

Ozonoterapia: efectividad, seguridad, coste-efectividad e impacto presupuestario

Respuesta rápida a una solicitud de informe proveniente de la Subdirección Quirúrgica del Hospital Universitario Dr. Negrín. La solicitud se realiza por correo electrónico, pidiendo información sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad del tratamiento con Ozonoterapia en diferentes escenarios clínicos (dolor lumbar, autohemoterapia, tratamiento tópico o rectal, etc.).

Fecha de solicitud del informe: 22 de abril de 2016

Fecha de versión final del informe: 29 de junio de 2016

Responsable y persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

Autores del informe: Renata Linertová, Noe Brito García, Lidia García Pérez

Documentalista: Leticia Cuéllar Pompa

RESUMEN

El presente informe analizó la evidencia documentada por revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA) a partir de 2006 y encontró estudios sobre la patología de hernia discal, caries dental y úlcera diabética.

Efectividad: Hernia discal: se identificaron 2 MA y un informe de ETS. Un MA de alta calidad demuestra los beneficios de ozonoterapia en comparación con esteroides o inyecciones simuladas; otro MA, de calidad media, encuentra resultados similares sobre dolor y funcionalidad para la ozonoterapia y la discectomía quirúrgica, con las ventajas de ozonoterapia en cuanto a la menor tasa de complicaciones y tiempo de recuperación. El informe de ETS advierte sobre las limitaciones metodológicas de los estudios primarios, que pueden sesgar los resultados. Para otras indicaciones no se encontró suficiente evidencia como para recomendar la aplicación de la ozonoterapia.

Seguridad: Los efectos adversos de ozonoterapia ocurren raramente y son de carácter leve y transitorio.

Coste-efectividad: No se han identificado evaluaciones económicas relevantes sobre la ozonoterapia aplicada en cualquier patología, transferibles al entorno español.

Estimación de costes: El coste directo de una sesión de ozonoterapia por paciente depende de la vía de administración y puede variar entre 3,20 y 15,50 € por sesión. El coste de la adquisición de un generador de ozono médico multifuncional puede ascender a 9300€ (precio sin IGIC).

Recomendaciones:

A pesar de que los beneficios observados, la alta seguridad y el posible impacto económico favorable permitirían recomendar, con un grado débil, la ozonoterapia como una de las alternativas terapéuticas para el tratamiento de dolor lumbar por hernia discal en casos de falta de respuesta a tratamientos convencionales; sería necesario disponer de resultados sobre su coste-efectividad, antes de recomendar su uso rutinario por parte del Servicio Canario de Salud.

Es necesario establecer, mediante estudios comparativos o consenso de expertos, las pautas de administración del ozono en pacientes con hernia discal, dadas la variabilidad observada entre estudios.

Esta recomendación debe ser revisada y confirmada por nuevos ensayos clínicos con mayor tamaño muestral, correcta aleatorización y un seguimiento a largo plazo. Como hemos señalado, se precisan evaluaciones económicas de la ozonoterapia en comparación con el tratamiento habitual, que podrían ser ejecutadas en colaboración con el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de Salud.

ÍNDICE

1.	ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL INFORME.....	4
1.1.	Problema de salud y uso actual de la tecnología	4
1.2.	Objetivos del informe	4
2.	MÉTODO SEGUIDO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE INFORME	5
2.1.	Revisión de la literatura	5
2.2.	Impacto presupuestario	6
3.	RESULTADOS	7
3.1.	Efectividad.....	7
3.2.	Seguridad	16
3.3.	Coste-efectividad	17
3.4.	Calidad metodológica	17
3.5.	Estimación preliminar de impacto presupuestario	19
4.	CONCLUSIONES	21
5.	RECOMENDACIONES	21
6.	REVISORES EXTERNOS.....	22
7.	REFERENCIAS	23
8.	ANEXOS	25
	ANEXO I: Estrategia de búsqueda en MEDLINE (OVID)	25
	ANEXO II: Criterios para utilizar la herramienta AMSTAR de evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas.....	26

1. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL INFORME

1.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología

La ozonoterapia consiste en la administración o aplicación de una mezcla de oxígeno (O₂) y de ozono (O₃) con finalidad terapéutica. El ozono es un gas inestable que no puede ni envasarse ni almacenarse, por tanto, la mezcla ha de ser producida in situ para cada aplicación, y en ella nunca habrá más de un 5% de ozono (Schwartz 2011, Hidalgo-Tallón 2013).

El ozono ha sido probado en el tratamiento de diferentes patologías; las indicaciones clínicas son amplias e incluyen patologías de la columna vertebral, asma bronquial, caries dental, úlcera diabética, tumores de cabeza y cuello o tendinopatías (Vidal-Serrano 2008); las formas de aplicación son básicamente tres: tópica, infiltrativa y sistémica (Hidalgo-Tallón 2013).

En las últimas décadas han aparecido factores negativos, como el uso de ozonoterapia en contextos no facultativos, falta de estandarización, generadores de ozono sin fotómetro apropiado y sobre todo la falta de evidencia científica basada en ensayos clínicos robustos; la conjunción de todos estos factores explican el rechazo de esta técnica por parte de la medicina ortodoxa (Bocci 2015).

1.2. Objetivos del informe

Identificar, evaluar y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la ozonoterapia en diferentes escenarios clínicos.

Estimar el impacto presupuestario que supondría la incorporación de la ozonoterapia para diferentes indicaciones en un centro hospitalario.

2. MÉTODO SEGUIDO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE INFORME

2.1. Revisión de la literatura

Se realizaron búsquedas de referencias bibliográficas en MEDLINE y PREMEDLINE, EMBASE y Cochrane, en abril de 2016. La estrategia de búsqueda se limitó por fechas a aquellos artículos publicados desde 2006 puesto que se identificó un informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) con el mismo objetivo que el presente informe y con la búsqueda hasta el año 2006 (Vidal-Serrano 2008). La estrategia de búsqueda consistió en la combinación de los términos “Ozone”, “Therapy” y términos relacionados. En el Anexo I se puede ver el ejemplo la estrategia de búsqueda utilizada en MEDLINE a través de OVID.

Los títulos y resúmenes de las referencias y de los artículos seleccionados fueron revisados por pares teniendo en cuenta los criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo de este informe. También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes. La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas fue evaluada mediante la herramienta AMSTAR de 11 preguntas (Shea 2007) adaptada al español (Anexo II).

Se realizó una síntesis narrativa de los artículos incluidos con tabulación de resultados. Los criterios de selección fueron los siguientes:

Tipo de estudio: Se incluyeron metaanálisis (MA) y revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos, estudios observacionales y otros tipos de estudios primarios, incluidas evaluaciones económicas completas.

Tipo de participantes: Se incluyó población general de cualquier sexo y edad. Se excluyeron estudios experimentales en animales.

Tipos de intervenciones: Para ser incluida, la RS y/o el MA debía evaluar la efectividad, seguridad y/o coste-efectividad de la ozonoterapia aplicada en cualquier problema de salud, en comparación con cualquier otra alternativa de tratamiento.

