto para eficacia, futilidad o toxicidad.

Ninguno de los estudios proporciona mejorías estadísticamente significativas respecto al grupo control en parámetros objetivos tales como las analíticas sanguíneas o las imágenes radiológicas. Incluso, en algún estudio con un diseño correcto, los datos analíticos son contradictorios entre los parámetros inflamatorios medidos en sangre.

Respecto a la seguridad, los estudios carecen de un seguimiento adecuado que permita realizar ningún tipo de afirmación.

## Conclusiones

Los estudios disponibles en la bibliografía carecen de rigor metodológico para concluir ningún tipo de beneficio médico en el tratamiento de la enfermedad COVID19 grave. Esta falta de rigor impide igualmente conocer los posibles efectos secundarios de este tratamiento en este escenario clínico. Por tanto, la imposibilidad de identificar el posible beneficio en combinación con la ausencia de información científica fiable y rigurosa sobre los posibles efectos secundarios hacen imposible establecer la ventana terapéutica del tratamiento propuesto. En consecuencia, no debe ser utilizado en humanos fuera de ensayos clínicos adecuadamente diseñados.

## Referencias

1. Ministerio de Sanidad. Actualización nº 442. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). Ministerio de Sanidad; 2021.
2. Fernández-Cuadros ME, Florín MJA, Rabasa SÁ, Lora DP, Moro OSP. Ozone and COVID-19: Physiological bases and their therapeutic possibilities according to the evolutionary stage in SARS-CoV-2 infection. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2021;28:27-36.
3. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated Approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(6).
4. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020;30(3):269-71.
5. Hernández A, Papadakos PJ, Torres A, González DA, Vives M, Ferrando C, et al. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. *Rev Esp Anestesiología Reanim (Engl Ed)*. 2020;67(5):245-52.
6. Manjunath SN, Sakar M, Katapadi M, Geetha Balakrishna R. Recent case studies on the use of ozone to combat coronavirus: Problems and perspectives. *Environ Technol Innov*. 2021;21:101313.
7. Administration; UFaD. Code of Federal Regulations. 21CFR801.415. Sec. 801.415 Maximum acceptable level of ozone. FDA; 2020.
8. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
9. OSTEBA. Plataforma Web 3.0 para Fichas de Lectura Crítica [Available from: [http://www.lecturacritica.com/web/mis\\_fichas/](http://www.lecturacritica.com/web/mis_fichas/)].
10. Araimo F, Imperiale C, Tordiglione P, Ceccarelli G, Borrazzo C, Alessandri F, et al. Ozone as adjuvant support in the treatment of COVID-19: A preliminary report of probiozovid trial. *J Med Virol*. 2021;93(4):2210-20.
11. Çolak Ş, Genç Yavuz B, Yavuz M, Özçelik B, Öner M, Özgültekin A, et al. Effectiveness of ozone therapy in addition to conventional treatment on mortality in patients with COVID-19. *Int J Clin Pract*. 2021;75(8):e14321.
12. Fernández-Cuadros ME, Albaladejo-Florín MJ, Álava-Rabasa S, Gallego-Galiana J, Pérez-Cruz GF, Usandizaga-Elio I, et al. Compassionate Use of Rectal Ozone (O<sub>3</sub>) in Severe COVID-19 Pneumonia: a Case-Control Study. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2021;3(5):1185-99.
13. Hernández A, Viñals M, Pablos A, Vilás F, Papadakos PJ, Wijeyesundera DN, et al. Ozone therapy for patients with COVID-19 pneumonia: Preliminary report of a prospective case-control study. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107261.
14. Sozio E, De Monte A, Sermann G, Bassi F, Sacchet D, Sbrana F, et al. CORonavirus-19 mild to moderate pneumonia Management with blood Ozonization in patients with Respiratory failure (CORMOR) multicentric prospective randomized clinical trial. *International Immunopharmacology*. 2021;98.
15. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, Chirumbolo S, Depfenhart M, Bertossi D, et al. Oxygen-ozone (O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>) immunocellular therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *Int Immunopharmacol*. 2020;88:106879.
16. 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.
17. 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.

18. 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 Comprehensive Clinical Medicine*. 2021;3(6):1424-7.
19. 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;21:e925849.
20. 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.
21. Zheng Z, Dong M, Hu K. A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(11):2348-50.
22. Chirumbolo S, Franzini M, Simonetti V, Valdenassi L, Ricevuti G, Bertossi D, et al. Oxygen-ozone autohemotherapy against COVID-19 needs to fit highly experienced, customized, and standardized protocols to succeed. *J Med Virol*. 2021;93(5):2580-2.
23. Izadi M, Cegolon L, Javanbakht M, Sarafzadeh A, Abolghasemi H, Alishiri G, et al. Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review. *Int Immunopharmacol*. 2021;92:107307.
24. Radvar S, Karkon-Shayan S, Motamed-Sanaye A, Majidi M, Hajebrahimi S, Taleschian-Tabrizi N, et al. Using Ozone Therapy as an Option for Treatment of COVID-19 Patients: A Scoping Review. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1327:151-60.
25. Ranaldi GT, Villani ER, Franza L. Rationale for ozone-therapy as an adjuvant therapy in COVID-19: a narrative review. *Med Gas Res*. 2020;10(3):134-8.
26. Gavazza A, Marchegiani A, Rossi G, Franzini M, Spaterna A, Mangiaterra S, et al. Ozone Therapy as a Possible Option in COVID-19 Management. *Front Public Health*. 2020;8:417.