

Efectividad clínica de las intervenciones con ozono

Clinical effectiveness of ozone
interventions. *Full text.*

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2008

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

AETSA 2006/27



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Sanidad y Consumo

AIE Agencia de Evaluación
TIS de Tecnologías Sanitarias



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Efectividad clínica de las intervenciones con ozono

Clinical effectiveness of ozone
interventions. *Full text*

Vidal Serrano, Silvia

Efectividad clínica de las intervenciones con ozono = Clinical effectiveness of ozone therapies / Silvia Vidal Serrano y Teresa Hermosilla Gago; [Traducido por Alison Turner].- Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008.

190 P; 24 cm

Ozono/uso terapéutico . 2. Evaluación de Eficacia-Efectividad de Intervenciones I Hermosilla Gago, Teresa II. Turner, Alison (trad.)III. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IV. España. Ministerio de Sanidad y Consumo

Autores: Silvia Vidal Serrano y Teresa Hermosilla Gago

Traducido por: Alison Turner

Dirección técnica: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Este documento ha sido realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio Renta Sevilla, 2ª planta

41020 Sevilla

España – Spain

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.

© de los contenidos: Consejería de Salud - JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN: 978-84-96990-13-5

NIPO: 354-07-054-0

Depósito Legal: SE-4523-2008

Imprime: Utrera Grafica - 95 586 49 17- utreragrafica@gmail.com

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

<http://publicaciones.administracion.es>

<http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa>

Efectividad clínica de las intervenciones con ozono

Clinical effectiveness of ozone
interventions. *Full text*



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

Plan de **Calidad**
para el Sistema Nacional
de Salud



ISC

Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Sanidad y Consumo

AIE Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias



JUNTA DE ANDALUCIA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

Revisores externos:

Juan Antonio Guerra de Hoyos. *Equipos Básicos de Atención Primaria, Servicio Andaluz de Salud*. Antonio Hernández Torres. *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo*.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores reconocen y agradecen a los revisores su dedicación y aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Resumen ejecutivo	11
Introducción	15
Objetivos	19
Métodos	21
Resultados	25
1. Patologías de la columna vertebral	26
1.1. Hernia discal	26
1.2. Espondilistesis con espondilolisis	31
1.3. Otras patologías dolorosas de la columna vertebral (lumbalgia y/o cervicalgia)	32
2. Asma Bronquial	33
3. Caries dental	34
4. Condromalacia rotuliana	36
5. Enfermedad de Menière	36
6. Gonartrosis	36
7. Isquemia arterial crónica de miembros inferiores	37
8. Patología de la articulación temporo-mandibular (ATM)	38
9. Pie de atleta o tiña podal	38
10. Tendinopatías	39
11. Trastornos dolorosos del tejido blando esquelético	41
12. Tumores de cabeza y cuello	41
13. Úlcera diabética	42
Efectos adversos asociados a las intervenciones con ozono	42
Discusión	45
Conclusiones	49
Recomendaciones	51

Referencias	53
Anexos	59
Anexo I: Búsqueda bibliográfica	59
Anexo II: Estrategia de búsqueda	60
Anexo III: Causas de exclusión	64
Anexo IV: Patologías identificadas	65
Anexo V: Características de los estudios	67
Clinical effectiveness of ozone therapies	105

Resumen ejecutivo

Título: “Efectividad clínica de las intervenciones con ozono ”

Autores: Silvia Vidal Serrano y Teresa Hermosilla Gago

Introducción

El ozono con fines terapéuticos (*ozono medicinal*) es una mezcla como máximo de un 95% de oxígeno (O₂) y un 5% de ozono (O₃). La terapia de ozono es una tecnología que se está utilizando actualmente en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades, con una difusión creciente en el ámbito médico. Este tratamiento no es está exento de riesgos, que en algunos casos pueden llegar a ser graves. Estas circunstancias y la existencia de un informe previo publicado por AETSA en el año 2003 sobre la terapia de ozono en la hernia discal, han motivado la realización de un informe con el objetivo de sintetizar y analizar la información sobre la efectividad de las intervenciones con ozono realizadas con fines terapéuticos.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura. Se desarrollaron estrategias de búsqueda en MEDLINE, EMBASE y CINAHL. Otras fuentes de información consultadas fueron: Tripdatabase, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Agencias de evaluación pertenecientes a la *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), páginas web relacionadas con el tema y búsqueda manual en citas bibliográficas de trabajos relevantes y en revistas especializadas.

La validez y calidad metodológica de cada estudio fue evaluada utilizando la lista de comprobación del CRD.

Resultados

La estrategia de búsqueda localizó 167 documentos, recuperándose para su lectura a texto completo 82, de los cuáles 56 fueron incluidos por cumplir los criterios de inclusión establecidos: 8 ensayos clínicos, 10 estudios cuasiexperimentales, 1 cohorte retrospectiva, 26 series de casos, 3 revisiones sistemáticas, 1 informe de evaluación, 1 informe técnico, 1 revisión narrativa y 5 casos clínicos. Los documentos incluidos abarcan un total de 13 patologías en las que el ozono es aplicado con fines terapéuticos: Asma, caries dental, condromalacia rotuliana, enfermedad de Menière, gonartrosis, isquemia arterial de miembros inferiores, patologías de la articulación temporomandibular, patologías de la columna vertebral, patologías del tejido blando musculoesquelético, pie de atleta, tendinopatías, tumores de

cabeza y cuello y úlcera diabética.

La calidad metodológica de los estudios originales analizados es baja. Las principales limitaciones metodológicas encontradas son: asignación a los grupos de tratamiento no aleatoria confusa o inadecuada, escasa definición de los criterios de inclusión y características de la población, ausencia de enmascaramiento de los evaluadores de resultados y participantes, escalas de medida no validadas, pérdidas o abandonos no especificadas, análisis estadístico no descrito, diferencias en el tratamiento entre los grupos de comparación no relacionadas con la intervención a estudio, etc.

Casi la mitad de los documentos analizados estudian la efectividad del ozono en el tratamiento de diversas enfermedades de la columna vertebral, principalmente en la hernia discal de localización lumbar. La heterogeneidad clínica y la pobre calidad metodológica de todos los estudios impidió combinar los resultados para su análisis.

Los resultados obtenidos en pacientes con hernia discal, en relación a la desaparición y/o mejoría del dolor, oscilan entre un 32,3% y un 83,2% de los casos. Otros resultados apuntan que el ozono es: más efectivo que los corticoides para tratar el hombro doloroso, es una buena alternativa al tratamiento con antifúngico en la tiña del pie o que el tratamiento convencional en las tendinitis, es superior en eficacia al tratamiento antibiótico sistémico en pacientes diabéticos con úlceras o a las prostaciclina en la isquemia arterial.

En relación a la seguridad de esta tecnología, muchos de los estudios no recogen los efectos adversos y los más graves son publicados como informes de un caso. Los efectos adversos de carácter grave o mortal más destacados son un accidente cerebrovascular, una hemorragia aguda bilateral vitreoretiniana, un caso de irritación meníngea y cinco muertes por embolismo gaseoso.

Conclusiones

El ozono ha sido probado en el tratamiento de múltiples y variadas enfermedades, principalmente para el control del dolor en patologías del área traumatológica, principalmente la hernia discal.

No se ha localizado ningún ensayo clínico u otro tipo de estudio que pueda proporcionar evidencia de buena calidad.

Los estudios analizados presentan una alta probabilidad de sesgos.

A pesar del amplio número de estudios analizados en los que se describen buenos resultados tras la aplicación de la terapia de ozono, la baja calidad metodológica de dichos estudios obliga a considerar con mucha cautela estos resultados. La evidencia disponible no permite determinar la efectividad del ozono en las patologías estudiadas.

El uso del ozono con fines terapéuticos no está exento de riesgos y efectos adversos.

Las conclusiones alcanzadas en el primer informe realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el año 2003 sobre la efectividad y eficacia del ozono en el tratamiento de la hernia discal, la baja calidad de los estudios científicos disponibles y la insuficiente evidencia científica se mantiene en el presente informe.

Introducción

El término ozono procede del griego *ozein*, “tener olor”^a, debido a que el ozono es un gas de color azul pálido y fuerte olor.

El ozono puede encontrarse de forma natural en la las capas altas de la atmósfera formando lo que se conoce como “capa de ozono”, que es de gran importancia biológica ya que atenúa los efectos de la radiación ultravioleta. Sin embargo, a nivel del suelo, el ozono es un contaminante de alta toxicidad, perjudicial para los seres vivos porque daña las membranas celulares, principalmente por su potente acción oxidante. En los seres humanos, la inhalación de este ozono incluso a bajas concentraciones, parece estar implicado en la aparición de síntomas respiratorios en sujetos susceptibles como son los niños asmáticos¹.

El ozono, obtenido artificialmente, se utiliza principalmente como esterilizante en múltiples aplicaciones a nivel industrial tales como conservación de alimentos, blanqueamiento de telas y ceras, etc.

El ozono con fines terapéuticos (ozono medicinal) es en realidad una mezcla de cómo máximo un 95% de oxígeno y un 5% de ozono. Aunque se tiene constancia de la utilización del ozono en Medicina desde principios del siglo XX, su uso con fines terapéuticos en humanos comenzó a extenderse a partir de la Primera Guerra Mundial donde era utilizado para la desinfección de heridas².

El ozono utilizado en medicina es producido mediante unos dispositivos denominados generadores de ozono. La molécula de ozono (O₃), se forma por la unión de una molécula de oxígeno (O₂) con un átomo libre de oxígeno. Los átomos libres, y consecuentemente el ozono, son el resultado de la disociación de las moléculas de oxígeno cuando éstas se ven sometidas a una fuerte descarga eléctrica de alto voltaje y alta frecuencia. Estos dispositivos producen concentraciones de ozono entre 1 y 100 mcg por ml de oxígeno, que varían en relación a la finalidad terapéutica para la que se utilice. Estos generadores, que no cuentan con la autorización de la Agencia del Medicamento estadounidense (FDA), en la Unión Europea son considerados y regulados como productos sanitarios.

El ozono puede ser administrado por diferentes vías o técnicas, dependiendo de la patología para la que se utilice. Las principales son las siguientes:

^a Ozono. (Del gr. ὀζειν, tener olor). m. Quím. Estado alotrópico del oxígeno, producido por la electricidad, de cuya acción resulta un gas muy oxidante, de olor fuerte a marisco y de color azul cuando se liquida. Se encuentra en muy pequeñas proporciones en la atmósfera después de las tempestades. Diccionario de la Lengua española. Vigésima edición.

- Autohemoterapia (AHT). Consiste en la extracción entre 50 y 250 ml de sangre venosa del paciente, que tras ser mezclada con ozono fuera del organismo, en una bolsa o en un bote, es de nuevo transfundida o inyectada por vía intramuscular al paciente.
- Ozonización y oxigenación extracorpórea de la sangre. Consiste en mezclar la sangre con ozono en un circuito cerrado, con una técnica semejante a la hemodiálisis. La diferencia respecto a la AHT es que permite tratar con ozono un mayor volumen de sangre en la misma sesión.
- Infiltraciones. El ozono es inyectado intra o periarticular, subcutáneo o en el disco intervertebral, etc.
- Insuflación. El gas ozono es introducido mediante una sonda a nivel rectal, vaginal, vesical, pleural, peritoneal, etc. También se puede administrar insuflaciones a presión en baños de aguas mineromedicinales.
- Local. El ozono es insuflado en el interior de un accesorio o bolsa de plástico que se coloca rodeando la zona a tratar. También existen cremas o aceites con ozono, como el aceite de girasol ozonizado.

Al ozono se le atribuyen muchas propiedades biológicas como son capacidad antiinflamatoria, inmunomoduladora, etc.

Las áreas médicas y patologías en las que se ha aplica la terapia de ozono son múltiples y diversas, e incluyen desde enfermedades infecciosas (tuberculosis, infección por VIH, sinusitis, rinitis, etc), patología ortopédica y traumatológica hasta enfermedades degenerativas o enfermedades vasculares, etc^{3,4}.

La terapia de ozono está siendo utilizada desde hace años en diferentes países del mundo, principalmente Italia, Rusia, Alemania y Cuba. La difusión de esta tecnología es creciente, así en el Reino Unido, según datos de la industria en relación al número de dispositivos vendidos hasta junio del 2004, se calculó que aproximadamente un millón de personas habían recibido ozono para el tratamiento de las caries dentales. Estos datos publicados en una revisión sistemática⁵ contrastan con las conclusiones alcanzadas en la misma sobre la falta de evidencia existente sobre la efectividad y coste-efectividad de esta tecnología. En nuestro país, la utilización clínica del ozono, se desarrolla fundamentalmente en el ámbito de la medicina privada, desconociéndose la casuística de pacientes tratados hasta el momento. Por otro lado, se ha detectado que la terapia de ozono suscita interés entre los ciudadanos, confirmando la creciente difusión de esta tecnología en los últimos años. Un porcentaje no despreciable de solicitudes (12/171, 7%) realizadas por los ciudadanos, a través de la línea de atención directa al ciudadano, que la Agencia de Evaluación Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) ofrece desde el Mayo de 2005, han sido sobre la terapia de ozono.

La AETSA publicó en el año 2003, un informe de evaluación⁶ en el que concluía que la evidencia científica, hasta ese momento disponible, era insuficiente y de baja calidad para demostrar la efectividad de la terapia de ozono en el tratamiento de la hernia discal.

En este contexto, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía ha identificado como un tema de investigación de especial interés “Efectividad Clínica de las Intervenciones con Ozono;” por sus implicaciones, expectativas generadas y la controversia existente desde hace unos años sobre su aplicación en Medicina, proponiendo al Ministerio de Sanidad y Consumo como proyecto a desarrollar en el marco del convenio de colaboración para el desarrollo del Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud.

Objetivos

Sintetizar y analizar la información sobre la efectividad de las intervenciones con ozono realizadas con fines terapéuticos.

Métodos

En primer lugar se llevó a cabo una búsqueda de información general, como aproximación al tema de estudio, a través del Clinical Evidence, Best Evidence, Medscape y *Critically Appraised Topics*.

Posteriormente, se realizó una revisión sistemática que se inició con la búsqueda de la literatura científica mediante:

- Buscadores especializados: TripDatabase, Scirus, SUMSearch y OMNI.
- Consulta de las principales bases de datos referenciales (MEDLINE, EMBASE y CINAHL) y otras fuentes de datos como: The Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews y The Controlled Trials Register), Current Contents, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) y la base de datos de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov.
- Búsqueda en cada una de las Agencias de Evaluación de Tecnologías pertenecientes a la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), así como en otros organismos o instituciones relacionadas con la evaluación de tecnologías no pertenecientes a INAHTA.
- Identificación de asociaciones, centros especializados y sociedades científicas a través de Google.
- Revisión secundaria de la bibliografía aparecida en la literatura relevante recuperada y búsqueda manual en los índices de revistas especializadas, así como de literatura gris.