Tipos de medidas de resultado: Se extrajeron los resultados de efectividad y efectos adversos de cada alternativa en comparación. Las medidas de efectividad dependían de la patología tratada. Se excluyeron estudios en los que se evaluaba el efecto contaminante del ozono ambiental.

Idioma de la publicación: Los artículos debían estar publicados en inglés o español para ser seleccionados.

2.2. Impacto presupuestario

Complementariamente a la revisión de la literatura científica, se realizó una estimación preliminar del impacto presupuestario que tendría la incorporación de la técnica de ozonoterapia en la unidad del dolor en el Hospital Universitario Dr. Negrín.

Para la estimación del impacto, se consideraron los costes relacionados con la adquisición del generador de ozono y los costes directos sanitarios relacionados con el tratamiento con ozono en diferentes modalidades.

3. RESULTADOS

En una búsqueda preliminar se identificó un informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) (Vidal-Serrano 2008) elaborado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), cuyos resultados se describen en el apartado correspondiente de este informe. Además se encontró otro informe de ETS específico sobre la ozonoterapia en patologías musculoesqueléticas, elaborado por la agencia AQUAS (Trujillo 2014).

La nueva estrategia de búsqueda realizada para el presente informe dio como resultado 299 referencias bibliográficas, una vez descartados duplicados. La búsqueda manual aportó una referencia más. A partir de títulos y resúmenes se seleccionaron 35 referencias de interés potencial y a partir de la lectura de texto completo se incluyeron en la revisión 7 referencias (aparte de los informes de ETS mencionados anteriormente): 6 revisiones sistemáticas y 1 evaluación económica. De aquí en adelante, los estudios incluidos serán mencionados con el nombre del primer autor y el año de publicación.

3.1. Efectividad

3.1.1. Informe de ETS previo

El informe de ETS de AETSA (Vidal-Serrano 2008) revisó sistemáticamente la literatura sobre la efectividad de las intervenciones con ozono con fines terapéuticos, incluyendo estudios publicados hasta junio 2006. Los criterios de inclusión relacionados con el diseño de estudios fueron más amplios que los de este informe rápido; en total el informe incluyó 8 ensayos clínicos (EC), 37 estudios observacionales, 3 RS, 1 informe de ETS y 6 estudios de otro diseño. Casi la mitad de los estudios incluidos analizó el efecto del ozono en patologías de la columna vertebral, principalmente en la hernia discal de localización lumbar. Se pueden observar todas las indicaciones y resultados en la Tabla 1.

El informe de Vidal-Serrano et al. concluye, que a pesar de que el ozono ha sido probado en el tratamiento de múltiples enfermedades con algunos buenos resultados, no se ha localizado ningún ensayo clínico u otro tipo de estudio que pueda proporcionar evidencia de buena calidad. La baja calidad metodológica de los estudios primarios no permite determinar la efectividad del ozono en ninguna de las patologías estudiadas (Vidal-Serrano 2008).

Tabla 1. Resumen de los resultados del informe de ETS (Vidal-Serrano 2008). Estudios publicados entre enero 1999 y junio 2006.

Indicación	Nº de estudios incluidos	Diseño de estudios incluidos	Medidas de resultados	Calidad metodológica	Conclusiones de las RS incluidas
Patología de columna	26 en total	2 RS (un informe ETS) 1 EC	Dolor (escalas MacNab o EVA)	Estudios primarios: Baja	No hay evidencia

lumbar	19 hernia discal	3 estudios cuasi-experimentales 18 series de casos 1 cohorte retrospectiva 1 informe técnico		RS: Alta/media	suficiente
Tendinopatías	6	2 EC 2 estudios cuasi-experimentales 2 series de casos	Dolor	Baja	NA
Caries dental	4	2 RS 2 EC	Progresión/regresión de caries	EC: baja RS: alta	No hay evidencia suficiente
Isquemia aguda de miembros inferiores	4	1 EC 1 estudio cuasi-experimental 2 series de casos	Dolor, Test de la marcha, otras	Baja	NA
Asma	1	Estudio cuasi-experimental	Función respiratoria	Baja	NA
Condromalacia rotuliana	1	Estudio cuasi-experimental	Dolor y movilidad	Baja	NA
Enfermedad de Meniere	1	Serie de casos	Exámenes auditivos, ataques	Baja	NA
Gonartrosis	1	Estudio cuasi-experimental	Dolor, funcionalidad y rigidez	Baja	NA
Patología de la articulación temporomandibular	1	Serie de casos	No especificada	Baja	NA
Pie de atleta	1	EC	Desaparición de la lesión	Baja	NA
Trastornos dolorosos del tejido blando esquelético	1	Serie de casos	Dolor	Baja	NA
Tumores de cabeza y cuello	1	Estudio cuasi-experimental	Supervivencia, respuesta al tto.	Baja	NA
Úlcera diabética	1	EC	Evaluación de las lesiones	Baja	NA

Tto. = Tratamiento; EC = Ensayo clínico; RS = Revisión sistemática; EVA = Escala visual analógica; NA = No aplicable; ETS = Evaluación de tecnologías sanitarias.

3.1.2. Resultados del presente informe

En el presente informe incluimos 6 RS que sintetizan la evidencia sobre la efectividad de la ozonoterapia aplicada en diferentes patologías: dos de ellas se centraron en hernia discal (Magalhaes 2012, Steppan 2010), otras dos en caries dental (Burke 2015, Azarpazhooh 2010) y una en la úlcera diabética (Liu 2015); la última RS no se centró en ninguna patología en concreto (AlBedah 2013). Aparte, en 2014 se publicó un informe de ETS sobre la ozonoterapia en patologías musculoesqueléticas, elaborado

por la agencia AQuAS (Trujillo 2014). Las características principales de estas RS y sus resultados se pueden ver en la Tabla 2 y 3.

Hernia discal

Identificamos dos RS sobre la ozonoterapia aplicada para tratar la hernia discal, que además realizaron un MA de los resultados de dolor y funcionalidad (Magalhaes 2012, Steppan 2010). La RS de Magalhaes et al., con la búsqueda bibliográfica que llegó hasta septiembre 2011, incluyó la RS de Steppan et al. Resaltar, que la RS de Steppan et al. fue la única revisión con financiación de la industria implicada en el tema de ozonoterapia (ActiveO USA).

Magalhaes et al. realizaron un MA de los resultados de 4 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (Bonetti 2005, Zambello 2006, Gallucci 2007, Paoloni 2009), incluyendo 451 pacientes tratados con ozonoterapia y 410 en grupo control, que demostró un efecto positivo de la ozonoterapia comparada con el tratamiento de esteroides (Bonetti 2005, Zambello 2006, Gallucci 2007) o inyección simulada (Paoloni 2009) (OR 2,66; IC95% 1,94-3,63; $p < 0,0001$). Tres de estos ECA fueron publicados posteriormente al informe de Vidal-Serrano et al. La vía de administración del ozono fue o intradiscal/intraforaminal, con una dosis de 7 ml y concentración 25-28 $\mu\text{g/ml}$ (Bonetti 2005, Gallucci 2007) o paravertebral, con una dosis de 5-20 ml y concentración 20 $\mu\text{g/ml}$ (Paoloni 2009, Zambello 2006). La terapia paravertebral consistió en 3 sesiones por semana durante 5 semanas consecutivas (Paoloni 2009). El tiempo de seguimiento fue de 6 meses. Fuera del MA, los estudios observacionales incluidos describieron efectos positivos de la ozonoterapia en cuanto al alivio de dolor, tanto a corto como a largo plazo.

