

COVID-19 i ozonoteràpia

Resposta ràpida

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat de dret públic adscrita al Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya que actua al servei de les polítiques públiques. L'AQuAS té la missió de generar coneixement rellevant mitjançant l'avaluació i l'anàlisi de dades per a la presa de decisions amb la finalitat de contribuir a la millora de la salut de la ciutadania i la sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) i és Unitat Associada a INGENIO (CSIC-UPV). L'any 2019 AQuAS ha estat reconeguda amb la medalla Josep Trueta al mèrit sanitari per part del Govern de la Generalitat de Catalunya.

Autoria: **Rosa Maria Vivanco-Hidalgo (AQuAS)**
Revisió interna: **Montse Moharra Francès (AQuAS)**

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: **Vivanco-Hidalgo RM. COVID-19 i ozonoteràpia. Resposta ràpida. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.**

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.
Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | <http://aquas.gencat.cat>

© 2021, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Primera edició: **Barcelona, setembre 2021**
Correcció i maquetació: **Àrea de comunicació**

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional.



La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

COVID-19 i ozonoteràpia

Resposta ràpida

Introducció

A finals del 2019, es va identificar un nou coronavirus (SARS-Cov-2) com la causa d'un cúmul de casos de pneumònia a Wuhan (Hubei, Xina). Es va estendre ràpidament, provocant una epidèmia a tota la Xina, seguida d'un nombre creixent de casos en altres països del món. El febrer de 2020, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va designar la malaltia COVID-19, que significa malaltia del coronavirus 2019 (1). El març del 2020, l'OMS va declarar la pandèmia per COVID-19 i a data de 15 de setembre s'han declarat més de 225 milions de casos i més de 4,5 milions de morts a tot el món (2).

A Catalunya, la malaltia ha afectat 976.034 persones i ha provocat 23.765 morts a data de 13 de setembre de 2021.

L'espectre de simptomatologia de la malaltia varia des dels casos asimptomàtics fins a casos greus que poden portar a la mort de l'individu infectat. Els símptomes descrits relacionats amb la infecció aguda van des dels més freqüents com la febre, tos, els dolors musculars (miàlgies), el mal de cap, la falta d'aire (o dispnea), la falta d'olfacte (anòsmia) i gust (agèusia), la diarrea, nàusees i vòmits, mal de gola (odinofàgia), dolor abdominal o rinorrea. La malaltia pot evolucionar cap a la pneumònia amb insuficiència respiratòria greu, afectacions cardíques (arrítmies, dany miocàrdic, xoc cardiogènic, insuficiència cardíaca, tromboembolismes (tant trombosis venoses profundes com tromboembolismes pulmonars, ictus, isquèmia d'extremitats), encefalopatia i altres complicacions inflamatòries (1).

L'aproximació terapèutica per a COVID-19 basada en evidència s'està generant ràpidament i han sorgit alguns tractaments de provat benefici. A data d'avui, encara hi ha nombrosos assaigs clínics de molts medicaments en curs per informar més sobre la pràctica clínica. Per aquest motiu, l'OMS ha desenvolupat una guia de pràctica clínica que incorpora evidència viva sobre els tractaments per a la COVID-19 (3).

Descripció de la intervenció

L'ozó és un oxigen triatòmic (O₃) que actua com a agent oxidant i inactiva els bacteris, els fongs i els virus com a desinfectant i com a enfocament terapèutic. Tot i que l'ozó té efectes perillosos,

alguns investigadors consideren que pot arribar a tenir efectes terapèutics (4). L'ozó utilitzat en medicina és produït per un generador mèdic que obté l'ozó a partir d'oxigen pur passant-ho a través d'un gradient d'alta tensió. Els aparells generadors d'ozó es connecten al sistema de gasos d'un hospital o directament al pacient. D'aquesta manera, es genera una barreja gasosa composta per oxigen (no menys del 95%) i ozó (no més del 5%) que s'administra al pacient (per diferents vies, excepte per via inhalada).

El mecanisme d'acció no es coneix. S'han proposat diversos mecanismes d'acció per explicar l'eficàcia de l'ozonoteràpia, inclosa l'acció analgèsica, antiinflamatòria i oxidativa dels proteoglicans (5).

Aquests generadors són productes sanitaris i, en conseqüència, han d'anar proveïts de marcatge CE i complir amb el reglament vigent (6).

Les vies d'administració descrites segons l'Associació Espanyola de Professionals Mèdics en Ozonoteràpia (AEPMO) (7) inclouen les vies sistèmiques com l'auto hemoteràpia major (AHTM), l'auto hemoteràpia menor (AHTm), la insuflació rectal i la insuflació vaginal; mentre que les vies locals inclouen les injeccions intradèrmiques, intramusculars, intraarticulars, periarticulars o intradiscals. En el cas de les d'auto hemoteràpies, el procediment consisteix a extreure sang del pacient en diferents volums que comprenen de 100 a 250 ml (AHTM) i 10 ml (AHTm), barrejar-lo amb ozó mèdic (oxigen-ozó) i reintroduir-ho al pacient, ja sigui per via endovenosa (AHTM) o intramuscular (AHTm). Segons aquesta associació, s'ha de tenir cura a l'hora d'administrar a pacients en algunes situacions anormals (descompensació), en pacients amb hipertiroïdisme i trombocitopènia, inestabilitat cardiovascular severa, (bloqueig, Síndrome de Wolff-Parkinson-White), en status convulsius i en quadres hemorràgics (8).

Atesa la necessitat de disposar de tractaments que fossin efectius davant la COVID-19 i amb els mecanismes d'acció pels quals es proposa que actua l'ozó, diversos estudis s'han posat en marxa amb l'objectiu d'analitzar l'eficàcia/efectivitat d'aquesta intervenció en el tractament de la malaltia.