En el Anexo I se recogen los pasos seguidos para el proceso de la búsqueda bibliográfica, así como el listado de las principales fuentes de información utilizadas.

Para la búsqueda en las bases de datos de MEDLINE, EMBASE y CINAHL se utilizaron dos estrategias de búsqueda. Por un lado, se aplicó la misma estrategia diseñada para el informe, previamente publicado, sobre hernia discal y ozono⁶ pero acotándola entre enero de 2003 y junio de 2006. Y por otro lado, se creó una nueva estrategia cuyos límites temporales fueron establecidos entre enero de 1999 y junio de 2006. Las estrategias de búsqueda aplicadas se especifican con detalle en el Anexo II.

La selección de los documentos se realizó según los criterios de inclusión y exclusión siguientes:

Criterios de inclusión

Tipo de estudios: metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos control, series de casos y estudios antes-después. También se consideraron otros documentos como informes de evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica.

Participantes: Personas de ambos sexos con independencia de su problema de salud.

Tipo de intervención: ozono sólo o combinado con otra intervención (tratamiento farmacológico, fisioterapia, etc).

Medidas de resultados:

Cambios morfológicos.

Cambios en los síntomas y signos principales de la enfermedad.

Cambios en la funcionalidad.

Cambios en la calidad de vida.

Satisfacción del paciente.

Efectos adversos: para este parámetro se incluyó cualquier estudio, independientemente del diseño y del número de casos.

Criterios de exclusión

Estudios experimentales realizados en animales.

Estudios realizados sobre ozono ambiental.

Aplicaciones del ozono con fines no terapéuticos (por ejemplo tratamientos estéticos).

Serie de casos con menos de 10 pacientes en el seguimiento.

Artículos de opinión o de carácter narrativo, cartas al director, editoriales o resúmenes de congresos.

Documentos publicados en idiomas distintos al inglés, francés, italiano y español.

Los criterios de inclusión y exclusión sirvieron, en una primera fase, para seleccionar sobre citación y/o resumen los documentos a recuperar a texto completo. Los documentos sin resumen o aquellos en los que existía duda sobre su inclusión fueron recuperados a texto completo para reevaluar los criterios de selección.

En una tabla de síntesis fueron recogidas las principales variables y la calidad metodológica de cada trabajo. La validez y calidad metodológica fue analizada mediante la probabilidad de sesgos y como lista de comprobación se utilizó la propuesta por el Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

de la Universidad de York⁷. La calidad de las revisiones sistemáticas se evaluó utilizando la lista del Instituto Nacional Británico para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE)⁸.

Resultados

En las bases de datos electrónicas de MEDLINE, EMBASE y CINAHL se obtuvieron 135 citaciones y/o resúmenes de los cuales eliminando duplicados quedaron 115. Se seleccionaron 33 artículos para ser recuperados a texto completo, de los que uno no pudo ser recuperado⁹, incluyéndose finalmente 21. También fueron localizados un informe técnico, un informe de evaluación de tecnologías sanitarias y tres revisiones sistemáticas. Tres documentos sobre evaluación de tecnologías fueron excluidos.

De la búsqueda manual llevada a cabo en revistas especializadas se seleccionaron 44 artículos, de los cuales se incluyeron tras la lectura a texto completo 30.

Las causas de la exclusión de las citaciones y/o referencias, así como, de los documentos a texto completo obtenidos de las bases de datos y de la búsqueda manual se especifican en el Anexo III (Tabla 1).

Finalmente, un total de 50 documentos fueron incluidos: 8 ensayos clínicos, 10 estudios cuasiexperimentales, 1 cohorte retrospectiva, 26 series de casos, 3 revisiones sistemáticas, 1 informe de evaluación y 1 informe técnico. Además, se incluyeron 6 artículos (1 revisión narrativa y 5 casos clínicos) en los que se describen efectos adversos, hay que recordar que en este apartado no se han aplicado los mismos criterios de selección en relación al diseño del estudio.

Mediante los documentos consultados, se identificaron un total de 50 patologías (Anexo IV) en las que se aplica la terapia de ozono. Si bien, los artículos seleccionados para su revisión, aplicando los criterios de inclusión y exclusión establecidos, comprenden un total de 13 patologías: Asma, caries dental, condromalacia rotuliana, enfermedad de Menière, gonartrosis, isquemia arterial de miembros inferiores, patologías de la articulación temporomandibular, patologías de la columna vertebral, patologías del tejido blando musculoesquelético, pie de atleta, tendinopatías, tumores de cabeza y cuello y úlcera diabética.

La calidad de los artículos seleccionados y analizados fue pobre. En relación a los ocho ensayos clínicos analizados, las principales limitaciones metodológicas están relacionadas con una randomización incierta o dudosa, la ausencia de enmascaramiento de los evaluadores de resultados y de los pacientes y la incertidumbre sobre la comparabilidad de los grupos al inicio del estudio.

Entre los aspectos metodológicos que afectan a la validez de la mayoría de los estudios evaluados destacan la información insuficiente o ausente sobre: los criterios de inclusión, las características de la población,

las pérdidas y/o abandonos y el análisis estadístico de los resultados. Los resultados aportados fueron de tipo descriptivo en la mayor parte de los casos, no efectuándose ni contraste de hipótesis ni pruebas de significación estadística.

Las dos revisiones sistemáticas, sobre la efectividad del ozono en la prevención de la caries central, resultaron ser de buena calidad y la realizada sobre el ozono en las enfermedades reumáticas fue de calidad media.

Las características más importantes de los estudios incluidos (excepto los trabajos sobre efectos adversos), así como la evaluación de la calidad metodológica de cada documento individualmente, se recogen en el Anexo V.

A continuación, los resultados obtenidos en los trabajos revisados, son descritos según patologías para facilitar la valoración de los mismos.

1. Patologías de la columna vertebral

Casi la mitad de los documentos evaluados, estudian el efecto del tratamiento con ozono en diversas enfermedades de la columna vertebral. De estos, la mayoría (19/26) estaban exclusivamente dedicados al tratamiento con ozono de la hernia discal. El resto de los trabajos incluían pacientes con lumbalgia o cervicalgia, secundarias a diferentes patologías de la columna vertebral y un artículo incluía sólo pacientes con espondilolistesis. Como ya se ha comentado, todos los artículos analizados son de baja calidad y presentan importantes limitaciones metodológicas.

1.1 Hernia discal

La hernia de disco se produce por el desplazamiento del disco más allá del espacio intervertebral. Las hernias son más frecuentes en la región lumbar de la columna. Clínicamente la hernia de disco se caracteriza por dolor de características mecánicas (empeora con el esfuerzo, la tos, la risa, etc) que se puede irradiar hacia los glúteos, las piernas y los pies (lumbociática). Otros síntomas que pueden aparecer, por compresión nerviosa, van desde hormigueos, entumecimiento, pérdida de sensibilidad, trastornos motores, etc. En casos avanzados puede existir debilidad o atrofia muscular.

La mayoría de los artículos revisados abordan la efectividad de la terapia de ozono en el tratamiento de la hernia discal de localización lumbar y/o lumbosacra. El resto, tres están centrados en la hernia cervical¹⁰⁻¹² y uno incluye pacientes con hernia cervical o lumbar¹³.

El tipo de diseño fue el siguiente: 3 estudios cuasiexperimentales, 1 cohorte retrospectiva, 14 series de casos y una revisión sistemática.

Población

Los criterios de inclusión de los pacientes estudiados, en general, son dolor de espalda resistente al tratamiento conservador (médico y/o terapia física) y signos de herniación discal confirmados mediante TAC y/o RMN. El tiempo mínimo de duración del dolor resistente a medidas conservadoras de los pacientes incluidos, varía, entre los estudios, de días a años.

La mayoría de los trabajos incluyen pacientes con hernias localizadas a varios niveles. Tres de ellos, incluyen sólo pacientes con hernia única¹⁴⁻¹⁶. Por otro lado, el tipo de hernia discal incluida difiere según el estudio, desde hernias no contenidas¹⁷⁻¹⁹ hasta hernias contenidas^{20,21}. El resto de los estudios emplea otro tipo de clasificación como prolapso, protusión, extrusión, hernia migrada, etc.^{12-14,22,23} o bien no lo especifica^{10,11,15,16,24,25}.

Los criterios de exclusión difieren entre algunos de los trabajos, de modo que, mientras en unos se incluyen hernias calcificadas²³ o con estenosis del canal medular²⁶, en otros este tipo de lesiones son excluidas. Los pacientes con signos de déficit motor neurológico severo fueron excluidos en la mayoría de los trabajos, excepto en dos de los estudios: en el estudio de Paradiso¹⁴ los criterios de inclusión no están claramente definidos y estudian como resultados el déficit motor grave y en el trabajo de Alexandre¹⁰ un 78,99% de los pacientes incluidos presentan déficit motor de diferentes grados de severidad.

Por último, mientras algunos estudios incluyen pacientes con recidiva de la hernia discal tras ser sometidos a cirugía espinal^{20,21,23} otros excluyen a los pacientes con este antecedente.¹⁷⁻¹⁹

Intervención

Las infiltraciones de ozono son aplicadas, bajo control fluoroscópico y/o TAC, en la mayoría de los estudios a nivel del disco intervertebral (o intradiscal). En algunos trabajos son combinadas con inyecciones en otras localizaciones próximas al disco (musculatura paravertebral, espacio paraespinal, periganglionar...). En uno de los trabajos¹³ los pacientes con hernia cervical son tratados con ozono intradiscal y aquellos con localización lumbar de la herniación con infiltraciones paravertebrales bilaterales.

La dosis y concentración de ozono administradas son heterogéneas entre los trabajos revisados, variando las dosis de 1,5 a 20 ml y la concentración de 10 a 40 mcg de ozono /ml de oxígeno. Tampoco existe coincidencia en el número de sesiones, así, en unos se aplica una única sesión y en otros se establece para todos los pacientes un número determinado de éstas^{11,13,15}. En algunos estudios, sólo un porcentaje de los pacientes incluidos reciben más de una sesión, sin que se especifique el criterio seguido para repetir la inyección de ozono^{18,22,24,25}.

En relación, a la medicación adicional seguida por los pacientes para el control de la sintomatología álgica, sólo dos de los estudios^{10,13} especifican que los corticoides orales no pueden ser asociados al tratamiento con ozono. En otros trabajos, se asocia al ozono corticoides, a nivel local y/o sistémico^{11,12,16,21,25,27} y en uno de estos estudios, a algunos pacientes se les permite tomar antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pero este parámetro no es recogido en como variable de resultados.

Medidas de resultados y resultados de los estudios

Dolor

El dolor, como síntoma más importante de la patología discal, es medido en todos los estudios analizados.

Los instrumentos utilizados para la evaluación del dolor son el método de Mac Nab estándar²⁵ o modificado^{11,12,15,20-24,27} y la escala visual analógica (EVA)^{14,17-19}. En ninguno se especifica la validación de estas escalas al idioma de origen. En cinco estudios^{10,13,16,26} no se describe la escala de medida utilizada.

El porcentaje de pacientes que presentaron resolución completa del dolor, teniendo en cuenta el periodo más largo de seguimiento de cada estudio, varía para la hernia lumbar, entre un 32,3% y un 83,2% y para la cervical, entre un 57 % y un 94% de los casos.

Los porcentaje de casos con escasa o total ausencia de mejoría de la sintomatología dolorosa y/o empeoramiento oscilan en la hernia lumbar entre el 2,5% y el 50% y para hernia de localización cervical, entre ningún caso a un máximo de 24%.

El tiempo de seguimiento y de evaluación de los resultados varía entre los estudios entre 2 meses y 3 años. En este sentido, en los trabajos que miden los resultados en diferentes momentos, se observa que el porcentaje de casos con resolución o disminución del dolor disminuye con el tiempo^{14,24}. Por ejemplo, en el trabajo de Paradiso de un 98% de los casos a los 4-6 meses a un 85,3 % a los 3 años y en el de Venza de un 87,6% en la primera semana

a un 83,2% a los 6 meses. Por el contrario, en otro estudio²⁵ el porcentaje de casos en los que desaparece el dolor fue mayor a los 12 meses (39,17%) que a la semana de tratamiento (28,17%).

Según el tipo de hernia, dependiendo si el anillo fibroso está o no conservado (hernia discal contenida o no contenida, respectivamente), los resultados obtenidos en relación a la curación o mejoría del dolor parecen ser mejores cuando la hernia es no contenida^{14,17-19}

Según se desprende de dos trabajos^{21,23}, con un amplio número de pacientes, el porcentaje de éstos que experimentan resolución de la sintomatología dolorosa es similar, en los pacientes con hernia única que en aquellos con hernias a distintos niveles. Por otra parte, los peores resultados según uno de los estudios²³, se obtienen en: pacientes con recidiva de la hernia discal intervenidos quirúrgicamente, casos de hernia discal calcificada y en la hernia discal con estenosis del canal medular (% de fracaso del tratamiento en 35%, 45% y 50%, respectivamente).

Tres estudios de tipo cuasiexperimental y una cohorte retrospectiva, todos de baja calidad, compararon el ozono con otros tratamientos, los resultados en relación a la resolución o mejoría del dolor se detallan en la siguiente tabla:

Referencia	Calidad Metodológica	Medida de resultados (meses)	Resolución o mejoría del dolor (%)		p
			Ozono	Ozono + corticoides	
Andreula ²⁰	Baja	6	70,3	78,3	<0,05
			Ozono	Ozono+ otros tratamientos	
Arena ¹⁵	Baja	nc	65,6	75,9	nc
			Ozono	Cirugía	
Buric ¹⁷	Baja	18	90	93,3	nd
Paradiso ¹⁴	Baja	36	79,3	85,3	nc

Nd: no diferencias; Nc: no consta

En el estudio de Andreula²⁰, el porcentaje de pacientes en los que el tratamiento fue un fracaso (escasa mejoría del dolor o derivación a cirugía), fue mayor en el grupo tratado con ozono que en el grupo de ozono asociado a corticoides (29,7% vs 21,7%). Por otro lado, Arena¹⁵ en su trabajo encuentra que el porcentaje de casos en los que no mejora el dolor fue similar en ambos grupos de tratamiento (5,1% vs 5%). En los dos trabajos restantes^{14,17} no consta el porcentaje de casos donde la intervención no modificó la sintomatología dolorosa.

Incapacidad o limitación funcional

El grado de incapacidad o limitación de los pacientes para las actividades de la vida diaria es estudiado en tres trabajos mediante el cuestionario de Roland Morris^{17,19} y el cuestionario de Oswestry¹⁶. En los dos trabajos realizados por Buric^{17,19} se produce una mejoría de la incapacidad en un 90% de los pacientes, siendo las diferencias estadísticamente significativas respecto al estado pre-tratamiento ($p < 0,001$). Y en el último estudio¹⁶, se observa una mejoría en el grado de incapacidad secundario al dolor lumbar tanto subagudo como crónico.