En conclusión los autores recomiendan la ozonoterapia con el nivel de evidencia de II-1 y recomendación 1B (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada) para la aplicación paravertebral y nivel de evidencia de II-3 y recomendación 1C (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja o muy baja, puede cambiar con nueva evidencia) para la aplicación intradiscal. Además, resaltan que el coste bajo del tratamiento con ozono podría contribuir a su mayor uso en los pacientes con patologías de columna vertebral y debería ser considerado una de las opciones en casos de falta de respuesta a tratamientos convencionales. Sin embargo, el efecto de la terapia a largo plazo está por determinar (Magalhaes 2012).

Un MA anterior publicado por Steppan et al. incluyó 1 ECA y 11 estudios observacionales con un total de 7.859 pacientes y concluyó que los resultados en cuanto al dolor y la funcionalidad son similares entre la ozonoterapia y la discectomía quirúrgica de los discos lumbares, pero el tiempo de recuperación y la tasa de complicaciones es mucho más baja para la ozonoterapia (Steppan 2010).

Por otro lado, el informe de ETS de la agencia AQuAS (Trujillo 2014), que incluye estos dos MA y 7 estudios primarios, de los cuales sólo uno está incluido en el MA de Magalhaes et al., admite que la ozonoterapia combinada con radiofrecuencia parece

ser efectiva en pacientes con dolor lumbar por hernia discal, pero concluye que la calidad de la evidencia científica es poco robusta y los estudios con datos primarios presentan limitaciones que pueden sesgar o influir los resultados observados. Las mayores limitaciones de estos estudios primarios son el reducido tamaño muestral, la inadecuada aleatorización y/o cegamiento y la insuficiente duración del seguimiento (6-12 meses). Sin embargo, parece que esta conclusión no toma en cuenta los resultados de los dos MA ni algunos ECA incluidos en estos MA que sí son de suficiente calidad.

El desacuerdo observado entre las conclusiones sobre la robustez de la evidencia científica publicadas por los estudios secundarios (Magalhaes 2012, Trujillo 2014), nos obligó a extender la búsqueda de estudios primarios a partir del MA de Magalhaes et al. (septiembre 2011). A partir de esta nueva búsqueda hemos identificado 2 ECAs realizados en Italia (Melchionda 2012, Perri 2015) (tabla 4). El estudio de Perri et al. tiene un diseño de ensayo aleatorizado doble ciego (pacientes y evaluadores), con una muestra homogénea de 154 pacientes, sin diferencias significativas entre grupos. En este estudio se observaron mejores resultados para el grupo de ozono con esteroides frente al grupo de esteroides a los 2, 4 y 6 meses, siendo esta diferencia significativa solamente a los 6 meses. Por su parte, Melchionda et al. en su estudio con 30 pacientes encuentra diferencias estadísticamente significativas en la reducción del dolor en la segunda semana, a los 3 y a los 6 meses, en los pacientes que recibieron una mezcla de O_2-O_3 frente a los que recibieron AINES y analgésicos. Como los ECA anteriores, también Perri et al. y Melchionda et al. sufren las limitaciones de una muestra pequeña y seguimiento corto, y en el caso de Melchionda et al. no se informa sobre el método de aleatorización, la ocultación de la asignación, ni el tipo de cegamiento.

Caries dental

Dos RS se centraron en la aplicación del ozono en el tratamiento de caries dental (Burke 2015, Azarpazhooh 2008). Las dos revisiones sufren fallos metodológicos, como una búsqueda no exhaustiva o la falta de evaluación de la calidad y sesgos de los estudios incluidos (Tabla 5). La revisión de Azarpazhooh et al. está incluida en la evidencia de Burke et al.

Azarpazhooh et al. encontraron evidencia de buena calidad sobre la biocompatibilidad del ozono y su uso profiláctico, proveniente de estudios experimentales in-vitro. En cuanto a la regresión de caries (estudios in-vivo), algunos estudios primarios incluidos en las dos RS sugieren efectos positivos del ozono; sin embargo, tres RS previas de alta calidad metodológica (Brazzelli 2006 - NHS R&D HTA Programme; NICE Guidance 2005; Rickard 2004 - Cochrane Collaboration) incluidas por Burke et al., no consideran la evidencia suficiente para recomendar la ozonoterapia en tratamiento de caries dental. Las dos RS incluidas en este informe (Burke 2015, Azarpazhooh 2008) llegan a la misma conclusión, es decir, que no existe evidencia de buena calidad metodológica que demuestre la efectividad de ozonoterapia aplicada en caries dental.

Úlcera diabética

Una RS reciente y de alta calidad metodológica, elaborada por la Colaboración Cochrane (Liu 2015) sintetizó la evidencia disponible sobre la aplicación del ozono en el tratamiento de la úlcera diabética. Los autores analizaron resultados de 3 ECA: uno de ellos sugiere beneficios de ozonoterapia en comparación con antibióticos en cuanto a la reducción del área de la úlcera y la estancia hospitalaria, pero no en cuanto al número de úlceras curadas; otros dos ECA, incluidos en un MA, no lograron demostrar la efectividad de la ozonoterapia añadida a los cuidados habituales, en cuanto a la reducción del área de la úlcera, número de las úlceras curadas, efectos adversos o ratio de amputación.

Liu et al. valoraron el riesgo de sesgos en los tres ECA incluidos como alto y por lo tanto no pueden concluir sobre la efectividad de la ozonoterapia aplicada para tratar la úlcera diabética.

Otras indicaciones

La última RS incluida en este informe es atípica porque analiza solamente la literatura gris en forma de tesis pos-graduales en Egipto (AlBedah 2013), por lo tanto no cumple algunos requisitos fundamentales de calidad metodológica, como, por ejemplo, la búsqueda exhaustiva. Sin embargo, consideramos interesante comentar que los autores encontraron 28 estudios cuasi-experimentales con ozonoterapia aplicada en odontología, enfermedades musculo-esqueléticas, ginecología, diabetes y otras enfermedades crónicas. Aunque algunos de los estudios sugieren beneficios de la ozonoterapia, su baja calidad metodológica no permite sacar conclusiones.