Per tal de donar suport a la presa de decisions per part del Departament de Salut i CatSalut, es realitza el present informe amb l'objectiu de revisar l'evidència científica al respecte.

Objectiu

Descriure l'evidència disponible sobre l'ozonoteràpia per al tractament per la infecció aguda SARS-Cov-2/COVID-19.

Metodologia

Per al desenvolupament d'aquest informe ràpid que té per objectiu descriure l'evidència disponible sobre l'ozonoteràpia per al tractament per la infecció aguda SARS-Cov-2/COVID-19 s'ha fet una revisió panoràmica, on es descriuen els resultats dels estudis, prioritant les revisions sistemàtiques més actuals i els informes d'avaluació de tecnologies sanitàries (en considerar-los com aquells dissenys i tipus de documents de més alta qualitat metodològica) i només tenint en compte aquells articles que estiguin revisats per parells i publicats.

No s'han tingut en compte els estudis que fessin referència a l'ús de l'ozó per desinfectar espais/dispositius.

La font d'informació utilitzada en aquest cas ha estat Epistemonikos.

Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>) és una base de dades completa de revisions sistemàtiques i altres tipus d'evidència, mantinguda mitjançant la selecció de múltiples fonts d'informació per identificar revisions sistemàtiques i els seus estudis primaris inclosos. Epistemonikos inclou la Cochrane Base de dades de revisions sistemàtiques, Pubmed / Medline, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, LILACS, DARE, base de dades HTA, base de dades Campbell, base de dades JBI de revisions sistemàtiques i informes d'implementació, biblioteca de proves de Centre EPPI (9). Per a aquells estudis primaris on la publicació ha estat del protocol d'estudi, s'ha fet una cerca dels registres per conèixer l'estat de l'estudi.

També s'han cercat informes d'avaluació de tecnologies sanitàries a la base de dades de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA, <https://www.inahta.org/hta-database/>)

La cerca executada per a aquest informe ha tingut en compte els conceptes *covid-19 AND ozone OR ozonotherapy* i s'ha executat amb data de 16 de setembre de 2021.

També s'ha fet una cerca manual al repositori facilitat per l'OMS, el Centre europeu de control de malalties (l'ECDC) i el centre nord-americà (CDC) per al maneig de la COVID-19 amb l'objectiu de descriure si l'ús de l'ozonoteràpia es troba entre l'arsenal terapèutic basat en l'evidència recomanat per al tractament de la COVID-19 en fase aguda.

També s'ha fet una cerca manual al web de l'Agència espanyola del medicament i productes sanitaris (AMEPS) amb l'objectiu de disposar d'informació d'aprovació i indicacions de l'ozonoteràpia en la infecció aguda per la COVID-19.

Atesa la necessitat de resposta ràpida i amb l'objectiu de proveir la informació sobre l'evidència

publicada i descriure els buits d'evidència, s'ha fet una lectura crítica a text complet dels articles i es presenten els resultats en forma de síntesi narrativa.

Resultats

De l'execució de la cerca s'han obtingut un total de 412 articles (classificats com a 9 síntesis àmplies, 19 revisions sistemàtiques i 384 estudis primaris), dels quals s'han seleccionat 4 síntesis àmplies i 1 revisió sistemàtica (RS) i 34 estudis primaris, d'acord amb l'objectiu i l'abast de l'informe.

La descripció de les síntesis àmplies i RS la podeu trobar a la Taula 1.

La descripció dels estudis primaris la podeu trobar a la Taula 2.

No s'ha trobat cap informe d'avaluació de tecnologies sanitàries a la base de dades d'INAHTA.

De la cerca manual als repositoris:

- L'OMS disposa d'una guia clínica basada en evidència viva (3) en la qual no s'inclou l'ozonoteràpia com a tractament per a la COVID-19;
- L'ECDC disposa d'un repositori on es revisa l'evidència del tractament per a la COVID-19 i no inclou l'ozonoteràpia (10);
- La CDC disposa de guies de pràctica clínica basades en l'evidència per al tractament de la COVID-19 (11) i no inclou l'ozonoteràpia
- No s'ha trobat informació sobre l'aprovació de l'ozonoteràpia per al tractament de la COVID-19 al web de l'AEMPS (12)

Discussió

Els estudis publicats mostren una baixa qualitat de l'evidència i la majoria de les revisions es basen en hipòtesis no contrastades. Es destaca un important número de protocols d'assajos clínics sense resultats publicats a la literatura i es desconeix la seva situació en el moment d'aquest informe.

En els estudis publicats, la intervenció amb ozonoteràpia és heterogènia (diferents vies d'administració, diferències en els cicles i les dosis i la durada del tractament), sent el comparador (tractament estàndard segons els protocols) també heterogeni, amb dificultat per interpretar els resultats sobre efectivitat descrits en els assajos clínics publicats.

Cap de les guies dels organismes internacionals de referència considera l'ozonoteràpia com un tractament per a la COVID-19.

Conclusions

Actualment no hi ha evidència suficient ni de qualitat sobre la seguretat i l'efectivitat de l'ozonoteràpia per al tractament de la COVID-19 i els organismes internacionals de referència no la incorporen en les seves guies de tractament en l'actualitat.