Disfunción sensitiva y motora

Estos síntomas son recogidos en cuatro de los trabajos revisados^{10,13,14,18} y valorados en dos de ellos^{18,39} mediante la escala de la asociación japonesa de ortopedia (JAO, en sus siglas en inglés).

En el trabajo de Buric¹⁸, a los 18 meses se obtiene una mejoría global del JAO respecto al basal de un 54,7%. En el trabajo de Alexandre¹, la regresión completa de la disfunción sensitiva se observó entorno a el 80% de los casos y de la motora en el 62% de los casos. Por último, Paradiso¹⁴⁹ a los 3 años de seguimiento describe una regresión completa de la disfunción sensitiva en el 80,4% de los casos tratados con ozono, obteniendo similares resultados en el grupo tratado con cirugía (82,5%). La remisión completa de la disfunción motora también fue similar en ambos grupos (85,7% vs 86,65%). En el artículo de Alvarado¹³, el porcentaje de casos que recuperan la sensibilidad tras el tratamiento, fue mayor en los pacientes con hernia cervical que en aquellos con hernia de lumbar (94% y 68%, respectivamente).

Satisfacción con el tratamiento

La satisfacción con el tratamiento es evaluada por Buric en sus tres estudios¹⁷⁻¹⁹. La media de satisfacción alcanzada a los 12 y 18 meses es, en dos de estos trabajos, de un 79,3% $\pm 28,7$ ^{17,19}. En el estudio¹¹ que se compara el ozono con la cirugía no se encontró diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. El tercer estudio¹⁸ muestra a los 18 meses una media de mejoría respecto al pretratamiento de 71,77%.

Cambios morfológicos

La reducción de volumen herniado es evaluado en algunos estudios mediante TAC y/o RMN^{10,14,17-19,22,23}. Mientras unos autores evalúan este parámetro como porcentaje de reducción del material herniado en relación al basal, otros no definen el porcentaje de reducción, obteniendo resultados muy dispares como se puede observar en la tabla siguiente:

	Alexandre ¹⁰	Buric ¹⁹	Buric ¹⁷	Buric ¹⁸	HeX ²²	Muto ²³	Paradiso ¹⁴
Tiempo (meses)	7	3-5	3-5	5	3	6	12
% reducción volumen herniado	ne	>50	>50	>80	ne	ne	100
% de éxito	39,6	47%	53,3	37%	3,7	63	57,3

ne: no especificado

Por último, también se ha incluido en este apartado una revisión sistemática²⁸ sobre el papel del ozono en el tratamiento de las enfermedades osteomusculares. Esta revisión incluye 6 estudios, 5 sobre hernia discal y 1 sobre el síndrome de Raynaud. Este último estudio no ha sido tenido en cuenta por no cumplir los criterios de inclusión respecto al número de pacientes que han sido considerados en esta revisión ($n \geq 10$). De los estudios sobre hernia discal, dos fueron evaluados en el informe previo y los otros dos^{20,23} son analizados en el presente documento. Dicha revisión destaca la baja calidad y la alta probabilidad de sesgo de los estudios clínicos analizados.

1.2. Espondilistesis con espondilolisis

La lesión fundamental en la espondilolisis es un defecto o rotura de la lámina vertebral. La secuela más frecuente de la espondilolisis es la espondilolistesis o desplazamiento hacia delante de una vértebra sobre la adyacente. El síntoma principal es el dolor lumbar que puede irradiar a la región glútea y hacia miembros inferiores.

Se localizó una serie de casos²⁹ que incluía 18 pacientes con espondilolistesis grado I y espondilolisis, de los cuales, un 72,2% mostraron resolución del dolor a los 6 meses de la infiltración de ozono.

1.3. Otras patologías dolorosas de la columna vertebral (lumbalgia y/o cervicalgia)

En este grupo se exponen trabajos evaluados que abordan la efectividad de la terapia de ozono en el tratamiento de la lumbalgia o cervicalgia secundaria a diversas enfermedades de la columna vertebral. Entre las patologías incluidas en estos estudios se encuentran la hernia discal pero excepto en el ensayo clínico, el resto de los estudios no ofrecen los resultados por subgrupos según enfermedades.

Lumbalgia

La lumbalgia o dolor localizado en la región lumbar es una patología frecuente y una causa importante de utilización de los servicios de atención sanitaria y de limitación de la actividad laboral y personal. Alrededor de dos tercios de la población adulta sufre un dolor de espalda a lo largo de su vida³⁰. El dolor lumbar puede irradiarse a la pierna (ciática) o no (lumbalgia simple). Según su duración puede ser clasificada en aguda, subaguda o crónica (>12 semanas). En un elevado porcentaje de casos no se encuentra una causa subyacente.

La efectividad del ozono en el tratamiento de la lumbalgia es estudiada en dos series de casos^{31,32}, un ensayo clínico³³ y dos informes de evaluación de tecnologías sanitarias^{34,35}. Los estudios analizados incluyen pacientes con dolor secundario a una causa establecida (hernia discal, espondilolisis, degeneración discal, etc.). Ninguno de los trabajos localizados aborda la lumbalgia inespecífica o de causa desconocida.

En la serie de casos de Moretti et al³¹, los sujetos son divididos en dos grupos según requiriesen un ciclo (altos respondedores) o dos ciclos de infiltraciones de ozono (bajos respondedores) para que se produjese una disminución significativa de la sintomatología dolorosa. En ambos grupos, se observó una disminución significativa del dolor ($p < 0,05$) tras finalizar el tratamiento respecto al estado previo que se mantuvo hasta los 12 meses del tratamiento.

Otra serie de casos incluye pacientes ancianos con lumbalgia crónica secundaria a enfermedades degenerativas de la columna vertebral³². La infiltración de ozono produjo al año de seguimiento resolución del dolor y retorno a las actividades de la vida diaria en el 34% de los pacientes.

El ensayo clínico³³ comparaba, el tratamiento con inyección periradicular de corticoides con la inyección intraforaminal de ozono en 306 pacientes (166 con patología discal y 140 con patología vertebral no discal). Aunque en general el porcentaje de pacientes con remisión completa del dolor fue mayor en el grupo tratado con ozono, las diferencias sólo fueron

significativas en el grupo de pacientes con patología discal a los 6 meses de seguimiento (74,4% vs 57,5%, $p < 0,021$).

El informe técnico breve³⁴, realizado por el Instituto de Efectividad clínica Sanitaria (IECS) de la ciudad de Buenos Aires, evalúa la efectividad de la ozonoterapia en la discopatía de la columna. En este informe fueron incluidos 15 estudios relevantes aunque posteriormente sólo se analizan siete. Los autores concluían que los resultados obtenidos de los estudios revisados provenían de estudios de baja calidad, por lo que no se podían extraer conclusiones acerca de la efectividad y seguridad de la ozonoterapia a mediano y largo plazo.

La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (AVALIA-t)³⁵ realizó un informe con el objetivo de evaluar la eficacia/ efectividad y seguridad de la ozonoterapia en la hernia discal y otras patologías dolorosas que afectan a la zona lumbar. En este informe se han localizado y analizado un total de 13 documentos (1 guía de práctica clínica (GPC), 1 informe técnico breve, 1 ECA y 10 series de casos). Todos los documentos excepto la GPC han sido incluidos y analizados en este informe. La GPC⁶⁸ incluida es la versión española de la GPC sobre Lumbalgia inespecífica del programa Europeo COSTB13. En esta versión, la ozonoterapia no es recomendada al no ser localizado ningún estudio sobre la eficacia o efectividad de este tratamiento.

Cervicalgia

La cervicalgia o dolor en el cuello secundario a patología de la columna vertebral se puede acompañar de otros síntomas cuando existe compromiso de los nervios como son entumecimiento, hormigueo o debilidad en el brazo o la mano, etc.

Un trabajo³⁷ realizado en pacientes con cervicalgia secundaria a a hernia discal, degeneración del disco, etc), comparaba dos grupos de pacientes: uno tratado con ozono paravertebral y el otro con inyecciones de una mezcla de antiinflamatorio, miorrelajante y anestésico local. El porcentaje de pacientes con resolución completa del dolor, al final del tratamiento, fue mayor en el grupo tratado con ozono (30 % vs 14%). Este porcentaje siguió siendo mayor en el grupo ozono a los 12 meses.

2. Asma Bronquial

El asma es una enfermedad respiratoria crónica caracterizada por la obstrucción reversible, espontáneamente o con tratamiento, de la vía aérea. Es una enfermedad de elevada prevalencia que puede cursar con tos

prolongada, disnea, sibilantes y sensación de opresión torácica.

El único estudio seleccionado para ser revisado³⁸, es un estudio cuasiexperimental, que incluye 113 sujetos diagnosticados de asma extrínseco, divididos en tres grupos de tratamiento: grupo 1 y grupo 2 recibieron ozono mediante autohemoterapia mayor a dosis de 4 mg y 8 mg, respectivamente y el grupo 3 fue tratado mediante insuflaciones rectales de ozono. Entre los resultados obtenidos, se observó una mejoría de la función pulmonar (volumen espiratorio forzado y capacidad vital forzado) tras el tratamiento respecto al basal. Dicha mejoría fue estadísticamente significativa en el grupo tratado con autohemoterapia a dosis de 8 mg y en los tratados mediante insuflaciones rectales. También se describe una mejoría de la sintomatología (disnea y sibilancias) y en el uso de medicación.

3. Caries dental

Las caries son perforaciones que dañan la estructura de los dientes, siendo un trastorno muy frecuente y la causa más frecuente de pérdida de dientes en las personas jóvenes.

Se localizaron dos revisiones sistemáticas^{5,39} y 2 ensayos clínicos^{40,41}.

Las revisiones incluyen ensayos clínicos aleatorizados (ECA), de al menos 6 meses de seguimiento, sobre la efectividad de la terapia de ozono en el tratamiento de la caries dental. El método utilizado para la aplicación de ozono en la caries dental se conoce como “HealOzone”. Este procedimiento consiste en la aplicación directa de este gas en la superficie dental seguido de la utilización de solución remineralizante y material de higiene dental (pasta de dientes, enjuague oral y spray con fluoruro).

La revisión Cochrane³⁹ analizó tres ECA, que también son evaluados en la posterior revisión sistemática realizada por Brazelli et al.⁵.

Se localizaron y evaluaron cinco ECA a texto completo y otros cinco publicados como resúmenes a congresos. El efecto del ozono sobre lesiones cariosas primarias de raíz fue estudiado en dos ECA a texto completo y en un resumen. El tratamiento con ozono en el manejo de caries localizadas en fosas y fisuras fue investigado en tres ensayos a texto completo y en cuatro publicados como resúmenes.

Los estudios sobre lesiones cariosas primarias no cavitadas de raíz, sólo uno de ellos publicado, obtuvieron elevados porcentajes de éxito en relación a la reducción del grado de severidad en las lesiones tratadas con ozono a los 12 y 18 meses. Destacan los bajos porcentajes obtenidos en las lesiones que no recibían ozono. El efecto del ozono en las caries de fosas y fisuras fue estudiado en tres ECA a texto completo ninguno de ellos publicado y que

formaban parte de dos tesis doctorales. Dos de los estudios a texto completo analizados no mostraron grandes beneficios del ozono en las lesiones no cavitadas y cavitadas respecto a las no tratadas. Todo ello contrasta con los resultados de los estudios incluidos en los abstracts de congreso que describen elevados porcentaje de éxito (de un 86,6% a un 100% de reversión de caries). Por último, un ensayo a texto completo también encontró una disminución importante en la severidad de lesiones no cavitadas en la dentición primaria de niños entre 7 y 9 años .

La evaluación económica se basó en el análisis de un documento no publicado y realizado por la industria fabricante del aparato utilizado para la aplicación de ozono de uso dental (HealOzone). Este análisis estuvo limitado por la ausencia de evidencia sobre efectividad y por el desconocimiento de los efectos adversos a largo plazo.

En ninguna de las dos revisiones localizadas se realizó un síntesis cuantitativa de los resultados de los estudios debido a las diferencias entre los estudios en relación a la intervención, las dosis y las medidas de resultados utilizados. En ambas revisiones los ECA analizados fueron clasificados como de baja calidad.

Los dos ensayos clínicos localizados en nuestra búsqueda no están en las revisiones evaluadas. Uno de ellos fue excluido⁴⁰ por tener un seguimiento menor de 6 meses y el otro⁴¹ por estar publicado posteriormente a la fecha de la búsqueda de la bibliografía. Este último, además no cumple los criterios de inclusión establecidos en las revisiones localizadas por medirse los resultados antes de los 6 meses.

El estudio de Baysan and Lynch⁴⁰, es un ensayo clínico en el que un total de 70 lesiones cariosas primarias de raíz fueron randomizadas a ser tratadas con ozono durante 10 o 20 segundos. Se utilizó como grupo control la mitad de la lesión. En ambos grupos de tratamiento se observó una disminución significativa del número de microorganismos respecto al control. Esta reducción fue mayor en las lesiones pequeñas, no cavitadas y menos severas. En el 92 % de las lesiones tratadas con ozono disminuyó su grado de severidad comparado con el que presentaban antes del tratamiento.

El otro ensayo compara⁴¹ el efecto del ozono en caries de fisura no cavitadas en la dentición permanente de 41 pacientes con dos lesiones contralaterales que son asignadas al azar a ser tratadas con ozono o no recibir ningún tratamiento. A los tres meses los autores encontraron diferencias significativas en el número de lesiones revertidas o que presentaban detención de su progresión en el subgrupo de pacientes con alto riesgo de caries.

4. Condromalacia rotuliana

La condromalacia rotuliana o patelar es el ablandamiento y degeneración del cartílago que se encuentra por debajo de la rótula. Los síntomas que aparecen a nivel de la rodilla son sensibilidad, dolor y sensación de rozamiento o fricción con la extensión.

El único estudio localizado⁴² compara el tratamiento con ozono frente a no dar tratamiento, en pacientes que tras ser intervenidos quirúrgicamente por esta patología, seguían presentado dolor y limitación funcional. El tiempo (días) de desaparición o mejoría del dolor, así como de recuperación de la movilidad, fue menor en el grupo que recibió ozono.

5. Enfermedad de Menière

Es un trastorno del oído interno que afecta el equilibrio y la audición y que se caracteriza principalmente por la aparición de vértigo, mareo, pérdida de audición y ruidos en el oído (tinnitus).

Una serie pequeña de pacientes con enfermedad de Menière⁴³, fueron tratados con ozono inhalado combinado con un masaje de presión en la membrana timpánica. Los resultados en relación a los parámetros audiométricos no mostraron una mejoría significativa aunque clínicamente los pacientes reportaron una mejoría subjetiva de los síntomas tras la aplicación del tratamiento.