Tabla 2: Características de las revisiones sistemáticas sobre la efectividad de ozonoterapia

Estudio	Indicación	Bases de datos consultadas	Periodo de la búsqueda	Criterios de selección	Medidas de efectividad evaluadas	Financiación	Calidad metodológica
Magalhaes 2012 Brazilia RS + MA	Hernia discal	Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, DARE HTA	1966 – septiembre 2011	ECA, estudios observacionales	Dolor (ODI, EVA, MacNab)	FAPESP - Grant #2011/08529-5	Alta
Steppan 2010 Canadá RS + MA	Hernia discal	Pubmed, International Journal of Ozone Therapy	NI	Inyecciones intradiscales, discos lumbares	Dolor (EVA) y funcionalidad (McNab, ODI)	ActiveO (fabricante con asociaciones a la ozonoterapia)	Media
Trujillo 2014 España Informe ETS	Patologías musculoesqueléticas (la mayoría hernia discal)	Medline, Scopus, ISI WOK, OVID EMB, UK CRD Database	2006 – marzo 2013	GPC, RS, MA, ECA o EC	Cambios morfológicos, de síntomas, en la funcionalidad, en calidad de vida	Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad, España	Media
Burke 2015 RS Reino Unido	Caries dental	Medline	Hasta 2009	Publicaciones revisadas por pares (peer-review)	Varias	NI	Baja
Azarpazhooh 2010 Canadá RS	Caries dental	Medline, CINAHL, CENTRAL, EMBASE, HealthSTAR, International Pharmaceutical Abstracts, Google Scholar	Hasta abril 2007	ECA, EC	Progresión/regresión de caries, dureza al tacto	NI	Baja
Liu 2015 China Cochrane Collaboration RS	Úlcera diabética	CENTRAL, Medline, EMBASE, EBSCO CINAHL, SCI, Chinese Biomedical Literature Database, The Chinese Clinical Registry	Hasta marzo 2015	ECA	Reducción de la úlcera	Cochrane Wounds	Alta
Al Bedah 2013 Egipto	Cualquiera	Egyptian Universities Library Consortium	Hasta septiembre	EC, RS	Varias	NI	Baja

RS			2010			
----	--	--	------	--	--	--

CENTRAL = The Cochrane Central Register of Controlled Trials; SCI = Science Citation Index; RS = revisión sistemática; EC = ensayo clínico; ECA = ensayo clínico aleatorizado; NI = no informa; EVA = escala visual analógica (visual analog scale); ODI = Oswestry Disability Index; GPC = Guías de práctica clínica.

Tabla 3: Principales resultados de las revisiones sistemáticas sobre la efectividad de ozonoterapia

Estudio	Nº estudios incluidos	Diseño estudios incluidos	Principales resultados	Conclusiones de los autores
Magalhaes 2012	17	4 ECA 8 estudios observacionales 5 informes de complicaciones	Metaanálisis de 4 ECA (861 pacientes): la ozonoterapia es superior al tto. con esteroides o placebo (OR 2,66 (IC95% 1,94-3,63; p<0,00001) Estudios observacionales: resultados positivos sobre dolor a corto (<6 meses) y largo (>6 meses) plazo.	El nivel de evidencia de alivio de dolor a largo plazo para la aplicación intradiscal es de II-3 (recomendación 1B) y para la aplicación muscular paravertebral o periforaminal de II-1 (recomendación 1C) (niveles de evidencia según USPSTF). Teniendo en cuenta el coste bajo, la ozonoterapia podría ser una de las opciones para tratar el dolor lumbar por hernia discal. Se necesitan estudios con un seguimiento más largo.
Steppan 2010	12	1 ECA 2 estudios observacionales prospectivos (1 no publicado) 9 estudios observacionales retrospectivos	Metaanálisis (7.859 pacientes): efecto sobre dolor – mejor de 3,9 puntos en VAS y de 25,7 puntos en ODI; efecto sobre funcionalidad – 79,7% de probabilidad de mejora según la escala MacNab modificado. Modelo de efectos aleatorios: mejora de 3,5 puntos en VAS, 21 puntos en ODI y 78,2% de probabilidad de mejora en funcionalidad.	La ozonoterapia para la hernia discal es un tratamiento efectivo y extremadamente seguro.
Trujillo 2014	24	2 MA 7 EC o ECA 15 series de casos	La ozonoterapia presenta mejoría en alivio del dolor y de la discapacidad funcional, comparada con las inyecciones de esteroides, inyecciones de antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. Beneficios no demostrados en comparación con discectomía.	La ozonoterapia en combinación con radiofrecuencia parece ser eficaz en pacientes con dolor lumbar por hernia discal. La evidencia es de calidad metodológica baja.
Burke 2015	10	6 estudios primarios (NI sobre el diseño) 4 RS (incl. Cochrane, NICE y NHS&HTA)	4 de 6 estudios primarios sugieren beneficios del ozono sobre caries. Todas las RS no encuentran suficiente evidencia para recomendar la ozonoterapia en el tratamiento de caries.	Algunos estudios clínicos de corta duración encontraron beneficios del ozono sobre caries o microorganismos, pero las RS no consideran la evidencia suficiente.
Azarpazhoo	7	2 RS	La aplicación clínica de ozono en caries dental no alcanza	La evidencia de la aplicación del ozono en la

h 2008		4 ECA 1 EC	gran efectividad ni coste-efectividad.	odontología es escasa.
Liu 2015	3	ECA	1 estudio: Beneficios de ozonoterapia sobre antibióticos – reducción de la úlcera (-20,54 cm ² (IC95% -20,61 a -20,47)) y hospitalización más corta (-8 días (IC95% -14,17 a -1,83)). Falta de beneficios – nº de úlceras curadas (RR 1,10 (IC95% 0,87-1,40)). Riesgo de sesgos alto. 2 estudios (metaanálisis): Falta de beneficios de ozonoterapia en combinación con cuidados habituales vs. cuidados habituales: reducción (-2.11 cm ² (IC95% -5,29 a 1.07), nº de úlceras curadas (RR 1,69 (IC95% 0,90-3,17)), efectos adversos (RR 2,27 (IC95% 0,48-10,79)), ratio de amputación (RR 2,73 (IC95% 0,12-64,42)). Riesgo de sesgos alto.	No se puede concluir sobre la efectividad de la ozonoterapia para úlcera diabética por falta de evidencia de calidad.
Al Bedah 2013	28	Estudios cuasi-experimentales: 10 de infección dental 8 de enfermedades musculo-esqueléticas 4 de diabetes mellitus 5 de otras enfermedades crónicas 2 de obstetricia y ginecología	Infección dental: todos los estudios sugieren efecto favorable. Calidad baja. Enfermedades musculo-esqueléticas: todos los estudios sugieren efecto favorable. Calidad media/baja. Diabetes mellitus: todos los estudios sugieren beneficios de ozono por auto-hemoterapia o vía rectal. Calidad baja. Enfermedades crónicas (asma, tinnitus, úlcera diabética y crónica, obesidad): efectos favorables en úlceras. Calidad baja. Obstetricia y ginecología: beneficios en toxoplasmosis e hipertensión en embarazadas con ozono vía rectal. Calidad baja.	La evidencia recogida de las tesis post-graduales en Egipto no demuestra ventajas terapéuticas de ozono sobre las terapias convencionales para una variedad de patologías.

RS = revisión sistemática; ECA = ensayo clínico aleatorizado; EC = ensayo clínico; NI = no informa; IC = intervalo de confianza; VAS = escala visual analógica (visual analog scale); ODI = Oswestry Disability Index; RR = riesgo relativo; OR = odds ratio.