Títol, primer autor, any i referència	Disseny estudi	Característiques de la mostra	Intervenció	Comparador	Resultats	Limitacions
Ozonoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19; Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI, Perú) actualitzat a 1 de juny de 2020 (8)	Síntesi àmplia	Només recull estudis en animals i sèries de casos. Es detallen els assajos clínics en marxa	Ozonoteràpia	Cap	L'evidència detectada va ser de baixa qualitat (basada en sèrie de casos) i no era possible sostenir una recomanació a favor de l'ozonoteràpia	En espera dels assajos clínics que estaven en marxa
Implications for the use of ozone (O3) in the adjuvant treatment of COVID-19; Campos D, actualitzat a 7 d'agost de 2020 (13)	Revisió narrativa	Recull d'articles sobre l'impacte de l'ús de l'ozonoteràpia i el seu possible ús en la COVID-19	Ozonoteràpia	Cap	Es descriuen els possibles efectes de l'ozó en estudis in vitro i per altres malalties. S'hipotetitza sobre el seu ús per tractar la COVID-19, sense cap evidència ferma.	Biaixos de publicacions i no inclusió d'assajos clínics
Ozone therapy in COVID-19: a narrative review; Cattel F, actualitzat al juliol de 2020 (14)	Revisió narrativa	Recull d'articles sobre l'impacte de l'ús de l'ozonoteràpia i el seu possible ús en la COVID-19	Ozonoteràpia	Cap	Es descriuen els possibles efectes de l'ozó en estudis in vitro i per a altres malalties. S'hipotetitza sobre el seu ús per tractar la COVID-19, sense cap evidència ferma.	Biaixos de publicacions i no inclusió d'assajos clínics
Using Ozone Therapy as an Option for Treatment of COVID-19 Patients: A Scoping Review; Radvar	Revisió panoràmica/Revisió sistemàtica	Recull d'articles sobre l'impacte de l'ús de l'ozonoteràpia i el seu possible ús en la COVID-	Ozonoteràpia	Cap	No hi ha evidència suficient per confirmar que l'ozonoteràpia és un tractament d'elecció per a la COVID-19	En espera dels assajos clínics que estaven en marxa

Títol, primer autor, any i referència	Disseny estudi	Característiques de la mostra	Intervenció	Comparador	Resultats	Limitacions
S, actualitzat a abril de 2020 (15)		19. Es detallen els assajos clínics en marxa				
Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review; Izadi M (publicat el març de 2021, no es detalla data cerca) (16)	Revisió panoràmica	Recull d'articles sobre l'impacte de l'ús de l'ozonoteràpia i el seu possible ús en la COVID-19.	Ozonoteràpia	Cap	Recomanen l'ús de l'ozonoteràpia sense aportar evidència que demostrï la seva eficàcia i efectivitat	Baixos de publicacions i no inclusió d'assajos clínics. Conclusions basades en hipòtesis no contrastades

Taula 1. Descripció de les síntesis àmplies i Revisió Sistemàtica

Taula 2. Descripció dels estudis primaris

Títol, primer autor, any i referència	Disseny estudi	Característiques de la mostra	Intervenció	Comparador	Resultats	Limitacions
Study of intra-venous ozonated auto-hemotherapy on severe cases of COVID-19: A randomized clinical trial, Behnam Sheibani (Iran), actualitzat a l'agost de 2020 (17)	Assaig clínic aleatoritzat no cec (protocol)	Casos greus amb COVID-19 de 18 a 75 anys ingressats a un hospital d'Iran (n=80)	Ozonoteràpia AHTM + tractament estàndard	Tractament estàndard	Es mesurarà l'estada hospitalària (primari), necessitat UCI, durada estada a UCI, mortalitat, necessitat de ventilació mecànica (secundaris). Segons el web de Iranian Registry of Clinical Trials https://www.ircct.ir/trial/48978 el reclutament de pacients ha finalitzat	No es disposa de resultats
Prevalence of positive evolutive PCR in patients with COVID 19 treated with rectal ozone therapy: observational study prospective cohort, Zamora Z (Cuba), agost de 2020 (18)	Observacional sense comparador (protocol)	Pacients amb COVID-19 hospitalitzats d'entre 19 i 80 anys, ambdós sexes, persistents positius a SARS-CoV 2 (n=200)	Ozonoteràpia rectal cada 12 hores durant 10 dies (150 ml de gas AMB 40 µg / ml de concentració d'ozono (8 mg d'ozono))	Cap	PCR basal i als 10 dies, símptomes. Segons el Registre Públic Cubà d'assajos clínics (https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000341-En), el reclutament ha finalitzat	No es disposa de resultats

Títol, primer autor, any i referència	Disseny estudi	Característiques de la mostra	Intervenció	Comparador	Resultats	Limitacions
A randomized controlled trial for the efficacy of ozonated autohemotherapy in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19), Xiangdong X (Xina), febrer de 2020 (19)	Assaig clínic aleatoritzat (protocol)	Pacients hospitalitzats amb PCR positiva per a SARS-CoV-2 i afectació pulmonar	Ozonoteràpia AHTM	Tractament estàndard	Taxa de recuperació Segons el Chinese Clinical Trial Registry https://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49737 , el reclutament ha finalitzat	No es disposa de resultats
Study of the use of ozone therapy adjunct to the treatment of Covid-19 infections, Gadelha M (Brasil), maig de 2020 (20)	Assaig clínic aleatoritzat (protocol)	Pacients amb PCR positiva i símptomes respiratoris (n=150)	Ozonoteràpia rectal a 240mcg durant 10 dies + tractament estàndard	Tractament estàndard	Temps en assolir la independència ventilatòria i millora clínica Segons el registre Brasileiro de Ensaio Clínicos https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5v3k5d/ la finalització del reclutament va ser al maig del 2021	No es disposa de resultats
Clinical study for ozonated autohemotherapy in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19), Yu H (Xina), febrer de 2020 (21) Resultats publicats a: Recovery of Four COVID-19 Patients via Ozonated Autohemotherapy (22)	Assaig clínic no aleatoritzat (protocol) Sèrie de casos	Pacients entre 18 i 80 anys, ambdós sexes, amb PCR positiva per a SARS-CoV-2 independentment de la simptomatologia (n=60)	Ozonoteràpia AHTM + tractament estàndard	Tractament estàndard	Alteracions radiològiques a la TAC tòrax i recompte de glòbuls blancs, taxa de recuperació. Segons el Chinese Clinical trial Registry https://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49947 l'agost de 2020 es va acabar el reclutament. Els resultats es van publicar en forma de sèrie de casos descrivint el curs clínic de 4 pacients que van rebre ozonoteràpia AHTM i el tractament estàndard, amb diferent grau d'afectació clínica i que van ser donats d'alta.	Limitacions greus en les quals hi ha una desviació del protocol publicat respecte als resultats finalment publicats, on no es descriu el resultat de l'assaig sinó la selecció dels resultats de 4 pacients que van rebre la intervenció
Evaluating the effectiveness of intravenous ozonized saline in treatment of	Assaig clínic aleatoritzat doble cec (protocol)	Pacients entre 18 i 70 anys d'ambdós sexes Casos greus	SF ozonitzat intravenós + tractament estàndard	Tractament estàndard	Durada de l'hospitalització	No es disposa de resultats