6. Gonartrosis

La gonartrosis, artrosis u osteoartritis de rodilla consiste en la degeneración progresiva del cartílago de la rodilla que produce dolor e incapacidad funcional progresiva.

Un estudio cuasiexperimental⁴⁴, compara la efectividad de tratamiento con ozono con la infiltración de ácido hialurónico en pacientes con gonartrosis bilateral. En un mismo paciente, una rodilla es tratada con ozono y la otra con ácido hialurónico. Los resultados obtenidos, fueron una mejoría del dolor, de la funcionalidad y la rigidez en todas las rodillas respecto al estado previo al tratamiento sin encontrar diferencias entre ambos tratamientos.

7. Isquemia arterial crónica de miembros inferiores

La arterioesclerosis es la principal causa de la isquemia arterial crónica de miembros o arteriopatía periférica. El síntoma principal de esta patología es el dolor que aparece progresivamente con la deambulación y que cede con el reposo (*claudicación intermitente*). Dependiendo de la severidad de la obstrucción se clasifica en cuatro estadios de menor a mayor gravedad.

Los cuatro estudios seleccionados: 2 series de casos, 1 estudio cuasiexperimental y 1 ensayo clínico incluyen pacientes con síntomas de claudicación intermitente y/o úlcera en miembros inferiores.

- El ensayo clínico⁴⁵, compara el ozono con el tratamiento con prostacilina intravenosa para el tratamiento de lesiones ulcerosas en pacientes con isquemia arterial de miembros en estadio IV de Fontaine. Tras finalizar el tratamiento (7 semanas) se observa que el área y el grado de severidad de la úlcera disminuyeron más en el grupo ozono. También se obtuvo una mejoría significativamente mayor en el grupo ozono de algunos de los síntomas relacionados (claudicación intermitente, picor, pesadez, calidad de vida y dolor articular)
- El estudio de tipo cuasiexperimental⁴⁶, incluye una muestra pequeña de pacientes dializados con claudicación intermitente en estadio II de Fontaine, a los que se les administró 9 sesiones de tratamiento con oxígeno (placebo) y posteriormente 9 sesiones de ozono. La distancia andada sin dolor) y la distancia máxima capaz de recorrer fueron mayores tras el tratamiento con ozono que tras el placebo, siendo las diferencias significativas ($p < 0,03$ y $p < 0,03$, respectivamente). El porcentaje de pacientes que refirieron mejoría subjetiva de los síntomas fue mayor tras el tratamiento con ozono que tras el placebo (90% vs 40%, $p < 0,025$).
- Tylicki⁴⁷, estudió pacientes dializados con claudicación intermitente en estadios II, III y IV de Fontaine. Los resultados observados fueron que un 91,6% (11/12) de los pacientes, referían mejoría del dolor, con una clara y muy clara mejoría en 7 pacientes (58,3%). La distancia media libre de síntomas capaz de recorrer los pacientes fue mayor tras el tratamiento comparado con la distancia basal ($p = 0,01$).
- Luongo⁴⁸, incluyó pacientes con claudicación intermitente en estadios III y IV de Fontaine con lesión ulcerosa, 35 de los 63 pacientes presentaban diabetes mellitus tipo II. Los resultados

mostraban una mejoría de todos los parámetros medidos (dolor, marcha, presión arterial periférica) respecto a los valores pre-tratamiento. El porcentaje de cicatrización completa de la úlcera fue mayor en los diabéticos.

8. Patología de la articulación temporo-mandibular (ATM)

Dentro de este apartado se engloban aquellos trastornos que afectan a la ATM y que pueden producir síntomas tales como: chasquido en la mandíbula, incapacidad para abrir completamente y dolor a nivel mandibular, dental, facial, etc.

Una serie de casos⁴⁹ de pacientes con diferentes patologías a nivel de la articulación temporo-mandibular recibieron infiltración intraarticular. Los resultados proporcionados al 1 mes del tratamiento, fueron los siguientes: en 11 de los 19 pacientes (57,9%) con alteraciones menisco-condilares se observó una completa desaparición de la sintomatología dolorosa, en 12 pacientes con osteoartrosis y/o osteoartritis se observó beneficio clínico y el único paciente con osteonecrosis avascular presentó escaso beneficio.

9. Pie de atleta o tiña podal

La tiña podal o pedis es una infección en los pies provocada por hongos . El síntoma más común es la piel agrietada, en escamas y que se desprende entre los dedos de los pies.

En un ensayo clínico aleatorizado⁵⁰ realizado por Menéndez et al, en pacientes diagnosticados de *tinea pedis* o pie de atleta, se compara la efectividad de aceite de girasol ozonizado frente a un antifúngico convencional tópico (Ketoconazol). A las 6 semanas de tratamiento, no se observaron diferencias significativas entre ambos tratamiento en relación al porcentaje de pacientes curados (desaparición de las lesiones con cultivo negativo), (75% vs 81%, $p=0,570$). A los 6 meses, de finalizar el tratamiento, los pacientes tratados con la crema de ozono no presentaron ninguna recidiva mientras que un 4 % de los pacientes del grupo tratado con el antimicótico presentaron recurrencia de las lesiones.

10. Tendinopatías

Este apartado contiene artículos que estudian el efecto del ozono en diferentes patologías que afectan a los tendones. Un tendón puede lesionarse por un traumatismo agudo que conduce a ruptura o laceración o por sobrecarga repetida.

Se analizaron cinco artículos, dos de ellos (1 ensayo clínico y 1 estudio cuasiexperimental) que englobaban pacientes con diferentes patologías. El resto, dos estaban dedicados al hombro doloroso (1 ensayo clínico y 1 cuasiexperimental) y uno (serie de casos) a la rodilla del saltador.

10.1. Epicondilitis lateral de húmero o codo del tenista

Dieciocho pacientes con epicondilitis humeral secundaria a traumatismos repetidos fueron tratados con ozono infiltrado alrededor del tendón⁵¹. Los autores reportaban que en un 61 % de los pacientes las inyecciones de ozono en la zona lesionada mejoraban o hacían desaparecer el dolor.

10.2. Hombro doloroso

Ikonomidis ST et al⁵², realizaron un ensayo clínico, en pacientes con hombro doloroso secundario a tendinitis del manguito de los rotadores, un grupo, recibía infiltraciones con corticoides y otro con ozono. Los resultados obtenidos fueron que el tiempo total de duración de la rehabilitación fue menor en el grupo tratado con ozono (56,1 vs 131,2 días) y el porcentaje de pacientes que no respondieron al tratamiento fue mayor en el grupo con corticoides (18% vs 7,24%).

En un estudio cuasiexperimental⁵³ de muestra pequeña que incluye pacientes con hombro doloroso secundario a lesión del tendón supraespinoso, se compara el tratamiento con infiltraciones de ozono con inyecciones de una mezcla de vasodilatadores y anestésico local (mesoterapia). A los 60 días, el tratamiento fue un éxito en un 67% de los pacientes tratados con ozono y en un 54 % de los pacientes del otro grupo de tratamiento. La mejoría de la función articular también fue mayor en el grupo de ozono.

10.3. Tendinitis aguda o crónica

Un estudio realizado en pacientes con tendinitis⁵⁴ (aguda o crónica) de diferentes localizaciones comparaba el tratamiento con infiltraciones de ozono a nivel del tendón enfermo frente al tratamiento clásico (antiinflamatorios no esteroideos y rehabilitación). Al final del tratamiento y a las 6 semanas, el número absoluto de pacientes que quedaron asintomáticos fue mayor en el grupo de ozono.

En este trabajo se incluyen además 12 pacientes con tendinitis patelar y 44 con tendinitis supraespinosa (o tendinitis del manguito de los rotadores), pero dado que los resultados en estos grupos no se ofrecen por separado no han sido descritos en el apartado dedicado a estas dos patologías.

Se analizó una serie⁵⁵ con 38 atletas diagnosticados de tendinitis patelar con dolor que limitaba la práctica deportiva tratados con infiltraciones de ozono a nivel peritendinoso. Se obtuvieron buenos resultados en un 71% de los pacientes de los cuales un 75% a las 10 semanas de inicio del tratamiento estaban asintomáticos.

10.5. Trastornos del tendón y síndromes compresivos

Un trabajo estudiaba pacientes⁵⁶ con dolor secundario a trastornos del tendón y síndromes compresivos en diferentes localizaciones. Se establecieron dos grupos de tratamiento, un grupo fue tratado con infiltraciones de ozono y otro mediante antiinflamatorios inyectados. Los resultados observados en relación al dolor fueron comparados en ambos grupos según la localización de la lesión. En los paciente afectos de hombro doloroso la mejoría del dolor respecto al pretratamiento fue significativamente mayor en el grupo con ozono comparado con el grupo tratado con AINEs. En el resto de localizaciones no se encontraron diferencias significativas al comparar ambos tratamientos. En el grupo tratado con antiinflamatorios se reportaron: dolor en el punto de la inyección, reacciones alérgicas y recurrencias del dolor. No se describieron efectos adversos en el grupo de ozono.

11. Trastornos dolorosos del tejido blando esquelético

Este término abarca diferentes tipos de cáncer, cuya evolución depende en gran medida de su origen. El tipo de cáncer más común de cabeza y cuello es el carcinoma de células escamosas y los principales tipo de tratamiento son la radioterapia, la cirugía y la quimioterapia.

Un estudio cuasiexperimental⁵⁸ que incluía pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadio avanzado (estadio IV) fue evaluado. Todos los pacientes recibían tratamiento con radioterapia hipofraccionada y/o hiperfraccionada y dosis diaria de quimioterapia oral (5-fluoracilo). Se establecieron 2 grupos de pacientes, uno tratado con quimioterapia intravenosa y otro tratado con ozono mediante autohemotransfusión y/o mediante insuflaciones orales. La respuesta en relación a la respuesta clínica en la zona irradiada fue mayor en el grupo de quimioterapia y la supervivencia media global fue mayor en el grupo tratado con ozono aunque en ningún caso las diferencias fueron significativas.

12. Tumores de cabeza y cuello

La úlcera del pie diabético es una herida que en general se produce en la planta del pie de pacientes con diabetes.

El tratamiento con ozono administrado mediante insuflaciones rectales y por vía tópica fue comparado en un ensayo clínico⁵⁹ con el tratamiento antibiótico en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 con lesión ulcerosa en pie y miembros inferiores. La disminución del área y perímetro de la úlcera fue significativamente mayor en el grupo tratado con ozono (p 0,017 y 0,004, respectivamente). También se observó una disminución significativa del tiempo de hospitalización en el grupo ozono. Las diferencias en el porcentaje de pacientes curados en cada grupo no fueron significativas. También se midieron parámetros bioquímicos como nivel de glicemia y otros productos derivados del stress oxidativo tomándose como control 50 pacientes sanos. En relación a los niveles de glicemia estos mejoraron en ambos grupos respecto al basal.

13. Úlcera diabética

La úlcera del pie diabético es una herida que en general se produce en la planta del pie de pacientes con diabetes.

El tratamiento con ozono administrado mediante insuflaciones rectales y por vía tópica fue comparado en un ensayo clínico⁵⁹ con el tratamiento antibiótico en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 con lesión ulcerosa en pie y miembros inferiores. La disminución del área y perímetro de la úlcera fue significativamente mayor en el grupo tratado con ozono (p 0,017 y 0,004, respectivamente). También se observó una disminución significativa del tiempo de hospitalización en el grupo ozono. Las diferencias en el porcentaje de pacientes curados en cada grupo no fueron significativas. También se midieron parámetros bioquímicos como nivel de glicemia y otros productos derivados del stress oxidativo tomándose como control 50 pacientes sanos. En relación a los niveles de glicemia estos mejoraron en ambos grupos respecto al basal.

Efectos adversos asociados a las intervenciones con ozono

En este apartado se recogen las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento del ozono descritas en los artículos evaluados. Los efectos secundarios descritos pueden estar relacionados con la técnica de administración, la vía de administración, la concentración de ozono administrado, etc.

Por otro lado, y puesto que el uso clínico del ozono es amplio se ha considerado a efectos de evaluación incluir cualquier estudio, independientemente del diseño y del número de casos descritos, que describa efectos adversos.

En cuatro de los estudios analizados sobre la efectividad del ozono en la hernia discal los efectos adversos descritos son los siguientes:

Andreula²⁰, describe la aparición de disminución de la sensibilidad en la pierna en dos pacientes del grupo tratado con ozono y corticoides que se resolvió en dos horas. He XF²², observa la aparición de sensación de calor local y dolor leve durante la inyección de ozono en algunos pacientes, reversible en poco tiempo. Y en el estudio de Ying WZ²⁵, cinco pacientes presentaron dolor lumbar o en la pierna de carácter leve tras la inyección de ozono, que se resolvió espontáneamente y ocho pacientes presentaron

irritación corneal leve y disnea reversible tras la administración de oxígeno. Por último, D'Aprile²⁶ refiere en un paciente la aparición de un hematoma en el punto de infiltración del ozono

En dos artículos que estudian el ozono aplicado mediante autohemoterapia para el tratamiento de la isquemia arterial de miembros inferiores se describen los siguientes efectos secundarios: 4 pacientes presentaron sensación de picor en labios y lengua al final de la sesión⁴⁶, 3 pacientes náuseas y mal gusto en la boca durante la reinfusión de la sangre ozonizada^{46,47} y un paciente presentó disnea durante la administración del tratamiento⁴⁶. Por último, un efecto secundario descrito tras la aplicación de ozono mediante la técnica de oxigenación y ozonización extracorpórea de la sangre es la aparición de euforia en 15 pacientes tratados por lesiones cutáneas secundarias a isquemia arterial. La administración de ozono mediante insuflaciones rectales produjo algunos casos de meteorismo y constipación⁵⁸.

Los efectos de carácter grave descritos y también relacionados con la aplicación intradiscal de ozono para tratar la hernia discal fueron los siguientes: un accidente cerebrovascular⁶⁰, una hemorragia aguda bilateral vitreoretiniana⁶¹ y un caso de irritación meníngea⁶². En un reciente artículo⁶³ se describe un caso de embolismo gaseoso en el plexo venoso periganglionar que afectó a la vena basivertebral y que clínicamente se manifestó como un dolor local durante varios minutos que se autolimitó en días.

En una serie de casos⁶⁴ se describen tres casos de hepatitis vírica por el mismo genotipo de virus C, en pacientes sometidos a autohemoterapia o inyección intramuscular de ozono en el mismo periodo de tiempo.

Finalmente, los efectos de carácter mortal, fueron descritos en 5 pacientes, 4 de ellos mencionados en tres revisiones de tipo narrativo^{3,4,65} y uno descrito en un *case report*⁶⁶. Los cinco pacientes fallecieron a causa de una embolia gaseosa tras la administración de ozono por vía intravenosa directa y 1 tras aplicar ozono mediante autohemoterapia para el tratamiento de una psoriasis.