Tabla 4: Ensayos clínicos en hernia discal a partir de septiembre de 2011

Estudio	Participantes / Indicaciones / Seguimiento	Grupos de comparación	Medidas de resultados	Principales resultados	Conclusiones de los autores
Melchionda 2012 Italia	38 pacientes con radiculopatía L5 o S1 debido a hernia de	Grupo de intervención (N=20): 12 Inyecciones a lo largo de 1 mes, de	Dolor: VAS (pacientes por debajo de 4 puntos	7d: GI=15%, GC=5,5% (ns) 14d: GI=50%, GC=16,6% (p = 0,043) 1m: GI=60%, GC=27,5% (ns)	02-03 es una técnica con resultados buenos, rápidos y seguros, que

	disco L4-L5 o L5-S1	40µg/ml de O2-O3. Grupo control (N=18): Inyección/día de Ketoprofeno 100mg/15d + Ketoprofeno 200mg/15d. Todo GC inyección/día de Lansoprazol/ 45d.	en escala de 0-10) Discapacidad: ODI (resultado por debajo del 40% a 3 y 6 meses)	3m: GI=75%, GC=38,9% (p = 0,047) 6m: GI=80%, GC=44,4% (p = 0,042)	podría ser aplicada en contextos ambulatorios y hospitalarios antes de recurrir a técnicas invasivas
Perri 2015 Italia	154 pacientes con protrusión del disco lumbar o herniación vista por RM o TC Seguimiento: 6 meses	Grupo de intervención (N=77): tto. percutáneo con esteroides + ozono intradiscal (10 ml en concentración 28 µg/l). Grupo control (N=77): tto. percutáneo con esteroides. No hubo diferencias significativas.	Dolor: VAS (éxito = no más de 2 puntos en la escala de 0 a 10) Medidas radiológicas	Éxito a 2 meses: 19,5 vs. 18,1%; p=n.s. Éxito a 4 meses: 40,2 vs. 32,4%; p=n.s. Éxito a 6 meses: 75,3% (IC95% 64,1- 84,4) vs. 38,9% (IC95% 28,0-50,7); p<0,001. No se observaron ningunas complicaciones durante o después del tto. Incremento del efecto "T2 shine- through" observado desde la 2ª RM	El efecto "T2 shine- through" aparece antes de los cambios morfológicos y podría ser utilizado como predictor de la respuesta a la ozonoterapia

TC = tomografía computarizada; RM = resonancia magnética; tto = tratamiento; IC = intervalo de confianza; n.s. = no significativo

3.2. Seguridad

El informe de ETS de Vidal-Serrano et al. apunta que los efectos adversos asociados a ozonoterapia no han sido investigados sistemáticamente; muchos de los estudios primarios no recogen los efectos adversos y los de carácter grave son publicados como informes de un caso (Vidal-Serrano 2008). Los efectos adversos que se han descrito en algunos estudios incluidos son en general de carácter leve.

Sólo cuatro de los estudios incluidos en este informe sintetizaron los datos de seguridad de ozonoterapia: Liu et al. para el tratamiento de úlcera diabética y Trujillo et al., Magalhaes et al. y Steppan et al. para el dolor lumbar por hernia discal (Tabla 5).

En cuanto a la úlcera diabética, se han descrito algunos efectos adversos en el grupo de intervención con ozonoterapia, como osteomielitis, fiebre o congestión pulmonar, aunque ninguno se atribuyó directamente a la intervención y tampoco hubo diferencias significativas en comparación con cuidados habituales. Liu et al. apuntan que el seguimiento de los pacientes en los ECA no fue suficientemente largo para evaluar apropiadamente estos efectos adversos.

Magalhaes et al. recogieron una serie de efectos adversos relacionados con ozonoterapia en hernia discal a partir de 5 series de casos y constataron que las complicaciones aparecen raramente; Trujillo et al. analizaron 15 series de casos con la indicación de patologías musculoesqueléticas y constataron que las complicaciones son transitorias y leves en general. Steppan et al. realizaron un MA de los efectos adversos descritos en 14 estudios primarios, con el que estimaron una ratio de complicaciones de 0,064%.

Tabla 5. Efectos adversos descritos en las RS incluidas

Estudio	Estudios incluidos con efectos adversos	Principales efectos adversos	Conclusiones de los autores
Liu 2015	3 ECA	Ozonoterapia vs antibióticos: no se observaron efectos adversos. Ozonoterapia con cuidados habituales vs. cuidados habituales: Grupo con ozonoterapia - osteomielitis, fiebre, infección de la herida, congestión pulmonar. Ninguno se atribuyó a la intervención. No hubo diferencias entre grupos: RR 2,27 (IC95% 0,48-10,79).	El seguimiento de los pacientes fue demasiado corto para sacar conclusiones.
Magalhaes 2012	5 series de casos	Hemorragia bilateral vítreo retinal, dolor de cabeza por neumoencefalo (1 caso), daño del nervio espinal (1 caso), ictus vertebrobasilar durante la ozonoterapia (1 caso), insensibilidad temporal en la pierna del lado tratado (2 casos), hematoma subcutáneo.	Complicaciones o efectos adversos aparecen raramente.
Steppan 2010	14 Diseño NI	Metaanálisis: 0,064% de probabilidad para tener una complicación relacionada al ozono (IC95% 0,000%-0,136%)	La ratio de complicaciones es mucho más baja que para la discectomía, con resultados sobre dolor y funcionalidad parecidos.

Trujillo 2014	7 EC 15 series de casos	Los efectos adversos más comunes son la cefalea transitoria y el dolor en la zona de punción. No se han observado complicaciones extremadamente graves.	Las complicaciones descritas son en general de carácter leve y transitorio.
---------------	----------------------------	---	---

3.3. Coste-efectividad

Se identificó solamente un estudio de minimización de costes de ozonoterapia aplicada en caries dental, que forma parte del informe elaborado por la agencia británica de ETS (Brazzelli 2006). Los autores desarrollaron un modelo Markov para evaluar el coste-efectividad de ozonoterapia con HealOzone como tratamiento de caries de fosas y fisuras y caries radicular en comparación con cuidado habitual. El modelo fue diseñado para estimar el coste por paciente en un horizonte de 5 años desde la perspectiva del sistema sanitario.

Los autores estimaron que el tratamiento con HealOzone añadido al cuidado habitual resultaría más caro que el cuidado habitual para caries de fosas y fisuras no cavitada (40,49 £ vs. 24,78 £) pero ahorraría costes para caries radicular no cavitada. Como apuntan los autores, esta estimación tiene varias limitaciones, sobre todo en los parámetros de efectividad (Brazzelli 2006). Dada la falta de evidencia científica que demuestre la efectividad del ozono en esta patología, esta evaluación económica no aporta información relevante.

3.4. Calidad metodológica

Para evaluar la calidad metodológica de las RS incluidas en esta revisión, se utilizó la herramienta AMSTAR (Shea 2007; Anexo II). En la Tabla 4 se puede encontrar la valoración de la calidad de cada RS según las preguntas de esta herramienta.