Títol, primer autor, any i referència	Disseny estudi	Característiques de la mostra	Intervenció	Comparador	Resultats	Limitacions
severe COVID-19 disease: A randomized Control trial, Dareini N (Iran), agost de 2020 (23)		hospitalitzats amb COVID-19 N=60			Segons el web del Iranian Registry of Clinical Trials https://www.irct.ir/trial/50031 , el reclutament va finalitzar l'octubre del 2020	
Comparison of the effectiveness of Ozone therapy with conventional therapy in improving patient outcomes in Covid-19 patients, Sarrafzaedh A (Iran), abril de 2020 (24)	Assaig clínic pragmàtic	Pacients hospitalitzats amb el diagnòstic de COVID-19 N=80	Ozonoteràpia AHTM 1-2 cops al dia 4-7 dies, en funció de la gravetat del pacient + tractament estàndard	Tractament estàndard	Dispnea, saturació d'oxigen, PCR No s'ha trobat pla d'anàlisi ni situació actual de l'estudi al web del Iranian Registry of Clinical Trial https://www.irct.ir/trial/47149	No es disposa de resultats
Blood Ozonization in patients with SARS-CoV-2 respiratory failure (CORMOR)(25) Resultats publicats a: Blood ozonization in patients with mild to moderate COVID-19 pneumonia: a single centre experience. Tascini C (Itàlia), octubre de 2020 (26) Resultats publicats a: CORonavirus-19 mild to moderate pneumonia	Assaig clínic aleatoritzat (protocol) Estudi observacional	Pacients de >18 anys amb diagnòstic de COVID-19 N=90 Pacients de >18 anys amb diagnòstic de COVID-19 amb insuficiència respiratòria lleu a moderada N=60	Ozonoteràpia AHTM durant 3 dies + tractament estàndard	Tractament estàndard	Fenotip clínic a l'alta (SIMEU classificació I-V, sent I lleu i V molt greu) Temps fins a la millora respiratòria Al final de l'estudi, els pacients del grup de la intervenció van presentar una millora del fenotip en un percentatge més elevat que els del grup anomenat control (53% vs. 33%): però en valors absoluts, en el grup intervenció hi havia 7 pacients classe IV que van passar 2 a classe V, 1 a classe IV i 4 a classe II: 12 classe III que van passar a classe II i 11 de classe II que van quedar igual; i en el grup control, no hi havia ningú classe IV, dels 16 classe III, 2 van passar a classe V, 3 a classe IV, 1 a III i 10 a II i 14 de classe II no van canviar de fenotip No es van descriure efectes secundaris No es van trobar diferències entre ambdós grups quant a mortalitat o necessitat d'intubació. Els pacients del	A la publicació final no es descriu bé el procés de selecció i seguiment dels pacients del grup de la intervenció i el grup control (es descriu que l'estudi és retrospectiu i que l'elecció del tractament era decisió del clínic a urgències). La intervenció no està ben definida (en quin moment s'inicia, durant quant temps van rebre el tractament). Mostra petita Els grups no estaven ben aparellats, hi havia una diferència en el tractament