Discusión

Uno de los principales resultados de este informe ha sido constatar la amplia utilización del ozono en el tratamiento de un heterogéneo y amplio número de patologías, aunque en general nunca como tratamiento de primera elección.

El dolor es el síntoma que más frecuentemente se ha estudiado, tanto el relacionado con enfermedades traumatológicas, como el que caracteriza a la isquemia arterial crónica de miembros inferiores. Pero también se ha ensayado su aplicación para detener y/o revertir la caries dental y para el control de otros síntomas tan diversos como los del asma bronquial o la enfermedad de Menière.

La mayoría de los trabajos analizados en este informe están desarrollados en Italia (entorno al 55%), lo que podría explicarse por la fuerte implantación de esta tecnología en ese país. Otros países (Cuba, Rusia, Alemania, etc), han realizado trabajos que no están representados en este informe, bien por estar publicados en revistas no indexadas o por haber sido excluidos por el idioma. En relación a la producción española, dos de los artículos incluidos cuentan con la participación de un grupo español¹⁰ y otro⁵⁸ ha sido desarrollado íntegramente en nuestro país.

Patología de la columna vertebral

Cerca de la mitad de los documentos analizados, estudia la aplicación del ozono en enfermedades relacionadas con la columna vertebral. Entre ellas, destaca en número de artículos, la hernia de disco intervertebral preferentemente de localización lumbar. Por otra parte, cabe resaltar que la mayoría de los trabajos analizados son estudios observacionales sin grupo control.

Las diferentes limitaciones metodológicas (ausencia de enmascaramiento de los participantes, de los evaluadores de resultados, etc.) y la heterogeneidad (población, técnica utilizada, etc.) de los estudios, que en gran número arrojan resultados favorables a la utilización de la terapia de ozono, imposibilitan establecer conclusiones sobre la efectividad de este tratamiento en la hernia de disco.

El único ensayo clínico³² localizado sobre la efectividad del ozono para el tratamiento de la lumbalgia secundaria a diversas patologías de la columna (hernia discal, artrosis, espondilolistesis, etc) presenta una validez interna baja. En dicho ensayo, el método utilizado para asegurar la ocultación de la asignación no es explicitado considerándose la randomización dudosa.

Además, no hubo enmascaramiento de los pacientes y se desconoce la comparabilidad de los grupos de tratamiento al inicio de estudio.

El análisis de los resultados que se ha realizado en este informe es tipo cualitativo, debido a la baja calidad metodológica de los trabajos y la elevada heterogeneidad entre los estudios, lo que imposibilita la síntesis y combinación estadística del conjunto de resultados.

El informe previo realizado por AETSA sobre ozono⁶, en el tratamiento de la hernia discal, desveló que la evidencia que soportaba la utilización del ozono en esta patología era de baja calidad. Los resultados del presente informe, en relación a la calidad de los estudios analizados, coinciden con los alcanzados en otras revisiones sistemáticas realizadas sobre este tema^{28,34,35}.

Otras patologías

El resto de publicaciones están dedicadas a gran variedad de patologías que abarcan desde el asma hasta la caries dental. El diseño incluye dos revisiones sistemáticas sobre caries dental, siete ensayos clínicos (caries dental^{40,41}, hombro doloroso⁵², isquemia arterial crónica de MMII⁴⁵, pie de atleta⁵⁰, tendinitis aguda o crónica⁵⁴ y úlcera diabética⁵⁹), siete estudios cuasiexperimentales y siete series de casos

Las revisiones sistemáticas localizadas sobre caries dental son de buena calidad metodológica. Ninguna de ellas, debido a la baja calidad de los estudios analizados, pudo extraer conclusiones sólidas sobre la efectividad del ozono para detener la progresión o revertir las caries dentales. Los dos ensayos clínicos^{40,41} analizados en el presente informe siguen presentado una elevada probabilidad de sesgo. Éste está relacionado con la ausencia de información proporcionada sobre la generación de la secuencia de aleatorización, el ocultamiento de la asignación y el enmascaramiento de pacientes y evaluadores de resultados.

Las debilidades metodológicas del resto de los ensayos clínicos, obligan a reflexionar sobre los resultados obtenidos y las conclusiones derivadas de ellos. En este sentido, siguiendo las conclusiones de los autores con la evidencia disponible actualmente no se puede considerar que el ozono: es una buena alternativa al tratamiento con antifúngico en la tiña del pie, es más efectivo que los corticoides para tratar el hombro doloroso o que el tratamiento convencional en las tendinitis, es superior en eficacia al tratamiento antibiótico sistémico en pacientes diabéticos con úlceras o a las prostacilinas en la isquemia arterial.

El resto de estudios analizadas, además de ser estudios con un diseño inapropiado para demostrar la efectividad de una intervención, presentan importantes defectos en su planteamiento y desarrollo metodológico.

Seguridad

Los efectos adversos asociados a esta tecnología no son investigados sistemáticamente en todos los estudios analizados en este informe, sólo se recogen en veinte de los trabajos. La mayoría no aportan ningún dato sobre la ausencia o existencia de efectos secundarios derivados de la administración de ozono.

Los efectos adversos que se han descrito, en algunos de los trabajos evaluados son en general de carácter leve. Aunque la mayoría de los autores afirman que la terapia con ozono es un procedimiento con pocas efectos adversos, no podemos obviar los efectos graves y mortales que se han descrito. Las complicaciones graves relacionados con la aplicación de ozono por vía intradiscal o sistémica se describen en la literatura como informes de casos. La valoración objetiva de efectos adversos durante un periodo de tiempo adecuado es crucial para evaluar el balance riesgo beneficio de cualquier tratamiento.

En cuanto a las limitaciones de este informe se asume que las bases de datos masivas referenciales MEDLINE y EMBASE sufren un sesgo de idioma en relación a las publicaciones que se indizan. Por otro lado, otra de las limitaciones es el criterio de inclusión de artículos según idioma que ha conllevado la exclusión de un porcentaje de las publicaciones identificadas. Esto ha podido influir en el tipo y número de patologías incluidas finalmente en la revisión.

Para finalizar, estamos ante una tecnología que ha sido implantada y difundida antes de demostrar su efectividad y seguridad. Tras varias décadas utilizando el ozono en diferentes indicaciones clínicas, la efectividad y seguridad a corto y largo plazo del ozono en Medicina continua siendo un interrogante.

Conclusiones

- El ozono ha sido utilizado en el tratamiento de múltiples y variadas enfermedades, sobre todo para el control del dolor en patologías del área traumatológica, especialmente la hernia discal.
- No se ha localizado ningún ensayo clínico u otro tipo de estudio que pueda proporcionar evidencia de buena calidad.
- Los estudios analizados presentan una alta probabilidad de sesgos.
- A pesar del amplio número de estudios analizados en los que se describen buenos resultados tras la aplicación de la terapia de ozono, la baja calidad metodológica de dichos estudios obliga a considerar con mucha cautela estos resultados. La evidencia disponible no permite determinar la efectividad del ozono en las patologías estudiadas.
- El uso del ozono con fines terapéuticos no está exento de riesgos y efectos adversos.
- Las conclusiones alcanzadas en el primer informe realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el año 2003 sobre la efectividad y eficacia del ozono en el tratamiento de la hernia discal, la baja calidad de los estudios científicos disponibles y la insuficiente evidencia científica se mantiene en el presente informe.

Recomendaciones

1. Es necesario realizar estudios de buena calidad metodológica que permitan avalar o rechazar la aplicación clínica y las indicaciones de la terapia de ozono.
2. La gran difusión en el uso de la terapia de ozono, la insuficiente calidad de los estudios disponibles y la gravedad de algunos de sus efectos adversos, aconsejan el desarrollo de estrategias dirigidas a proporcionar información de calidad a los profesionales y a los pacientes.
3. La gravedad de algunos de los efectos adversos publicados aconsejan revisar la legislación vigente que regula actualmente la utilización del ozono con fines terapéuticos.

Referencias

1. Gent JF, Triche EW, Holford TR, Belanger K, Bracken MB, Beckett WS et al. Association of low-level ozone and fine particles with respiratory symptoms in children with asthma. *JAMA*. 2003; 290: 1859-67.
2. Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflamm*. 2004;13:3-11.
3. Bocci V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine?. *Br J Biomed Sci*. 1999; 56:270-9.
4. Di Paolo N, Bocci V, Gaggiotti E. Ozone therapy. *Int J Artif Organs*. 2004; 27:168-75.
5. Brazzelli M, McKenzie L, Fielding S, Fraser C, Clarkson J, Kilonzo M, et al. Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of HealOzone® for the treatment of occlusal pit/fissure caries and root caries. *Health Technol Assess*. 2006; 10(16).
6. Hermosilla Gago T, Briones Pérez de la Blanca E. Eficacia y efectividad de la ozonoterapia en la hernia discal [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2003. Informe No 4.
7. Khan KS, Riet GT, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness. CRD's guidance for carrying out or commissioning reviews. Report 4- 2th ed. York; UK: NHS Centre for Reviews & Dissemination. University of York; 2001.
8. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guideline development methods -Appendix B. [Internet]. London: NICE; April 2006 [Consultado 8 de junio de 2006]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=308804>
9. Leonardi, M, Simonetti, L, Raffi L, Cenni P, Barbara C. Mini-invasive treatment of herniated disc by oxygen-ozone injection. *Intervent Neuroradiol*. 2003; 9(suppl 2): 75.
10. Alexandre A, Coro L, Azuelos A, Buric J, Salgado H, Murga M, et al. Intradiscal injection of oxygen-ozone gas mixture for the treatment of cervical disc herniations. *Acta Neurochir Suppl*. 2005; 92:79-82.
11. Fabris G. L'Ossigeno-Ozonoterapia nell'ernia discale cervicale. Descrizione procedura tecnica personale: iniezione paravertebrale fasci muscolari cervicali. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter*. 2003; 2:163-8.
12. He XF, Xiao YY, Li YH, Lu W, Chen Y, Chen HW, et al. Percutaneous

- intradiscal O₂-O₃ injection to treat cervical disc herniation. *Riv Neuroradiol* 2005;18 (Suppl 2):75-8.
13. Alvarado R, Jimenez J. Initial experience of oxygen-ozone treatment for disc herniation in Bolivia. A report of 120 cases. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter.* 2006; 5:17-20.
 14. Paradiso R, Alexandre A. The different outcomes of patients with disc herniation treated either by microdiscectomy, or by intradiscal ozone injection. *Acta Neurochir [Suppl].* 2005 ; 92:139-42.
 15. Arena M, Savoca G, Papa R. Infiltrazione percutanea paravertebrale di O₂-O₃. Trattamenti integrati nella terapia delle ernie e dei conflitti discoarticolari a sede lombare. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter.* 2003; 2:39-44.
 16. Leonardi M, Albini Riccioli L, Battaglia f, de Santis F, Cenni P, Raffi L ,et al. Oxygen-ozone chemonucleolysis for herniated disc with sciatica. A comparison of treatments in patients with subacute and chronic symptoms. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter.* 2006; 5:33-6.
 17. Buric J. Ozone chemyonucleolysis vs microdiscectomy. Prospective controlled study with 18 months follow-up. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter.* 2005; 4:49-54.
 18. Buric J, Alexandre A, Coro L, Azuelos A. Intradiscal ozone treatment of non-contained disc herniations. 18 months follow-up. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter.* 2003; 2:153-60.
 19. Buric J, Molino Lova R. Ozone chemyonucleolysis in non-contained lumbar disc herniations. *Acta Neurochir [Suppl].* 2005 ; 92:93-7.
 20. Andreula C F, Simonetti L, De Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24:996-1000.
 21. Andreula c. Il dolore lombosacrale da ernie discali lombosacrali e patologia degenerativa correlata. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter.* 2003; 2:22-9.
 22. He XF, Yu Zj, Li YH, Lu W, Zeng QL, Chen Y, et al. Percutaneous injection of intradiscal and paraspinal space with O₂-O₃ mixture to treat lumbar disc herniation. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter.* 2003; 2:135-8.
 23. Muto M, Andreula C, Leonardi M. Treatment of herniated lumbar disc by intradiscal and intraforaminal oxygen-ozone (O₂-O₃) injection. *J Neuroradiol.* 2004; 31:183-9.
 24. Venza G, Marrone A. Oxygen-ozone therapy: Ct-Guided intraforaminal and periganglionic infiltration. Personal case series and literature review. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter.* 2005; 4:55-8.
 25. Ying WZ, Mei JC, Min WZ. Percutaneous treatment of lumbar disc herniation by oxygen-ozone injection. A clinical study of 322 cases.

- Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia. 2005; 4: 6-8.
26. D'Aprile P, Tarantino A, Brindicci D, Bonetti M. Infiltrazione intraforaminal di O₂-O₃ Tc guidata. La nostra esperienza nei conflitti disco-radicolari. Rev Ital Ossigeno-Ozonoter. 2004; 3: 37-44.
 27. Qing H, Feng D, Tao L, Hui L, Fang LX, Dong L. Report on 602 cases of percutaneous ozone puncture chemonucleolysis treating lumbar disc protrusion. Rev Ital Ossigeno-Ozonoter. 2005; 4(2):145-8.
 28. Carmona L. Revisión sistemática: ozonoterapia en enfermedades reumáticas. Reumatol Clin. 2006; 2:119-23.
 29. Bonetti M, Fontana A, Albertini F. CT-guided oxygen-ozone treatment for first degree spondylolisthesis and spondylolysis. Acta Neurochirur Suppl. 2005; 92:87-92.
 30. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. N Engl J Med. 2001; 344:363-70.
 31. Moretti B, Lanzisera R, Pesce V, Moretti L, Patella S, Patella V, Simone C. Il trattamento con O₂-O₃ paravertebrale nelle lombalgie meccaniche. Rev Ital Ossigeno-Ozonoter. 2003; 2: 139-46.
 32. Bonetti M, Fontana A, Mardighian. Oxygen-ozone therapy for degenerative spine disease in the elderly. Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia. 2006; 5:25-32.
 33. Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, Dalla Volta G, 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.
 34. López A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S. Ozonoterapia en el tratamiento de la discopatía de columna [Internet]. Buenos Aires, Argentina: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; Junio 2005 [Consultado el 28 de junio de 2006]. Informe técnico breve No 21. Disponible en: <http://www.iecs.org.ar/iecs-visor-publicaciones.php>
 35. Paz-Valiñas L. Ozonoterapia en el tratamiento de la hernia discal y otras patologías dolorosas de la zona lumbar [Internet]. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2006 [Accedido 19 de septiembre de 2006]. Consulta técnica No1. Disponible en: <http://avalia-t.sergas.es/>
 36. Grupo Español de Trabajo del Programa Europeo COST B13. Guía de Práctica Clínica para la Lumbalgia Inespecífica [Internet]. Palma de Mallorca: Fundación Kovacs; 2005 [Consultado 19 de Septiembre de 2006]. Disponible en: http://www.kovacs.org/Imagenes/guia_lumbalgia.pdf
 37. Moretti B, Lanzisera R, Pesce V, Moretti L, Patella S, Patella V, Simone