En general, salvo la revisión de Cochrane Collaboration (Liu 2015), todos los estudios tienen algún fallo metodológico según la escala AMSTAR, desde los menos “graves”, como no disponer de un protocolo de investigación (pregunta 1), no proporcionar una lista de estudios excluidos (pregunta) o no valorar el riesgo de sesgo de publicación a través de un diagrama de embudo (*funnel plot*) u otro método (pregunta 10), hasta los más importantes, que pueden afectar la validez externa de la RS, como realizar la búsqueda solamente en una fuente bibliográfica (pregunta 3), no describir con suficientes detalles los estudios incluidos (pregunta 6) o no evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos (pregunta 7).

Aunque la herramienta AMSTAR no proporciona una puntuación global de cada estudio, podemos hacer una síntesis de la evaluación y concluir, que las RS de Liu et al. (úlceras diabéticas), Trujillo et al., Magalhaes et al. y Steppan et al. (hernia discal) son de alta/media calidad metodológica, mientras que el resto (Burke 2012, Azarpazhooh 2008 y AlBedah 2013) son de calidad baja.

Independientemente de la indicación, se puede observar una heterogeneidad entre estudios en cuanto a la intervención, que a veces está aplicada en combinación con otro tratamiento; y en cuanto al grupo control, que puede estar representado por la aplicación de placebo o terapias alternativas a la ozonoterapia.

Tabla 4: Evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas con la herramienta AMSTAR (Shea 2007). Más detalle en Anexo II.

		Magalhaes 2012	Steppan 2010	Trujillo 2014	Burke 2012	Azarpazh ooh 2008	Liu 2015	AlBedah 2013
1.	¿El diseño se proporcionó a priori?	No se puede responder	No se puede responder	Sí	No se puede responder	No se puede responder	Sí	No se puede responder
2.	¿La selección de estudios y extracción de datos se realizó por pares?	Sí	No se puede responder	Sí	No se puede responder	No se puede responder	Sí	Sí
3.	¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	No se puede responder	Sí	No	Sí	Sí	No
4.	¿El tipo de publicación (por ej.: literatura gris) se empleó como un criterio de inclusión?	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí
5.	¿Se proporcionó un listado de estudios (incluidos y excluidos)?	No	No	No	No	No	Sí	No
6.	¿Se proporcionaron las características de los estudios incluidos?	Sí	Sí	Sí	No se puede responder	No se puede responder	Sí	Sí
7.	¿Se evaluó y documentó la calidad de la evidencia de los estudios incluidos?	Sí	Sí	Sí	No	No se puede responder	Sí	Sí
8.	¿Se empleó de manera adecuada la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones?	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
9.	¿Se emplearon métodos adecuados para el análisis agregado de los hallazgos de los estudios?	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No
10.	¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?	No	No	No	No	No	Sí	No
11.	¿Se declaró la existencia de conflicto de interés?	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No

3.5. Estimación preliminar de impacto presupuestario

3.5.1. Coste de la adquisición

Aportamos información proporcionada por el distribuidor español de generadores de ozono médico, Ozono Valencia (www.ozonovalencia.com). Los generadores están fabricados por Humares GmbH, Bruchsal, Alemania (www.humares.de) y tienen 2 años de garantía.

Tabla 5: Generadores de ozono médico disponibles en el mercado español

Modelo Fabricante	Aplicación	Dimensiones Peso	Características técnicas	Especificaciones	Precio (sin IGIC) Mayo 2016
Humazon Promedic	Todo tipo de ttos. de ozonoterapia	49x45x19 cm 6 kg	Concentración 0 – 80 mg/L Caudal de gas 600 ml/min Sistema de vacío 8 L/min	Regulador de presión de oxígeno incluido Montable en mesa o soporte de pared/móvil Compatible con sistema de oxígeno centralizado Pantalla digital	9.300 €
Humazona	Autohemoterapia Inyecciones Insuflación rectal	30x27x12 cm 4,5 kg	Concentración 0 – 70 mg/L Caudal de gas 300 ml/min Sistema de vacío 3 L/min	Regulador de presión de oxígeno incluido Montable en mesa o soporte de pared/móvil Compatible con sistema de oxígeno centralizado	6.600 €
Humazona Portable	Autohemoterapia Inyecciones Insuflación rectal	30x27x12 cm + botella de oxígeno recargable 7,5 kg	Igual que Humazona Botella recargable para > 150 ttos.	Igual que Humazona Incluye maletín	6.950 €
Humadent	Ttos. dentales Autohemoterapia menor	30x28x12 cm 3,8 kg	Concentración 0 - 70 mg/L Caudal de gas 300 ml/min ± 5% Sistema de vacío 3 L/min	Regulador de presión de oxígeno incluido Montable en mesa o soporte de pared/móvil Pantalla digital para concentración de O ₃ Pedal con cable Piezas de mano con 3 cánulas	6.300 €
Humadent-Unit	Ttos. dentales Autohemoterapia menor y mayor	30x27x12 cm 3 kg	Concentración 0 - 70 mg/L Caudal de gas 300 ml/min Sistema de vacío 3 L/min	Regulador de presión de oxígeno incluido Montable en mesa o soporte de pared/móvil Pantalla digital para vacío y concentración de O ₃ Función de vacío/succión con bomba de vacío Pedal con cable Piezas de mano con 3 cánulas	6.850 €

Ttos = tratamientos

3.5.2. Costes del tratamiento

El coste por sesión de tratamiento depende de la vía de administración del ozono. En la tabla 6 estimamos el coste por una sesión de ozonoterapia para diferentes vías de aplicación.

Tabla 6: Coste del tratamiento con ozonoterapia por sesión

Aplicación	Autohemoterapia	Vía rectal	Vía tópica	Infiltración paravertebral
Material sanitario por sesión	<ul style="list-style-type: none"> - Botella: 6€ - Set de autohemoterapia: 5,60€ - Filtro antibacteriano estéril: 1,60€ - Alargadera con roller: 0,70€ - 1 jeringa de 50-60cc con émbolo de silicona: 1€ - Citrato sódico: 0,60€ (ocasionalmente) - Gasas, guantes, Betadine y jeringa de 5-10cc: 0,20€ 	<ul style="list-style-type: none"> - Cánula rectal 18ch: 0,30-1€ - 1 jeringa de 50-60cc con émbolo de silicona: 1€ - Filtro antibacteriano estéril: 1,60€ - Alargadera con roller: 0,70€ - Gasas, guantes, Betadine y jeringa de 5-10cc: 0,20€ 	<ul style="list-style-type: none"> - Filtro antibacteriano estéril: 1,60€ - Alargadera con roller (1 ó 2): 0,70 – 1,40€ - Agua bidestilada, vaselina, gasas, film de cocina, bolsas resistentes al ozono, jeringas: 1€ - Aceite ozonizado 150-300€ (inversión inicial) 	<ul style="list-style-type: none"> - Sábanas de tela, gasas, guantes, Betadine y jeringa de 20-50cc: 3,20-5,20€
Coste total por sesión	14,90 – 15,50 €	3,80 – 4,50 €	3,30 – 4,00 €	3,20 – 5,20 €*

Fuente: Biozone Europa, estimaciones propias.

* Hacen falta 10-15 sesiones por paciente.