Títol, primer autor, any i referència	Disseny estudi	Característiques de la mostra	Intervenció	Comparador	Resultats	Limitacions
Management with blood Ozonization in patients with Respiratory failure (CORMOR) multicentric prospective randomized clinical trial, Sozio E (Itàlia), (27)	Assaig clínic aleatoritzat	Pacients amb COVID-19 lleu-moderat N=92			grup d'intervenció semblava que presentaven una millora en el dia 7 de l'aleatorització en major percentatge que el grup control	estàndard (més corticoides al grup control)
Safety and efficacy of ozone therapy in mild to moderate COVID-19 patients: A phase 1/11 randomized control trial (SEOT study). Shah M (India) (28)	Assaig clínic aleatoritzat	Pacients entre 30 i 60 anys d'ambdós sexes amb PCR positiva per a SARS-CoV-2 amb símptomes lleus a greus N=60	Ozonoteràpia AHTM+ ozonoteràpia rectal + tractament estàndard durant 10 dies	Tractament estàndard	Desenllaços primaris: Canvis en l'oxigenació de la sang, canvis a la sang de reactants de fase aguda (LDH, ferritina i PCR), canvis en l'escala de gravetat de la malaltia (NEWS), número de dies fins a la negativització de la PCR. Desenllaços secundaris: canvis clínics, ingrés a UCI, durada estada hospitalària També es tenen en compte els efectes adversos Al final del seguiment (dia 10), el 100% dels pacients del grup d'intervenció tenien PCR negativa i estaven lliures de tos i de dispnea mentre que el 70%, el 75% i el 91% ho van ser en el grup control. Els canvis en els reactants de fase aguda va ser similar en ambdós grups. Cap dels pacients del grup intervenció va anar a la UCI i del grup control van anar 2. No es van descriure morts al grup intervenció i en el grup control es van descriure 2 per progressió del COVID-19. Els canvis en l'oxigenació i en l'escala NEWS va ser similar en ambdós grups.	No es descriu el cec en l'estudi. No es descriu el seguiment ni el moment de l'anàlisi
Oxygen-ozone (O2-O3) immunocellular therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. Franzini M (Itàlia) (29)	Sèrie de casos	Pacients homes de >60 anys hospitalitzats per COVID-19 greu amb pneumònia i ingressats a UCI N= 50	Ozonoteràpia AHTM diari durant 5 dies + tractament estàndard	Cap	La recuperació de la funció pulmonar es va fer 13,5 dies de mitjana. Es va detectar una millora dels reactants de fase aguda i de l'oxigenació després de la intervenció	Mostra de casos heterogènia, sense comparador, no es pot atribuir l'efecte a la intervenció

Títol, primer autor, any i referència	Disseny estudi	Característiques de la mostra	Intervenció	Comparador	Resultats	Limitacions
<p>Ozone Auto-hemotherapy for COVID-19 Pneumonia. Vives M (Catalunya), maig 2020 (30)</p> <p>Protocol registrat també com a:</p> <p>Study on ozonated blood in COVID-19 severe pneumònia</p> <p>(31)</p>	Assaig clínic aleatoritzat (protocol)	Pacients de 18-90 amb COVID-19 i saturació O2 <94%	Ozonoteràpia AHTM diari cada 12h durant 5 dies + tractament estàndard	Tractament estàndard	<p>Millora clínica als 14 dies del reclutament segons escala de l'OMS.</p> <p>Com a desenllaços secundaris: mort, millora als 28 dies de reclutament</p> <p>Segons el protocol registrat a ClinicalTrials https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04370223 ha finalitzat el reclutament</p>	No es disposa de resultats
<p>Complementary application of the ozonized saline solution in mild and severe patients with pneumonia COVID-19: A non-randomized pilot study. Schawartz A (Espanya), abril de 2020 (32)</p>	Estudi Observacional cas-control	<p>Pacients 18-98 d'ambdós sexes amb sospita de COVID-19</p> <p>N=25</p>	SF ozonitzat intravenós + tractament estàndard durant 14 dies	Tractament estàndard (controls d'altres centres)	<p>Efectes adversos inclòs mort al 7è i 14è dia</p> <p>Temps a l'alta i millora clínica</p> <p>No es van detectar efectes adversos greus</p> <p>La mitjana d'estada hospitalària va ser de 14 dies. 1 pacient va requerir ingrés a UCI</p>	Mida de la mostra, el grup control no és adequat, el que suposa una gran limitació per extreure conclusions sobre l'eficàcia/efectivitat de la intervenció
<p>Clinical Improvement and COVID-19 Pneumonia Vives M, (Espanya), març de 2020</p> <p>Resultats publicats a:</p> <p>Ozone therapy for patients with COVID-19 pneumonia: preliminary</p>	<p>Estudi Observacional cas-control</p> <p>Estudi Observacional cas-control</p>	<p>Pacients hospitalitzats amb COVID-19 greu amb saturació <94%</p> <p>N=18</p>	<p>Ozonoteràpia AHTM cada 12h durant 5 dies + tractament estàndard</p> <p>Ozonoteràpia AHTM cada 12h durant 5</p>	Tractament estàndard	Temps fins a la recuperació	

Títol, primer autor, any i referència	Disseny estudi	Característiques de la mostra	Intervenció	Comparador	Resultats	Limitacions
report of a prospective case-control study Hernandez A (Espanya) març 2020 (33)		Pacients hospitalitzats amb COVID-19 greu amb saturació <94% N=18	dies + tractament estàndard	Tractament estàndard	Els pacients que havien rebut la intervenció presentaven temps més curts de recuperació que els controls (12 dies vs. 23 dies, respectivament)	Mostra petita de casos (9 i 9) No s'ha fet una comparació directa
A pilot study for treatment of COVID-19 patients in moderate stage using intravenous administration of ozonized saline as an adjuvant treatment. Sharma A (India) (34) 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. Sharma A (India), juliol de 2020 (35)	Assaig clínic d'un sol braç (protocol) http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=45728 Malgrat que es defineix com un assaig clínic, és una intervenció en un sol braç sense grup comparador	Pacients hospitalitzats amb pneumònia lleu per COVID-19 entre 18 i 65 anys n=10	SF ozonitzat intravenós + tractament estàndard durant 8 dies	Cap	Temps fins a la recuperació, temps de resolució dels símptomes. Els pacients van trigar una mitjana de 9,7 dies en ser donats d'alta, 5 dies en recuperar els símptomes com tos o dispnea i cap va empitjorar	No hi ha grup comparador i no es poden atribuir els resultats a la intervenció
Rectal Ozone in the COVID-19 treatment, Suarez R (Cuba) juny de 2020 (36)	Assaig clínic (protocol)	Pacients amb PCR positiva per SARS-CoV-2 i símptomes lleus-moderats	Ozonoteràpia rectal cada 12h durant 10 dies + tractament estàndard	Tractament estàndard	PCR als dies 6 i 11, símptomes, progressió clínica Segons el Registre Públic Cubà d'assajos clínics https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000320-En es desconeix la situació de reclutament	No es disposa de resultats