- C. O₂-O₃ vs mesoterapia con antinfiammatori nel trattamento delle cervicoalgie. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter.* 2004; 3:131-7.
38. Hernández Rosales FA, Calunga Fernández JL, Turrent Figueras, Menéndez Cepero S, Montenegro Perdomo A. Ozone therapy effects on biomarkers and lung function in asthma. *Arch Med Res.* 2005; 36:549-54.
 39. Rickard GD, Richardson R, Johnson T, McColl D, Hooper L. Ozone therapy for the treatment of dental caries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1): CD004153.
 40. Baysan A and Lynch E. Effect of ozone on the oral microbiota and clinical severity of primary root caries. *Am J Dent.* 2004; 17:56-60.
 41. Huth KC, Paschos E, Brand K, Hickel R. . Effect of ozone on non-cavited fissure carious lesions in permanent molars. A controlled prospective clinical study. *Am J Dent.* 2005; 17:223-8.
 42. Manzi R, Raimondi D. Ruolo dell'Ossigeno-Ozonoterapia nel trattamento della condromalacia femoro rotulea. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter.* 2002; 1:31-5.
 43. Pawlak-Osinska K, Kazmierczak H, Kazmierczak W, Szpopper M. Ozone therapy and pressure-pulse therapy in Meniere's disease. *Int Tinnitus J.* 2004; 10:54-7.
 44. Moretti B, Lanzisera R, Morese A, Moretti L, Patella S, Patella V, Simone C. O₂-O₃ vs condroprotettori nel trattamento della gonartrosi. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia.* 2004; 3:65-72.
 45. Di Paolo N, Bocci V, Salvo DP, Palasciano G, Biagioli M, Meini S, Galli F, Ciari I, Maccari F, Cappelletti F, Di Paolo M, Gaggiotti E. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO): a controlled trial in patients with peripheral artery disease. *Int J Artif Organs.* 2005; 28:1039-50.
 46. Biedunkiewicz B, Tylicki L, Nieweglowski T, Burakowski S, Rutkowski B. Clinical efficacy of ozonated autohemotherapy in hemodialyzed patients with intermittent claudication: an oxygen-controlled study. *Int J Artif Organs.* 2004; 27:29-34.
 47. Tylicki L, Nieweglowski T, Biedunkiewicz B, Burakowski S, Rutkowski B. Beneficial clinical effects of ozonated autohemotherapy in chronically dialysed patients with atherosclerotic ischemia of the lower limbs-pilot study. *Int J Artif Organs.* 2001; 24:79-82.
 48. Luongo C, Luongo M, Cipollaro C, Quartolo A, Coppola A, Sammartino A, et al. Valutazione degli effetti della terapia sistemica con O₂-O₃, nelle arteropatie ostruttive croniche periferiche. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter.* 2002; 1:25-30.
 49. Bonetti M, Fontana B, Cotticelli B, Fiorentini R. La patologia intra-articolare dell'articolazione temporo-mandibulare :ozonoterapia.

- Esperienza preliminare. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2004; 3:113-9.
50. Menéndez S, Falcón L, Simón DR, Landa N. Efficacy of ozonized sunflower oil in the treatment of tinea pedis. *Mycoses*. 2001;45: 329-32.
 51. Gaffuri M, Garaffo R, Gheza G. Ossigeno-ozonoterapia nel trattamento della epicondilitis laterale dell'omero: esperienza preliminare. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter*. 2003; 2:169-72.
 52. Ikonomidis ST, Iliakis EM, Charalambus D, Vakirtzian L. Nonoperative treatment of shoulder impingement syndrome with topical injections of medical oxygen-ozone mixture. A double blind clinical trial. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter*. 2002; 1:41-4.
 53. Gjonovich A, Girotto L, Sattin G, Girotto T, Preciso G. Oxygen-ozone therapy in shoulder pain. Clinical experience. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter*. 2002; 1:37-40.
 54. Ikonomidis ST, Iliakis EM, Eleftheriadou A, Bratanis D, Thomaidis R. Conservative treatment of acute or chronic tendonitis with oxygen-ozone mixture. A double blind clinical trial. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter*. 2003; 2:67-71.
 55. Gjonovich A, Girotto T, Montemarà E. "Jumper-knee": Trattamento con ossigeno-ozono nelle forme ribelli. Esperienza preliminare. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter*. 2002; 1:138-7
 56. Moretti B, Lanzisera R, Sisti GL, Moretti L, Patella S, Patella V. O₂-O₃ therapy in tendinopathies and entrapment syndromes. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter*. 2005; 4:20-9.
 57. Qing H, Feng D. Clinical observation of O₂-O₃ treating common kinetic system soft tissue injury pain (141 cases). *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter*. 2005; 4:155-8.
 58. Clavo B, Ruiz A, Lloret M, Lopez L, Suarez G, Macias D, et al. Adjuvant Ozonotherapy in Advanced Head and Neck Tumors: A Comparative Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2004;1(3): 321-25.
 59. Martinez-Sanchez G, Al-Dalain SM, Menendez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol*. 2005; 523: 151-61 Epub 2005 Sep 29.
 60. Corea F, Amici S, Murgia N, Tambasco N. A case of vertebrobasilar stroke during oxygen-ozone therapy. *Journal of stroke and cerebrovascular disease*. 2004;13:259-61.
 61. Lo Giudice G, Valdi F, Gismondi M, Prosdocimo G, de Belvis V. Acute bilateral vitreo-retinal hemorrhages following oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138:175-7.

62. Scarchilli A, Malpieri R. Irritazione menígea post-trattamento con ossigeno-ozonoterapia paravertebral. Presentazione di un caso. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter.* 2004; 3:35-6.
63. Albertini F, Bonetti M. Intraforaminal O_2 - O_3 infiltration: use of CT guidance in case of accidental puncture of the periganglionic venous plexus. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter.* 2006; 5: 21-6
64. Faustini A, Capobianchi MR, Martinelli M, Abbate I, Cappiello G, Perucci CA. A cluster of hepatitis C virus infections associated with ozone-enriched transfusion of autologous blood in Rome, Italy. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26:762-7
65. Zambello A, Bianchi M, Bruno F. Sicurezza in ozonoterapia. *Rev Ital Ossigeno-Ozonoter.* 2004; 1:25-34.
66. Marchetti D., La Monaca G. An unexpected death during oxygen-ozone therapy. *Am J Forensic Med Pathol.* 2000; 21:144-7.

Anexos

Anexo I: Búsqueda bibliográfica

Búsqueda de literatura básica (junio 2006).

Clinical Evidence, Best Evidence, Medscape y Critically Appraised Topic

Buscadores especializados (junio 2006): TripDatabase, Scirus, SUMSearch y OMNI

Bases de datos

- Bases de datos referenciales: Medline, Embase y Cinahl.
- The Cochrane Library (Issue 3, 2006): The Cochrane Database of Systematic Reviews y The Controlled Trials Register.
- Current Contents (junio 2006)
- Base de datos de efectividad (junio 2006): NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- Base de datos de ensayos clínicos (junio 2006): ClinicalTrials.gov

Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (junio 06), incluidas en la base de datos de INAHTA en idiomas francés, inglés o español. Y otras agencias e instituciones de evaluación de tecnologías no pertenecientes a INAHTA.

Sitios web (accedido el 28/06/06) **de:**

Sociedades científicas :

- Cervical Spine research Society: <http://www.csrs.org/>
- National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM): <http://nccam.nih.gov/>
- North American Spine Society: <http://www.spine.org/index.cfm>
- Sociedad Española de Cirugía ortopédica y traumatología: <http://www.pulso.com/secot/index.html>
- Sociedad Española del Dolor: <http://www.sedolor.es/>
- Sociedad Española del Raquis (o Grupo de estudio de enfermedades del raquis GEER): <http://www.geeraquis.org/>
- Sociedad Española de Reumatología: <http://www.ser.es/>
- Scoliosis Research Society: <http://www.srs.org/>

Asociaciones y centros relacionados con el tema:

- Centro de investigaciones del ozono, Cuba: <http://www.ozono.cubaweb.cu/>
- European Cooperation of Medical Ozone Societies: <http://www.ozone-association.com/>

Búsqueda manual en índices de revistas especializadas (junio de 2006)

- Acta Neurochirurgica
- Acta Orthopaedica Scandinavica
- American Journal of Neuroradiology
- BMC Complementary and Alternative Medicine
- British Journal of neurosurgery
- Clinical Orthopaedics and Related Research
- European Spine Journal
- Interventional Neuroradiology
- Joint, Bone, Spine
- Journal of Neurosurgery
- Revue di Chirurgie Orthopédique
- Rivista di Neuroradiologia
- Spine
- Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia

Anexo II: Estrategia de búsqueda

Las estrategias de búsqueda ejecutadas en las bases de datos referenciales de MEDLINE, EMBASE y CINAHL fueron las editadas por Ovid-Silver Platter y consultadas mediante la interfaz Winspirls (versión 5).

La estrategia seguida para la localización de los documentos relacionados con el ozono y la patología de la columna vertebral fue la misma utilizada en el informe de AETSA previamente publicado y es la siguiente:

MEDLINE (2003-junio semana 1-3, 2006)

- #1 “Sciatica-“ / surgery ,therapy in MIME,MJME
- #2 “Low-Back-Pain” / surgery ,therapy in MIME,MJME
- #3 “Intervertebral-Disk-Displacement”/surgery, therapy in MIME,MJME
- #4 spine or lumbar or sciatica or intervertebral or vertebral or dis? or hernia* or “back pain”
- #5 “Ozone-“/administration-and-dosage,dverse-effects ,contraindications, poisoning, toxicity, therapeutic-use in MIME,MJME
- #6 #5 and (#1 or #2 or #3 or #4)

EMBASE (2003- marzo 2006)

- #1 spine or lumbar or sciatica or intervertebral or vertebral or dis? or hernia* or “back pain”

- #2 “low-back-pain” / disease-management ,drug-therapy ,surgery ,therapy ,intraspinal-drug-administration
- #3 “intervertebral-disk-hernia” / disease-management ,drug-therapy ,surgery ,therapy ,intraspinal-drug-administration
- #4 “ischialgia-“ / disease-management ,drug-therapy ,surgery ,therapy ,intraspinal-drug-administration
- #5 “ozone-“ / all SUBHEADINGS
- #6 #5 and (#1 or #2 or #3 or #4)

CINAHL (2003- mayo 2006)

- #1 “Sciatica-“ / all TOPICAL SUBHEADINGS / all AGE SUBHEADINGS in DE) #2 “Intervertebral-Disk-Displacement” / all TOPICAL SUBHEADINGS / all AGE SUBHEADINGS in DE
- #3 low back pain
- #4 “Ozone-Therapy” /all TOPICAL SUBHEADINGS /all AGE SUBHEADINGS in DE
- #5 (#1 or #2 or #3) and #4

La estrategia de búsqueda para la localización de documentos sobre el uso del ozono en Medicina, se inició con una búsqueda general en Medline sobre ozono utilizando como palabra clave (o Mesh) el término “ozone”

- #1 explode “Ozone-“ / therapeutic-use in MJME, MIME
- #2 (tg=animals) not (tg=human)
- #3 #1 not #2
- #4(“Air-Pollutants-Environmental”/all SUBHEADINGS in MIME,MJME) or (“Environmental-Pollutants” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME) or (“Environmental-Medicine” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #5 #3 not #4

De las referencias obtenidas se extrajo un catálogo de patologías en las que el ozono era aplicado con fines terapéuticos, sin límite de idioma. Posteriormente, se diseñó para la base de datos de Medline una estrategia de búsqueda común sobre el ozono que se unió a la estrategia específica de cada circunstancia clínica (o Mesh) utilizando el enlace booleano “AND”. La búsqueda exploratoria general sobre ozono en la base de datos de EMBASE fue poco productiva y no aportaba nuevas fuentes de información a las localizadas en MEDLINE.

- MEDLINE** (1999- junio semana 1-3, 2006)
- #1 “Ozone-” / therapeutic-use in MIME,MJME
 - #2 ozone* in ti
 - #3 ozonotherapy or (ozone and therapy)
 - #4 ozone near5 ((treatment or therapy) in ti)
 - #5 oxygen-ozone
 - #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5
 - #7 (tg= animals) not (tg=humans)
 - #8 #6 not #7
 - #9 “Gastrointestinal-Hemorrhage” / surgery ,therapy in
MIME,MJME
 - #10 #8 and #9
 - #11 “Peritonitis-” / surgery ,therapy in MIME,MJME
 - #12 #8 and #11
 - #13 “Myocardial-Ischemia” / surgery ,therapy in MIME,MJME
 - #14 #8 and #13
 - #15 “Anemia-Sickle-Cell” / therapy in MIME,MJME
 - #16 #8 and #15
 - #17 “Renal-Dialysis” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
 - #18 #8 and #17
 - #19 “Choroid-Diseases” / therapy in MIME,MJME
 - #20 #8 and #19
 - #21 “Thyroid-Nodule” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
 - #22 #8 and (“Thyroid-Nodule” / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME)
 - #23 “Sepsis-” / therapy in MIME,MJME
 - #24 #8 and #23
 - #25 “Tonsillitis-” / surgery ,therapy in MIME,MJME
 - #26 #8 and #25
 - #27 “Frontal-Sinusitis” / surgery ,therapy in MIME,MJME
 - #28 #8 and #27
 - #29 ”Fasciitis-Necrotizing” / surgery ,therapy in MIME,MJME
 - #30 #3 and #29
 - #31 “Soft-Tissue-Infections” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
 - #32 #8 and #31
 - #33 “Osteomyelitis-” / therapy in MIME,MJME
 - #34 #8 and #33
 - #35 (“Otitis-Media-Suppurative” / therapy in MIME,MJME)
or(“Otitis-Media-with-Effusion” / therapy in MIME,MJME)
 - #36 #8 and #35
 - #37 “Meniere’s-Disease” / therapy in MIME,MJME
 - #38 #8 and #36