Un ensayo clínico de fase II/III de ozonoterapia para el tratamiento de hernia discal, llevado a cabo en el Hospital Dr. Negrín entre 2009 y 2013 (EudraCT Number: 2007-007013-37, ISCI: EC 07-90024), estimó en un informe interno la estancia media del grupo de ozono (infiltración de anestesia + corticoides + ozono; n=6) en $1,0 \pm 0,6$ días, frente a la cirugía (discectomía/microdiscectomía; n=7) con $2,7 \pm 0,2$ días; los costes directos, incluido el material, infraestructuras y tiempo del profesional, fueron estimados en 1.565€ ± 783 para el grupo de ozonoterapia y de 3.868€ ± 444 para la cirugía, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,022$ y $p=0,041$; análisis por intención de tratar).

Si se confirmara el hallazgo de que los pacientes con hernia discal tratados con ozono tienen una estancia hospitalaria más corta frente a la cirugía convencional, tal como lo sugiere el MA de Steppan et al. y que de esta manera sería posible reducir la tasa de necesidad de cirugía a largo plazo, la ozonoterapia podría resultar en ahorro de costes. Estos resultados deberán ser confirmados, sin embargo, por ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad metodológica, con un tamaño muestral adecuado y un seguimiento de pacientes a largo plazo.

4. CONCLUSIONES

- Hernia discal: Existen evidencias sobre la efectividad de la ozonoterapia en el tratamiento del dolor por hernia discal, si bien se constatan conclusiones controvertidas entre las últimas RS y MA; siendo estos últimos de aceptable calidad científica. Las limitaciones metodológicas (muestra pequeña, falta de aleatorización y corto tiempo de seguimiento) de los estudios primarios incluidos en RS y MA son las responsables de la falta de consistencia observada en sus conclusiones. No hemos encontrado ninguna evaluación económica que proporcione información frente a la terapia convencional.
- Caries dental y úlcera diabética: las RS identificadas no encuentran suficiente evidencia como para recomendar la aplicación de la ozonoterapia en estas patologías.
- Las complicaciones o efectos adversos relacionados con la ozonoterapia aparecen muy raramente y generalmente son de carácter leve y transitorio.
- Un estudio de Reino Unido estimó que la aplicación de ozono podría ahorrar costes en caries radicular pero no en otro tipo de caries. Este resultado es difícilmente transferible al entorno español.
- Existe incertidumbre sobre las pautas de administración clínica de aplicación de ozono en las diferentes indicaciones clínicas.
- Los costes directos de las sesiones de ozonoterapia son relativamente bajos y dependen de la vía de administración (3,20-15,50€ por sesión). El coste de adquisición del generador del ozono médico puede ascender a 9.300€ (precio sin IGIC).

5. RECOMENDACIONES

- A pesar de la aún limitada validez de la evidencia favorable sobre ozonoterapia en pacientes con hernia discal; la seguridad, el bajo coste y el posible impacto económico derivado de la reducción de utilización de recursos sanitarios (hospitalización), permitirían una recomendación con grado débil de la ozonoterapia en el tratamiento del dolor por hernia discal en casos de falta de respuesta a tratamientos convencionales. Sería preciso, no obstante, disponer de resultados en términos de coste-efectividad frente a las terapias convencionales, para poder recomendar su cobertura con fondos públicos y uso rutinario en el Servicio canario de Salud.
- Es necesario establecer, mediante estudios comparativos o consenso de expertos, las pautas de administración del ozono en pacientes con hernia discal, dadas la variabilidad observada entre estudios.

- Esta recomendación debe ser revisada y confirmada por nuevos ensayos clínicos con mayor tamaño muestral, correcta aleatorización y un seguimiento a largo plazo. Como hemos señalado, se precisan evaluaciones económicas de la ozonoterapia en comparación con el tratamiento habitual, que podrían ser ejecutadas en colaboración con el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de Salud.

6. REVISORES EXTERNOS

Dr. Francisco Javier Robaina Padrón, unidad del dolor, Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín

- Posibles conflictos de interés: (a) Investigador principal de un proyecto de investigación financiado por FUNCIS sobre ozonoterapia en el tratamiento de tumores cerebrales (FUNCIS 2/05).

Dr. Bernardino Clavo Varas, servicio de oncología radioterápica, Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín

- Posibles conflictos de interés: (a) Investigador principal de ensayo clínico con ozono en hernias de disco (financiado por ISCIII - EC 07/90024); (b) Publicaciones sobre su experiencia con ozonoterapia en el Hospital Dr. Negrín; (c) Práctica privada de ozonoterapia; (d) Director de dos tesis doctorales sobre ozonoterapia en modelos animales.

Los revisores externos no influyeron en el diseño de la revisión, criterios de inclusión ni selección de los estudios.

7. REFERENCIAS

- AEPROMO, MADRID DECLARATION ON OZONE THERAPY, In, International Meeting of Ozone Therapy Schools, Madrid, Spain, 2010.
- AlBedah AM, Khalil MK, Elolemy AT, Alrasheid MH, Al Mudaiheem A, Elolemy TM. Ozone therapy in postgraduate theses in Egypt: systematic review. *Journal of the Egyptian Public Health Association*. 2013;88(2):57-66.
- Azarpazooch A, Limeback H. The application of ozone in dentistry: a systematic review of the literature. *J Dent*. 2008;38:104-118.
- Bocci V, Borrelli E, Zanardi I, Travagli V. The usefulness of ozone treatment in spinal pain. *Drug Des Devel Ther*. 2015 May 15;9:2677-85.
- Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, Volta GD, Guindani M, Leonardi M. Intraforaminal O2-O3 versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: Randomized controlled study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26:996-1000.
- Brazzelli M, McKenzie L, Fielding S, Fraser C, Clarkson J, Kilonzo M, Waugh N. Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of Healozone for the treatment of occlusal pit/fissure caries and root caries. *Health Technol Assess Rep* 2006; 10: No. 16. Health Technology Assessment, NHS R&D HTA Programme.
- Burke FJ. Ozone and caries: a review of the literature. *Dental Update*. 2012;39(4):271-2,275-8.
- Gallucci M, Limbucci N, Zugaro L, Barile A, Barile A, Stavroulis E, Ricci A, Galzio R, Masciocchi C. Sciatica: Treatment with intradiscal and intraforaminal injections of steroid and oxygen-ozone versus steroid only. *Radiology* 2007; 242:907-913.
- Liu J, Zhang P, Tian J, Li L, Li J, Tian JH, Yang K. Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 10:CD008474.
- Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*. 2012;15(2):E115-29.
- Melchionda D, Milillo P, Manente G, Stoppino L, Macarini L. Treatment of radiculopathies: a study of efficacy and tollerability of paravertebral oxygen-ozone injections compared with pharmacological anti-inflammatory treatment. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012 Jul-Sep;26(3):467-74.
- National Institute for Clinical Health and Excellence (NICE). Final appraisal determination. Healozone for the treatment of tooth decay (occlusal pit and fissure

caries and root caries). Disponible en: <http://www.nice.org.uk/pd/FADHealozone.pdf>.