Títol, primer autor, any i referència	Disseny estudi	Característiques de la mostra	Intervenció	Comparador	Resultats	Limitacions
<p>Indirect Endovenous Systemic Ozone for New Coronavirus Disease (COVID19) in Non-intubated Patients</p> <p>Hidalgo J (Espanya) juliol de 2020 (37)</p>	Assaig clínic aleatoritzat (protocol)	Pacients >18 anys amb COVID-19 lleu	Ozonoteràpia AHTM + tractament estàndard	Tractament estàndard	<p>Evolució clínica (escala de l'OMS)</p> <p>Segons el web ClinicalTrials on està registrat l'estudi https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359303 el reclutament no hauria començat</p>	No es disposa de resultats
<p>Compassionate Use of Rectal Ozone (O3) in Severe COVID-19 Pneumonia: a Case-Control Study.</p> <p>Fernández-Cuadros M (Espanya), agost de 2020 (38)</p> <p>(prèviament els autors havien publicat els 4 primers casos d'aquest estudi en un altre article:</p> <p>Effect of Rectal Ozone (O3) in Severe COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results (39)</p>	Estudi observacional cas-control	<p>Pacients amb COVID moderat-greu</p> <p>N=28</p>	Ozonoteràpia rectal diària durant 5-10 dies en funció de la gravetat del pacient + tractament estàndard	Tractament estàndard	<p>Milloria clínica i/o analítica</p>	<p>L'anàlisi no es fa entre els dos grups (intervenció i control) sinó abans i després de la intervenció i el tractament estàndard, pel que no hi ha una comparació directa i s'infereixen els resultats, que són estadísticament no significatius i no clínicament rellevants, pel que no es pot atribuir l'efecte a la intervenció.</p> <p>intervenció són deguts a la intervenció.</p>
<p>Observance of adverse reactions and analysis of biosafety compliance in the rectal application of ozone therapy in COVID-19 Cuban patients with acute infection or</p>	Estudi observacional	<p>Pacients hospitalitzats per COVID-19</p> <p>N=36</p>	Ozonoteràpia rectal + tractament estàndard	Cap	<p>Variables relacionades amb la seguretat de la intervenció</p> <p>No es van detectar efectes adversos</p>	Estudi anidat de dos assajos clínics dels quals no es tenen resultats

Títol, primer autor, any i referència	Disseny estudi	Característiques de la mostra	Intervenció	Comparador	Resultats	Limitacions
convalescent. Del Valle L (Cuba) (40)						
<p>Oxygen-Ozone as Adjuvant Treatment in Early Control of COVID-19 Progression and Modulation of the Gut Microbial Flora, Poscia R (Itàlia) març de 2020 (41)</p> <p>Resultats a:</p> <p>Ozone as Adjuvant Support in the Treatment of COVID-19: A Preliminary Report of Probiozoid Trial. (42)</p>	Assaig clínic (protocol)	<p>Pacients >18 anys hospitalitzats per COVID-19 lleu-moderat</p> <p>N=152</p> <p>N=28</p>	Ozonoteràpia AHTM + probiòtic+ tractament estàndard	Tractament estàndard	<p>Número de pacients que requereixen intubació orotraqueal</p> <p>Segons el web on s'ha registrat l'estudi, el reclutament segueix en marxa però no s'ha actualitzat des de l'abril 2020</p> <p>No es van detectar diferències significatives entre ambdós grups</p> <p>No es van detectar efectes adversos greus</p>	L'estudi no ha arribat a la mostra total plantejada i s'han presentat resultats preliminars que no mostren diferències
Ozone therapy in patients with the new coronavirus infection covid-19, Hammad EV (Rússia) (43)	Assaig clínic	<p>Pacients amb infecció per SARS-CoV-2</p> <p>N=37</p>	SF ozonitzat intravenós + tractament estàndard	Tractament estàndard	L'article descriu millora en els resultats de laboratori, proves radiològiques i clíniques	Article en rus, a l' <i>abstract</i> no es detalla la intervenció ni els resultats
Old Treatment for a New Disease: Can Rectal Ozone Insufflation Be Used for COVID-19 Management? A Case Report. Hendawy HA (Egipte), (44)	Cas clínic	Dona de 60 anys amb COVID-19 moderat i home de 40 anys amb COVID-19 greu	2 sessions d'ozonoteràpia rectal + tractament estàndard	Cap	L'article descriu milloria clínica i alta hospitalària després de l'administració del tractament	Descripció de casos que no permet fer una inferència causal

Títol, primer autor, any i referència	Disseny estudi	Característiques de la mostra	Intervenció	Comparador	Resultats	Limitacions
A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19. Zhen Z (Xina) (45)	Cas clínic	Dos casos amb COVID-19 greu, un home de 53 anys i un altre de 66	Ozonoteràpia AHTM + tractament estàndard	Cap	L'article descriu milloria clínica i alta hospitalària després de l'administració del tractament	Descripció de casos que no permet fer una inferència causal
Effectiveness of ozone therapy in addition to conventional treatment on mortality in patients with COVID-19. Colak S (Turquia) (46)	Assaig clínic no aleatoritzat	Pacients hospitalitzats amb COVID-19 lleu-greu N=55	Ozonoteràpia AHTM diària durant 7 dies + tractament estàndard	Tractament estàndard	Temps a l'alta i mort El grup d'intervenció presentava menys mortalitat que el grup control	Grups no comparables
Ozone Therapy in the Prevention of COVID-19 Infection (Turquia) maig de 2020 (47)	Estudi observacional	Pacients sense simptomatologia COVID-19 N=71	Tractament preventiu amb ozonoteràpia AHTM durant 10 dies en els 6 mesos previs al reclutament i des de la declaració del primer cas a Turquia	Cap	Infecció per COVID-19 a través d'una enquesta telefònica Segons el web Clinical Trials, el reclutament ha finalitzat https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04400006	Disseny i objectiu no ben definits No es disposa de resultats
Case Report: Recovery of One ICU-Acquired COVID-19 Patient Via Ozonated Autohemotherapy, Wu J (Xina) (48)	Cas clínic	Pacient amb COVID-19 greu	Ozonoteràpia AHTM diària durant 5 dies + tractament estàndard	Cap	L'article descriu milloria clínica i alta hospitalària després de l'administració del tractament	Descripció d'un cas que no permet fer una inferència causal
Intravenous ozonized saline therapy as prophylaxis for healthcare workers (HCWs) in a dedicated COVID-19 hospital in	Estudi observacional	Professionals sanitaris N= 235	SF ozonitzat intravenós diari durant 4 dies cada mes+ tractament profilàctic estàndard	Tractament profilàctic estàndard	El percentatge d'infectats va ser menor en el grup d'intervenció respecte al control (4.06 vs. 14%)	No es descriu l'assignació dels grups, no es pot inferir causalitat

Títol, primer autor, any i referència	Disseny estudi	Característiques de la mostra	Intervenció	Comparador	Resultats	Limitacions
Índia - A retrospective study. Sharma A (Índia) (49)						

Bibliografia

1. COVID-19: Clinical features - UpToDate [consultat 15 Sep 2021]. Disponible a: <https://www.uptodate.com>
2. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Dashboard [consultat 15 Sep 2021]. Disponible a: <https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5beeeee1b9125cd>
3. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Geneva (Switzerland): World Health Organization. [consultat 16 Sep 2021]. Disponible a: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.2>
4. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. J Nat Sci Biol Med. 2011;2(1):66.
5. Trujillo S, Almazán C. Indicaciones de la ozonoterapia en patologías musculoesqueléticas. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. Disponible a: http://aguas.gencat.cat/web/.content/minisite/aguas/publicacions/2017/indicacionesozonoterapia_RED_aguas2017.pdf
6. European Commission. Overview | Public Health [consultat 16 Sep 2021]. Disponible a: https://ec.europa.eu/health/md_sector/overview_en
7. AEPROMO – Asociación Española de Profesionales en Ozonoterapia. Madrid: AEPROMO. [consultat 21 Sep 2021]. Disponible a: <https://aepromo.org>
8. Peru. EsSalud. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Ozonoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19. s.l.; IETSI; 1 jun. 2020. Disponible a: <https://search.bvsalud.org/portal/resource/en/biblio-1104040>
9. Rada G, Pérez D, Araya-Quintanilla F, Ávila C, Bravo-Soto G, Bravo-Jeria R, et al. Epistemonikos: a comprehensive database of systematic reviews for health decision-making. BMC Med Res Methodol 2020. [consultat 8 Sep 2021];20(1):1–7. Disponible a: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-020-01157-x>

10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Treatment and pharmaceutical prophylaxis of COVID-19. [consultat 16 Sep 2021]. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/treatment>

11. Hospitalized Adults: Therapeutic Management | COVID-19 Treatment Guidelines [consultat 16 Sep 2021]. Disponible a: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management/>

12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Última información de la AEMPS acerca de la COVID-19. Madrid: AEMPS. Ministerio de Sanidad; 2021. [consultat 16 Sep 2021]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/>

13. Campos D da S, Morais JP, Tim CR, Gomes JC, Assis L. Implications for the use of ozone (O₃) in the adjuvant treatment of COVID-19. *Research, Society and Development*. 2020;9(9):e579997508. [consulta 16 Sep 2021]. Disponible a: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/7508>

14. 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 Jan 2;291:198207. Disponible a: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-1702\(20\)31114-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-1702(20)31114-X)

15. 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. [consultat 16 Sep 2021]; Disponible a: https://doi.org/10.1007/978-3-030-71697-4_12

16. 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 Mar;92:107307. Disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576920337747?via%3Dihub>

17. Sciences AU of M. Study of intra-venous ozonated auto-hemotherapy on severe cases of COVID-19: A randomized clinical trial. *Iran Regist Clin Trials*. 2020. Disponible a: <https://en.irct.ir/trial/48978>

18. (CNIC) NC for SR. Prevalence of positive evolutive PCR in patients with COVID 19 treated with rectal ozone therapy: observational study prospective cohort. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC). 2020. Disponible a:
<https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000341-En>

19. Union Hospital Huazhong University of Science and Technology TMC. A randomized controlled trial for the efficacy of ozonated autohemotherapy in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). Chinese Clin Trial Regist. 2020. Disponible a:
<https://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49737>

20. Sociedade Brasileira de ozonioterapia médica - Santo Amaro Brazil SP. Study of the use of ozone therapy adjunct to the treatment of Covid-19 infections. Registro Brasileiro d'Ensaio Clinicos (REBEC). 2020. Disponible a: <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5v3k5d/>

21. University T. Clinical study for ozonated autohemotherapy in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). Chinese Clin Trial Regist. 2020. Disponible a:
<https://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49947>

22. Wu J, Tan CS, Yu H, Wang Y, Tian Y, Shao W, et al. Recovery of Four COVID-19 Patients via Ozonated Autohemotherapy. Innovation (NY). 2020 Nov 25;1(3):100060. Disponible a:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7609231/>