- Paoloni M DSL, Cacchio A, Apuzzo D, Marotta S, Razzano M, Franzini M, Santilli V. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation. *Spine* 2009;34:1337-1344.
- Perri M, Grattacaso G, di Tunno V, Marsecano C, Gennarelli A, Michelini G, Splendiani A, Di Cesare E, Masciocchi C, Gallucci M. T2 shine-through phenomena in diffusion-weighted MR imaging of lumbar discs after oxygen-ozone discolysis: a randomized, double-blind trial with steroid and O2-O3 discolysis versus steroid only. *Radiol Med*. 2015 Oct;120(10):941-50.
- Schwartz A, Martinez-Sanchez G, Re L, et al. Guía para el uso médico del ozono. Fundamentos terapéuticos e indicaciones, Madrid, 2011.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Feb 15;7:10.
- Steppan J, Meaders T, Muto M, Murphy KJ. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *Journal of Vascular & Interventional Radiology*. 2010;21(4):534-48.
- Trujillo S, Almazán C. Indicaciones de la ozonoterapia. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2014.
- Vidal-Serrano S, Hermosilla-Gago T. Efectividad clínica de las intervenciones con ozono. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008.
- Zambello A, Fara B, Tabaracci G, Bianchi M. Epidural steroid injection vs paravertebral O2-O3 infiltration for symptomatic herniated disc refractory to conventional treatment: A prospective random ized study. *Rivista di Neuroradiologia* 2006;5:123-127.

8. ANEXOS

ANEXO I: Estrategia de búsqueda en MEDLINE (OVID)

1	exp Ozone/tu [Therapeutic Use]
2	(ozonetherapy or ((ozone and therapy) or (ozone and treatment))).tw.
3	1 or 2
4	limit 3 to (humans and (czech or english or spanish) and ("reviews (best balance of sensitivity and specificity)" or "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" or "economics (best balance of sensitivity and specificity)" or "costs (best balance of sensitivity and specificity)"))

ANEXO II: Criterios para utilizar la herramienta AMSTAR de evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas

1. ¿El diseño se proporcionó a priori?

Si: La pregunta de investigación y los criterios de inclusión se establecieron antes de iniciar la revisión, es decir revisiones sistemáticas que disponen de protocolo de investigación (por ej.: Cochrane) o se realizaron dentro de programas de investigación específicos (ETS, *Preventive Services Task Force*, AHRQ, NICE, etc.).

No: los autores declararon que no hay protocolo disponible.

No se puede responder: no se dispone de información.

2. ¿La selección de estudios y extracción de datos se realizó por pares?

Si: al menos dos investigadores realizaron la extracción de datos de manera independiente y el método para alcanzar el consenso en caso de desacuerdo fue descrito. También se responderá “si” cuando solo la selección o la extracción se realizó por pares.

No: los autores declararon que tanto la selección de estudios como la extracción de datos fue realizada para una persona o que uno de los autores revisó lo que realizó el otro.

No se puede responder: no se dispone de información o ésta fue parcial.

3. ¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?

Si: la búsqueda bibliográfica fue ejecutada en al menos dos recursos electrónicos; se proporcionaron detalles sobre las bases de datos, la fecha de realización, las palabras clave y/o la estrategia de búsqueda empleada; la búsqueda fue complementada mediante la revisión de la bibliografía de los estudios localizados, los registros específicos disponibles o la consulta a expertos en el problema de salud a estudio.

No: alguna de las características de la búsqueda no se detalló.

No se puede responder: no se dispone de información o ésta fue parcial (por ej.: las bases de datos se describieron pero faltan las palabras clave empleadas o la fecha de realización de la búsqueda).

4. ¿El tipo de publicación (por ej.: literatura gris) se empleó como un criterio de inclusión?

Si: los autores indicaron que excluyeron estudios de la revisión basándose en el tipo de publicación o el idioma.

No: los autores realizaron la búsqueda de estudios sin tener en cuenta el tipo de publicación. No excluyeron estudios de la revisión sistemática basándose en el tipo de publicación o el idioma.

No se puede responder: no se dispone de información.

5. ¿Se proporcionó un listado de estudios (incluidos y excluidos)?

Si: se incluyó una lista y se proporcionó información sobre cuántas referencias fueron localizadas mediante la estrategia de búsqueda, cuantas fueron consideradas para su inclusión, cuántas fueron incluidas/excluidas y porqué.

No: no se dispone de información o solo se proporcionó un listado de estudios incluidos.

No se puede responder: información parcial (por ej.: se proporcionó un listado de las referencias de los estudios excluidos pero éstos no aparecen en el texto).

6. ¿Se proporcionaron las características de los estudios incluidos?

Si: se proporcionó información sobre los participantes, intervenciones y resultados, y los rangos de las características relevantes tanto en tablas como en texto.

No: no se dispone de información.

No se puede responder: información parcial (por ej.: solo se describe el año de publicación y la intervención o solo se describe alguno de los estudios incluidos).

7. ¿Se evaluó y documentó la calidad de la evidencia de los estudios incluidos?

Si:

No: no se dispone de información.

No se puede responder: los autores declararon que se realizó la evaluación de la calidad de la evidencia pero no describieron como se realizó.

8. ¿Se empleó de manera adecuada la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones?

Si: la calidad (y las limitaciones) de los estudios incluidos se consideraron en el análisis de los resultados y la elaboración de conclusiones y recomendaciones de la revisión.

No: se realizó la evaluación de la calidad pero esta no fue mencionada en los resultados, las conclusiones o las recomendaciones.

No se puede responder: el impacto de la calidad de los estudios no es clara o no se empleó en las conclusiones.

No aplicable: la calidad científica de los estudios de los estudios incluidos no evaluada en un primer término.

9. ¿Se emplearon métodos adecuados para el análisis agregado de los hallazgos de los estudios?

Si: si los resultados fueron agrupados estadísticamente, se evaluó y empleó la heterogeneidad para decidir qué modelo estadístico utilizar. Si existe heterogeneidad, la pertinencia de combinar estudios fue valorada por los autores de la revisión; también si es apropiado la realización de un resumen narrativo.

No: existe heterogeneidad pero no se discute, se emplea por defecto el modelo de efectos fijos.

No se puede responder: no se describen los resultados del test de heterogeneidad o no se especifica el modelo (efectos fijos o aleatorizados) empleado.

10. ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?

Si: se consideró y evaluó el sesgo de publicación. Se emplearon diagramas de embudo-*funnel plot* u otros métodos.

No: el sesgo de publicación no fue evaluado por alguna razón o no se dispone de información.

No se puede responder: solo se menciona o discute en las conclusiones.

11. ¿Se declaró la existencia de conflicto de interés?

Si: los conflictos de interés y las fuentes de financiación se reconocen claramente tanto en la revisión sistemática como en los estudios incluidos.

No: los conflictos de interés y las fuentes de financiación solo fueron registrados en uno de ellos o no fueron registrados.

Fuente: Adaptado al español de Shea, B.J., Grimshaw, J.M., Wells, G.A., Boers, M., Andersson, N., Hamel, C., & Bouter, L.M. (2007). Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*, 7(10). doi: 10.1186/1471-2288-7-10