23. Ahvaz University of Medical Sciences. Evaluating the effectiveness of intravenous ozonized saline in treatment of severe COVID-19 disease: A randomized Control trial. Iran Regist Clin Trials. 2020. Disponible a: <https://www.irct.ir/trial/50031>

24. Bagheiat-allah University of Medical Sciences. Comparison of the effectiveness of Ozone therapy with conventional therapy in improving patient outcomes in Covid-19 patients. Iran Regist Clin Trials. 2020. Disponible a: <https://www.irct.ir/trial/47149>

25. Azienda Sanitaria-Universitaria Integrata di Udine. Blood Ozonization in Patients With SARS-CoV-2 Respiratory Failure. Clinicaltrials.gov. 2020. Disponible a:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04388514>

26. Tascini C, Sermann G, Pagotto A, Sozio E, De Carlo C, Giacinta A, et al. Blood ozonization in patients with mild to moderate COVID-19 pneumonia: a single centre experience. Intern

Emerg Med. 2021 Apr;16(3):669-75. Disponible a:
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11739-020-02542-6>

- 27.** 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. Disponible a:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8196321/>
- 28.** Shah M, Captain J, Vaidya V, Kulkarni A, Valsangkar K, Nair PMK, et al. Safety and efficacy of ozone therapy in mild to moderate COVID-19 patients: A phase 1/11 randomized control trial (SEOT study). *Int Immunopharmacol.* 2021 Feb;91:107301. Disponible a:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7758022/>
- 29.** Ranzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, Chirumbolo S, Depfenhart M, Bertossi D, Tirelli U. Oxygen-ozone (O₂-O₃) immunoceutical therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *Int Immunopharmacol.* 2020 Nov;88:106879. Disponible a:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7414302/>
- 30.** Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta. Ozone Auto-hemotherapy for COVID-19 Pneumonia. *Clinicaltrials.gov.* 2020. Disponible a:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04370223>
- 31.** Policlínica Nuestra Sra. del Rosario. Study on ozonated blood in COVID-19 severe pneumonia. *EU Clin Trials Regist.* 2021. Disponible a:
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-005020-11/ES>
- 32.** 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. *J Pharm Pharmacogn Res.* 2021;9(2):126–46. Disponible a: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-984802>
- 33.** Hernández A, Viñals M, Pablos A, Vilás F, Papadacos 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. Disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576920337280?via%3Dihub>
- 34.** Chang D, Xu H, Rebaza A, Sharma L, Dela Cruz CS. Protecting health-care workers from subclinical coronavirus infection. *Lancet Respir Med.* 2020 Mar;8(3):e13. Disponible a: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213-2600\(20\)30066-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213-2600(20)30066-7)
- 35.** 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 Jul;96:107743.. Disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576921003799?via%3Dihub>
- 36.** National Center for Scientific Research (CNIC). Rectal Ozone in the COVID-19 treatment. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC). 2020. Disponible a: <https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000320-En/revisions/4866/view>
- 37.** Hidalgo-Tallón J. Indirect Endovenous Systemic Ozone for New Coronavirus Disease (COVID19) in Non-intubated Patients. *Clinicaltrials.gov.* 2020; Disponible a: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359303>
- 38.** 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 (O₃) in Severe COVID-19 Pneumonia: a Case-Control Study. *SN Compr Clin Med.* 2021 Mar 22:1-15. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7984736/>
- 39.** Fernández-Cuadros ME, Albaladejo-Florín MJ, Álava-Rabasa S, Usandizaga-Elio I, Martínez-Quintanilla Jimenez D, Peña-Lora D, et al. Effect of Rectal Ozone (O₃) in Severe COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results. *SN Compr Clin Med.* 2020 Aug 3:1-9. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397966/>
- 40.** Del Valle LG, Guerra MMD, Carballo-Reyes AL, Márquez JAS, Fernández OEL, Betancourt F, et al. Observance of adverse reactions and analysis of biosafety compliance in the rectal application of ozone therapy in COVID-19 Cuban patients with acute infection or convalescent. *J Pharm Pharmacogn Res.* 2021;9(4):465-73. Disponible a: <https://jppres.com/jppres/tag/ozone-therapy/>

41. Poscia R. Oxygen-Ozone as Adjuvant Treatment in Early Control of COVID-19 Progression and Modulation of the Gut Microbial Flora. *Clinicaltrials.gov*. 2020. Disponible a: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04366089>

42. 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 probiozoid trial. *J Med Virol*. 2021 Apr;93(4):2210-20. Disponible a: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26636>

43. Hammad E V, Nikitin IG, Fedorova K V. Ozone Therapy in Patients with the New Coronavirus Infection COVID-19. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020;99(5):94-100. Disponible a: <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-99-5-94-100>

44. 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;3(6):1–4. Disponible a: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42399-021-00895-3>

45. 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. Disponible a: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26040>

46. 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 Aug;75(8):e14321. Disponible a: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.14321>

47. Marmara University. Ozone Therapy in the Prevention of COVID-19 Infection. *Clinicaltrials.gov*. 2020; Disponible a: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04400006>

48. Wu J, Tan C, Yu H, Wang Y, Tian Y, Shao W, et al. Case Report: Recovery of One ICU-Acquired COVID-19 Patient Via Ozonated Autohemotherapy. *SSRN's eLibrary*. 2020. Disponible a: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3561379

49. Sharma A, Shah M, Sane H, Gokulchandran N, Paranjape A, Khubchandani P, et al. Intravenous ozonized saline therapy as prophylaxis for healthcare workers (HCWs) in a

dedicated COVID-19 hospital in India - A retrospective study. Eur Rev Med Pharmacol Sci.
2021 May;25(9):3632-9. Disponible a: <https://www.europeanreview.org/article/25847>