- #39 (“Tuberculosis-Pleural” / therapy in MIME,MJME) or
 (“Tuberculosis-Pulmonary” / therapy in MIME,MJME)
- #40 #8 and #39
- #41 “Respiratory-Insufficiency” / therapy in MIME,MJME
- #42 #8 and #41
- #43 “Rhinitis-” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #44 #8 and #43
- #45 “Eczema-” / therapy in MIME,MJME
- #46 #3 and #45
- #47 “Migraine-” / therapy in MIME,MJME
- #48 #8 and #47
- #49 explode “Neoplasms-” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #50 #8 and #49
- #51 “Intermittent-Claudication” / all SUBHEADINGS in
 MIME,MJME
- #52 #8 and #51
- #53 explode “Burns-” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #54 #8 and #53
- #55 explode “Pre-Eclampsia” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #56 #8 and #55
- #57 (explode “Dental-Fissures” / all SUBHEADINGS in
 MIME,MJME) or (explode “Root-Caries” / all SUBHEADINGS in
 MIME,MJME) or (explode “Dental-Caries” / all SUBHEADINGS
 in MIME,MJME)
- #58 #8 and #57
- #59 (explode “Diabetic-Foot” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME)
 or (explode “Foot-Ulcer” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME)
 or (explode “Diabetic-Angiopathies” / all SUBHEADINGS in
 MIME,MJME)
- #60 #8 and #59
- #61 explode “Liver-Diseases” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #62 #8 and #61
- #63 “Mandibular-Fractures” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #64 #8 and #63
- #65 explode “Fetal-Diseases” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #66 #8 and #65
- #67 explode “Cholelithiasis-” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #68 #8 and #67
- #69 explode “Asthma-” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #70 #8 and #69
- #71 (explode “Bronchitis-Chronic” / all SUBHEADINGS in
 MIME,MJME) or (explode “Bronchitis-” / all SUBHEADINGS

- in MIME,MJME)
- #72 #8 and #71
- #73 explode “Asthma-” / therapy in MIME,MJME
- #74 #8 and #73
- #75 explode “Eye-Infections” /surgery, therapy in MIME,MJME
- #76 #8 and #75

Anexo III

CAUSAS DE EXCLUSIÓN DE LOS DOCUMENTOS LOCALIZADOS			
	RESUMEN/ CITACIÓN	TEXTO COMPLETO	
		Medline/Embase	Búsqueda manual
Menos de 10 casos	3		6
Editorial /Carta/ artículo de opinión	3	3	
Revisión narrativa	1	3	3
Ozono ambiental	32		
No medida de efectividad clínica	6	5	4
Idioma	37		
Fármaco retirado del mercado			1
Total	82	11	14

Anexo IV: Patologías identificadas en los resúmenes y/o artículos tras aplicar la estrategia de búsqueda

1. Amigdalitis
2. Anemia
3. Artritis reumatoide
4. Asma*
5. Bronquitis
6. Cáncer*
7. Caries dental*
8. Cardiopatía isquémica
9. Colelitiasis y úlcera péptica
10. Condromalacia rotuliana*
11. Eczema
12. Empiema pleural
13. Endoftalmitis
14. Enfermedades coroidea
15. Enfermedad de Menière*
16. Enfermedades hepáticas
17. Enfermedad intestinal inflamatoria crónica
18. Fasciitis necrotizante
19. Fibromialgia
20. Glioblastoma
21. Gonartrosis*
22. Hemorragia gastrointestinal
23. Infección maxilar
24. Insuficiencia placentaria
25. Insuficiencia respiratoria
26. Insuficiencia renal crónica
27. Isquemia arterial de miembros inferiores*
28. Metatarsalgia
29. Migraña
30. Nódulo tiroideo
31. Otitis media supurativa
32. Paniculopatía edematosa fibroesclerótica
33. Patología de la columna vertebral (hernia discal, espondilolisis, etc)*
34. Peritonitis

* Patologías estudiadas en los artículos finalmente incluidos en este informe.

35. Preeclampsia
36. Pie de atleta*
37. Pie diabético*
38. Quemaduras
39. Retinopatía diabética
40. Rinosinusitis
41. Sepsis
42. Síndrome de fatiga crónica
43. Síndrome del ojo seco
44. Sinusitis frontal
45. Síndrome de Raynaud
46. Tendinopatías (Codo del tenista, rodilla del saltador, hombro doloroso)*
47. Tenosinovitis de Quervain
48. Trastornos de la articulación temporo-mandibular*
49. Trastornos dolorosos del tejido blando musculoesquelético*
50. Tuberculosis

Anexo V: Características de los estudios incluidos y calidad de la evidencia

PATOLOGÍA DE LA COLUMNA LUMBAR					
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
Alexandre A, 2005¹⁰ Italia, España, Argentina Acta Neurochir	252 pacientes con hernia discal cervical. Un 39,8 % de los pacientes presentaban hernias a varios niveles	Inyección intradiscal de ozono (2-3ml) a concentración de 20 mcg / ml pre-cedida y seguida de 5 inyecciones paravertebrales (20 ml a concentración 10 mcg/ml).	Dolor Alteración de la sensibilidad Disfunción motora Tamaño de la herniación: TAC/RMN	En el 79,3% de los casos el dolor desapareció, en el 9,9 mejoró y el resultado fue pobre en un 10,7% . La alteración de la sensibilidad fue abolida en el 78,1%. La disfunción motora presente en diferentes grados en el 78,9% desapareció en el 61,9%. A los 7 meses, En un 39,6% de los casos se observó una reducción del volumen herniado. No se observó correlación significativa con los síntomas.	Serie de casos Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja

PATOLOGÍA DE LA COLUMNA LUMBAR (continuación)					
Autor,año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
Alvarado R, 2006¹³ Bolivia Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	120 pacientes, 17 cervical con hernia discal cervical y 103 lumbar (68 hombres)	Hernia cervical: intradiscal de 7 a 10 ml de ozono (30-40 mcg/ml). Una media de 8 sesiones (6-12) Hernia lumbar: Infiltración paravertebral de 20 ml (30-40 mcg/ml). Una total de 20 sesiones	Dolor Pérdida de sensibilidad	A los 4 -5 meses: El resultado fue excelente (desaparición del dolor y la pérdida de sensibilidad) en 86 pacientes (82,4%); 94 % en los pacientes con hernia cervical y 68% con hernia lumbar) 17 pacientes no mejoraron clínicamente y de estos, 8 aceptaron someterse a cirugía.	Serie de casos Probabilidad de sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja
Andreola CF, 2003²⁰ Italia AJNR Am J Neuroradiol	600 pacientes con hernia discal lumbar o lumbosacra (L ₁ -S ₁) contenida.	Grupo A (300): ozono intradiscal (4ml) y periganglionar (8ml) a concentración de 27 mcg/ml Grupo B (300): igual más inyección periganglionar de corticoides y anestésicos	Dolor: método Mac Nab modificado	A los 6 meses, El éxito terapéutico (resultado excelente o bueno) fue mayor en el grupo B que en el grupo A (78, 3% vs 70,3%, p<0,05). El tratamiento fracasó (resultado pobre o indicación de cirugía) en un 21,7% del grupo B y en un 29,7% del grupo A Dos pacientes del grupo B presentaron disminución de la sensibilidad en la pierna.	Estudio cuasiexperimental. Calidad metodológica: Baja Probabilidad de sesgo: Alta

PATOLOGÍA DE LA COLUMNA LUMBAR (continuación)						
Autor,año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica	
Andreula C, 2003²¹ Italia Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	500 pacientes con hernia lumbar y/o lumbosacra contenida Edad entre 15 y 89 años	Inyección intradiscal y perirradicular de ozono (3 -10ml a concentración de 27 mcg/ml) más anestésico y corticoides.	Dolor: método Mac Nab modificado	A los 3 meses, La remisión del dolor se produjo en un 59,4% de pacientes con hernia discal múltiple, en 53,8% con hernia discal única, en 46.3% de pacientes con patología degenerativa asociada y en 32,3% con hernia y/o fibrosis postquirúrgica. No se produjeron efectos adversos	Serie de casos Calidad metodológica: Baja Probabilidad de sesgo: Alta	
Arena M, 2003¹⁵ Italia Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	40 pacientes con hernia lumbar o lumbosacra (L3 - S1). Edad entre 35-65 años, 25 hombres	Grupo A: inyección paravertebral de ozono (10-15 ml) a concentración de 25-30 mcg/ml. De 15 a 20 sesiones. Grupo B: igual asociado a otra terapia (reeducación postural, osteopatía, láser,	Dolor: método de Mac Nab modificado	La remisión del dolor fue completa en un 65,6% de los pacientes del grupo A y en un 75,9% del grupo B El porcentaje de pacientes sin ninguna modificación de la sintomatología fue similar en ambos grupos.	Estudio cuasiexperimental. Calidad metodológica: Baja Probabilidad de sesgo: Alta	

PATOLOGÍA DE LA COLUMNA LUMBAR (continuación)

Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
<p>Buric J, 2005¹⁹ Italia Acta Neurochir</p>	<p>30 pacientes con hernia discal lumbar y/o lumbosacra no contenida L3-S1 16 hombres y 14 mujeres de edad media 45 ±14,2</p>	<p>Inyección intradiscal de 10-15 ml de ozono a concentración de 40mcg/ml.</p>	<p>Dolor: Escala visual análoga (EVA) Grado de incapacidad o limitaciones en la actividades de la vida diaria: Cuestionario de Roland-Morris (RMQD) Satisfacción con el tratamiento: porcentaje de satisfacción global del paciente (OPSR) Tamaño de la herniación: RMN</p>	<p>A los 12 meses, El dolor y la incapacidad mejoraron en un 90% de los casos siendo esta mejoría significativa respecto al pretratamiento ($p < 0,001$, IC 95%: 2,9-5 y 5,3-8,4, respectivamente). La media de satisfacción a los 12 meses fue de 79,3% (28,7). El 80% referían un satisfacción >80%. Dos pacientes sufrieron agravación de los síntomas. Entre 3-5 meses, La RMN, en 17 pacientes que mejoraron clínicamente, constató una reducción del volumen >50% en 8 de los casos</p>	<p>Serie de casos Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja</p>

PATOLOGÍA DE LA COLUMNA LUMBAR (continuación)					
Autor,año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
Buric J, 2005 ¹⁷ Italia Rev Ital Ossigero-Ozonoter	45 pacientes con hernia lumbar y/o lumbosacra no contenida (L3-S1) Edad media de 45 (14,2), 23 hombres	30 pacientes recibieron inyección intradiscal de ozono (10-15 ml) a concentración de 30 mcg/ml 15 pacientes fueron tratados con cirugía (microdiscectomía)	Dolor: EVA Incapacidad o limitación en las actividades de la vida diaria: Cuestionario de Roland-Morris Satisfacción con el tratamiento: OPSS Tamaño de la herniación: RMN	A los 18 meses, En el grupo tratado con ozono tanto el dolor como incapacidad mejoraron en un 90% y empeoraron en un 6,6 % (2 pacientes, remitidos a cirugía) de los casos. En el grupo intervenido el dolor mejoró en un 93,3% de los pacientes y empeoró en un paciente. La incapacidad mejoró en un 86,6% de los pacientes y no cambió en el resto. La mejoría del dolor y la función respecto al pretratamiento fue estadísticamente significativa en ambos grupos de tratamiento ($p < 0,001$) al compararlos las diferencias no fueron significativas. La media de satisfacción fue de 79,3 (28,7) en el grupo ozono y de 82,1 (31,2) en el grupo de cirugía. No encontrándose diferencias estadísticas al comparar ambos grupos. Entre 3-5 meses, la reducción del volumen del material herniado fue > 50% en 8 de 15 pacientes del grupo ozono.	Estudio cuasiexperimental Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja

PATOLOGÍA DE LA COLUMNA LUMBAR (continuación)					
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
Buric J, 2003¹⁸ Italia Rev Ital Ossige- no-Ozonoter	104 pacientes con hernia lumbar y/o lumbo-sacra no contenida (L2-S1) Edades comprendidas entre 20-60 años	Inyección intradiscal de 1,5 -2 ml de ozono a concentración de 40 mcg/ml. 4 pacientes recibieron una segunda sesión	Dolor: EVA Grado de dolor Trastorno sensitivo y motor: escala de la asociación japonesa de ortopedia (JAO) Satisfacción con el tratamiento: OPSR Tamaño de la herniación: RMN	A los 18 meses, La media de mejoría del dolor respecto al basal fue de 3,77. La mejoría global (JAO) fue de un 54,7% respecto al basal La media de mejoría de la satisfacción respecto al basal fue de 71,77% A los 5 meses, La reducción de la hernia fue >80% en el 37% de los casos, entre 40-80% en 41 % y no se modificó en el 22%. 5 pacientes fueron intervenidos por fracaso del tratamiento.	Serie de casos Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja

PATOLOGÍA DE LA COLUMNA LUMBAR (continuación)																	
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica												
Carmona L, 2006 ²⁸ España Reumatol Clin	6 documentos: 5 artículos sobre hernia discal 1 artículo sobre Síndrome de Raynaud	Ozonoterapia en enfermedades osteoarticulares	Revisión sistemática	El uso de la ozonoterapia en enfermedades reumáticas está basado en estudios clínicos sesgados. En la actualidad no existen argumentos sugerentes de una adecuada relación riesgo/beneficio de la ozonoterapia en las enfermedades reumáticas.	Calidad metodológica: media												
D'Aprile P, 2004 ⁵¹ Italia Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	80 pacientes con hernia discal lumbar y/o lumbosacra) 45 hombres	Inyección intrarortraminal de ozono entre 8-10 ml a concentración de 30 mcg/ml. 32 pacientes con mejoría parcial del dolor recibieron tratamiento con AINE (rofecoxib) durante 2 semanas antes de someterse a un segundo tratamiento con ozono.	Dolor: desaparición, mejoría y escasa o ninguna mejoría.	Resultados en términos de dolor tras el primer o segundo tratamiento: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dolor</th> <th>1^{er} tratamiento (n)</th> <th>2^o tratamiento (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Desaparición</td> <td>22</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Mejoría</td> <td>17</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>No mejoría</td> <td>11</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table> <p>Un paciente presentó un hematoma en el punto de inyección.</p>	Dolor	1 ^{er} tratamiento (n)	2 ^o tratamiento (n)	Desaparición	22	11	Mejoría	17	10	No mejoría	11	9	Serie de casos Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja
Dolor	1 ^{er} tratamiento (n)	2 ^o tratamiento (n)															
Desaparición	22	11															
Mejoría	17	10															
No mejoría	11	9															

PATOLOGÍA DE LA COLUMNA LUMBAR (continuación)					
Autor,año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
Fabris G, 2003¹¹ Italia Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	16 pacientes con hernia discal cervical entre 34 y 78 años	Inyección paravertebral bilateral de 4-5 ml de ozono a concentraciones entre 10-15 mcg/ml Cada paciente recibió una media de 10 sesiones	Dolor: método Mac Nab modificado	Entre 3-9 meses, La curación o mejoría del dolor se produjo en 14 (87,5%) de los pacientes y en los 2 restantes el dolor no se modificó	Serie de casos Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja
He XF, 2003²² China Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	258 pacientes con hernia lumbar- lumbosacra (L ₄ -L ₅ y L ₅ -S ₁). Edad promedio de 44,6 años y 152 hombres.	Ozono intradiscal (4-6ml a concentración de 30-40mcg/ml) y ozono (15 ml) asociado a corticoides (55mg de prednisolona) en el espacio paraespinal Posteriormente, se administraron antibióticos y corticoides iv durante 3 días. Un 60% de los pacientes recibieron 2 sesiones	Dolor: método Mac Nab modificado Tamaño de la herniación: TAC/RMN	De 3 a 28 meses, El dolor remitió de forma completa en el 62% de los casos y no mejoró en el 22,9%. Según el tipo de herniación el tratamiento fue un éxito en el 87,2% de casos de prolapso, en 71,8% de protusión y un 25% de extrusión A los 3 meses, En 5 de 135 casos se observó una disminución del volumen discal Algunos pacientes presentaron sensación de calor local y dolor leve durante la inyección de ozono.	Serie de casos Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja

PATOLOGÍA DE LA COLUMNA LUMBAR (continuación)						
Autor,año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica	
He XF, 2005¹² China Revista de Neuroradiología	58 pacientes con hernia cervical, con un total de 126 lesiones discales. Edad media de 52 años y 35 hombres	Ozono intradiscal (2-3ml, a concentración de 30-40 mcg/ml) y 3ml a nivel paraespinal. Después antibióticos y corticoides iv durante 3 días.	Dolor: método Mac Nab modificado	De 3 a 30 meses, El dolor remitió de forma completa en el 56,9% de los casos, mejoró en un 19% y no se modificó en el 24,1%. No se observaron complicaciones	Serie de casos Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja	
Leonardi M, 2006¹⁶ Italia Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	89 pacientes con hernia lumbar única. Grupo A: 37 pacientes con síntomas durante al menos 6 meses Grupo B: 52 pacientes con síntomas entre 6 meses y 20 años.	Inyección de ozono intradiscal (4ml) y periganglionar (10ml) a concentración de 27 mcg/ml seguido de inyección periganglionar de corticoides y anestésicos Única sesión	Dolor Grado de incapacidad física debido al dolor : versión modificada del cuestionario de incapacidad de Oswestry	A los 18 meses, El efecto del tratamiento fue positivo (resolución completa o casi completa de los síntomas) en 56 pacientes (62.9%) , en el grupo A en 20 (54%) y en el grupo B en 35 (67.3%). En el resto los resultados fueron negativos o nulos En el grupo A: la media en el cuestionario de Oswestry paso de 19.5 antes d el tratamiento a 9.75 tras el tratamiento y en el grupo B de 18 a 7.17 No se observó ninguna complicación.	Serie de casos Probabilidad de sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja	

PATOLOGÍA DE LA COLUMNA LUMBAR (continuación)																	
Autor/año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica												
Muto M, 2004 ²³ Italia J Neuroradiol	2200 pacientes con hernia lumbar- y/o lumbosacra (L4-S1) Edad entre 13 y 89 años	Inyección intradiscal (3-4 ml) y perigangliónar (10 ml) a concentración de 30 mcg/ml.	Dolor: método Mac Nab modificado Tamaño de la herniación: TAC y/o RMN	A los 18 meses, La resolución o mejoría de los síntomas se produjo en un 75% de los casos. A los 6 meses, En un 63% (420 sujetos) se produjo una reducción del material herniado. No se produjeron efectos adversos	Serie de casos Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja												
Paradiso R, 2005 ¹⁴ Italia Acta Neurochir	Pacientes con hernia lumbar o lumbosacra (L1-S1). 150 tratados con microdiscectomía (78 hombres) 150 tratados con ozono (76 hombres)	Inyección intradiscal de ozono	Dolor: EVA Disfunción sensitiva y motora: escala de la asociación japonesa de ortopedia. Tamaño de la herniación: TAC y/o RMN	A los 3 años, <table border="1"> <thead> <tr> <th>Disminución de síntomas</th> <th>Cirugía (% casos)</th> <th>Ozono (% casos)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dolor</td> <td>85,3</td> <td>79,3</td> </tr> <tr> <td>Disfunción sensitiva</td> <td>82,5</td> <td>80,4</td> </tr> <tr> <td>Disfunción motora</td> <td>86,6</td> <td>85,7</td> </tr> </tbody> </table> Al año, la reducción de volumen de la hernia fue completa en un 85,3% de casos del grupo intervenido y en un 57,3% del grupo ozono	Disminución de síntomas	Cirugía (% casos)	Ozono (% casos)	Dolor	85,3	79,3	Disfunción sensitiva	82,5	80,4	Disfunción motora	86,6	85,7	Cohorte retrospectiva Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja
Disminución de síntomas	Cirugía (% casos)	Ozono (% casos)															
Dolor	85,3	79,3															
Disfunción sensitiva	82,5	80,4															
Disfunción motora	86,6	85,7															

PATOLOGÍA DE LA COLUMNA LUMBAR (continuación)						
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica	
Qing H, 2005 ²⁷ China Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	602 pacientes con protusión discal lumbar (346 hombres, entre 18 y 83 años) 238 con patología discal a un nivel el resto a varios niveles, en total 1078 discos tratados	Inyección intradiscal de entre 4-9 ml de ozono e externamente al disco de 10 ml de ozono a concentración de 45-55mg/L. Junto a infusión de anestésico local (xilocaína) y dexame-tasona.	Dolor: Mc Nab modificado	Entre 3-24 meses; El 55,6 de los pacientes quedaron asintomáticos, el 32,2% mejoraron, en el resto los resultados fueron tolerables en un 7% y en un 3,4% pobres.	Serie de casos Probabilidad de sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja	
Venza G, 2005 ²⁴ Italia Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	275 pacientes con hernia discal lumbar con un promedio de edad de 45,6 años, 115 hombres	Inyección intratorami-nal y periganglionar de 3 ml de ozono a concentración de 25mcg/ml Un 30% de los pacientes recibieron de 2 a 4 sesiones	Dolor: método de Mac Nab modificado	A los 6 meses, Excelentes en un 83,2%, buenos un 14,1% y pobres en 2,5% de los pacientes. 5 pacientes requirieron cirugía.	Serie de casos Probabilidad de sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja	

PATOLOGÍA DE LA COLUMNA LUMBAR (continuación)					
Autor/año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
Ying WZ, 2005 ²⁵ China Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	322 pacientes con hernia discal lumbar y/o lumbosacra (L2 - S1) Un 67,5% presentaban hernia a diferentes niveles. En total se trataron 433 discos.	Inyección intradiscal de entre 6-15 ml de ozono y entre 5-10 ml de ozono externamente al disco, en ambos casos a una concentración de 35-45mcg/ ml Posteriormente corticoides endovenosos 3 días. Algunos pacientes necesitaban un segundo tratamiento a las 48 horas	Dolor: método estándar de Mac Nab	Al año, Los resultados fueron excelentes en un 39,31%, buenos en un 38,39% y pobres en un 12,69% de los casos. Los resultados fueron mejores cuando el anillo fibroso estaba roto y cuando el grado de herniación era < o igual a un 30%. Efectos adversos: 5 pacientes presentaron dolor lumbar o en pierna leve y 8 pacientes irritación corneal leve y disnea reversible tras la administrar oxígeno.	Serie de casos Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja

PATOLOGÍA DE LA COLUMNA LUMBAR (continuación)					
Autor/año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
Moretti B, 2003 ³¹ Italia Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	224 sujetos, lumbociatalgia secundaria a hernia discal, protusión, artrosis y discopatía, de al menos de 6 meses de duración resistente al tratamiento conservador. 118 hombres, edad media 55,9 años (27- 79) con lumbalgia y	Inyección de ozono (30 ml y concentración entre 12-25 mcg/ml) en la musculatura paravertebral - Bajos respondedores: 112 requerían un segundo ciclo - Altos respondedores: 112 no requerían otro ciclo 1 ciclo= 6 sesiones	Dolor: EVA	En ambos grupos, se observó al final del tratamiento una disminución del dolor estadísticamente significativa ($p<0,05$) que se mantuvo a los 12 meses. En el grupo de bajos respondedores: la EVA previa fue de 8,55 y descendió tras el tratamiento a 3,48. Posteriormente, se redujo a 3 a los 3 meses, aumentando a los niveles postratamiento a los 12 meses. En el grupo de altos respondedores: el EVA previo fue de 9,34 y se redujo a 3,42 tras el tratamiento y no se modificó de forma importante en los controles sucesivos (3, 6 y 12 meses).	Serie de casos Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja

PATOLOGÍA DE LA COLUMNA LUMBAR (continuación)					
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
Bonetti MJ, 2005 ³³ Italia AJNR Am J Neuroradiol	306 pacientes, 178 hombres, edad media 48 años con lumbalgia aguda o crónica y ciática. La duración de los síntomas fue entre 1 y 20 meses. 6 pacientes habían recibido previamente infiltración epidural de corticoides sin mejoría de los síntomas.	Inyección periradicular de corticoides (80 mg de metilprednisolona) vs Inyección intratecal de 3 ml ozono (concentración de 25 mcg/ml y 5ml en la región de la superficie articular). 166 con enfermedad discal : 80 corticoides y 86 ozono 140 con enfermedad vertebral no discal (espondililisis, osteofitosis, etc): 70 corticoides y 70 ozono.	Dolor: método de Mac Nab modificado	El porcentaje de pacientes con resultado excelente (remisión completa del dolor) fue mayor en los pacientes tratados con ozono que en los tratados con corticoides tanto en el grupo con patología discal como no discal, únicamente se encontró significación estadística en el grupo con patología discal (74,4% vs 57,5%, p<0,002) a los 6 meses. En los pacientes sin patología discal, el porcentaje de pacientes con resultados pobres (resolución del dolor <30%) fue significativamente mayor en los tratados con esteroides (p<0,033).	Ensayo clínico Probabilidad de sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja

PATOLOGÍA DE LA COLUMNA LUMBAR (continuación)					
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
Bonetti M, 2005²⁹ Italia Acta Neurochir	18 pacientes, lumbalgia y ciática secundaria a espondilolisis (grado I) con espondilolisis . Edad media 32,6 años (18-42), 12 hombres.	Infiltración de ozono periganglionar y en los puntos de lisis (3-4ml, a concentración de 25mcg/ml)	Dolor: método de Mc Nab modificado	El resultado fue excelente (resolución del dolor y retorno a las actividades de la vida diaria), al mes en 15/18 (83,3%) de los casos y entre 3-6 meses en 13/18 (72,2%) La reducción del dolor fue >50% en 2/18 (11,1%) de los casos a los 3 y 6 meses La reducción del dolor fue < 70% en 3 pacientes (16,7%).	Serie de casos Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja
López A, 2005³⁴ Argentina Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria.	Se obtuvieron 15 documentos relevantes.	Terapia de ozono para el tratamiento de la lumbalgia.	No específicas	La mayoría de los estudios eran de tipo observacional únicamente, siendo difícil establecer conclusiones sobre la efectividad y seguridad del ozono.	Calidad metodológica: media

PATOLOGÍA DE LA COLUMNA LUMBAR (continuación)																		
Autor/año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica													
Paz-Valiñas L, 2006 ³⁵ España Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia	Se localizaron 13 documentos	Ozonoterapia en el tratamiento de la hernia discal y otras patologías dolorosas de la zona lumbar.	Revisión sistemática	En base a la calidad metodológica y al nivel de la evidencia científica de los estudios existentes se puede decir que no existen argumentos lo suficientemente sólidos para recomendar la implementación de la técnica de ozonoterapia en el tratamiento de la hernia discal y otras patologías dolorosas de la región lumbar.	Calidad metodológica: alta													
Moretti B, 2004 ³⁷ Italia Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	152 pacientes con cervicalgia (hernia discal, o protusión, o cervicoadrtrosis), resistente al tratamiento convencional de al menos 6 meses de duración. 35 hombres, con edad media de 58 años (35-62)	76 pacientes reciben ozono (10-15 mcg/ml). Una media de 8 sesiones (6-12) 76 mesoterapia (inyecciones de una mezcla de antiinflamatorio, miorrrelajante y anestésico local). Una media de 10 sesiones	Dolor: EVA	Al final del tratamiento,	Serie de casos. Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica													
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resolución dolor (EVA)</th> <th>Ozono (% pacientes)</th> <th>Mesoterapia (% pacientes)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Excelente</td> <td>30</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Buena</td> <td>48</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>Pobre</td> <td>22</td> <td>45</td> </tr> </tbody> </table>	Resolución dolor (EVA)	Ozono (% pacientes)	Mesoterapia (% pacientes)	Excelente	30	14	Buena	48	41	Pobre	22	45		
Resolución dolor (EVA)	Ozono (% pacientes)	Mesoterapia (% pacientes)																
Excelente	30	14																
Buena	48	41																
Pobre	22	45																
				A los 12 meses del tratamiento, la media de puntuación de la EVA obtenida tras tratamiento con ozono fue significativamente mayor que la obtenida con mesoterapia.														

PATOLOGÍA DE LA COLUMNA LUMBAR (continuación)					
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
Bonetti M, 2006 ³² Italia Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	29 pacientes con lumbalgia crónica con signos de degeneración y artrosis de la columna lumbar) Promedio de edad 76 años (entre 65 y 93) y 57 hombres)	Infiltración periganglionar de entre 3 y/o 5 ml de ozono a concentración de 25mcg/ml e infiltraciones paravertebrales de 10 ml de ozono a igual concentración.	Dolor: método de Mc Nab modificado	A los 3 meses, El 57,3% (74/129) de los pacientes presentaron una marcada mejoría de dolor, siendo la reducción parcial en 24,8% y escasa o nula en 17,9% de los casos. Al año, un 33,9% (43/127) de los pacientes referían buena calidad de vida con una casi completa desaparición del dolor y en un 26,7% aunque el dolor reapareció era menos severo. Un 39,4% de los pacientes no mejoraron tras el tratamiento.	Serie de casos Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja

ASMA						
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica	
Hernández Rosales F, 2005³⁸ Cuba Arch Med Res	113 pacientes con asma extrínseco entre 15 y 50 años de edad.	Grupo 1 (n=35): 3 ciclos de autohemitoterapia (1 ciclo= 15 sesiones). La dosis de ozono fue de 4 mg (20 mcg/ml). Grupo 2 (n=41): igual que el grupo 1 pero la dosis de ozono fue de 8 mg (40mcg/ml) Grupo 3 (n=37): 3 ciclos de insuflación rectal (1 ciclo= 20 sesiones). La dosis de ozono fue de 10 mg (50 mcg/ml). Los ciclos eran administrados cada 5-6 meses.	Pruebas de función respiratoria: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1, litros y %) y capacidad vital forzada (CVF, %) Disnea, sibilancias y uso de medicación	Antes del primer ciclo y tras el último ciclo, Función respiratoria Grupo 1 no diferencias se encontraron en estos parámetros antes y después del tratamiento. Grupo 2 tras el tratamiento se observó una mejoría estadísticamente significativa en la CVF, VEF1 y VEF1 (%) ($p < 0,02$, $p < 0,01$ y $p < 0,01$ respectivamente). Grupo 3 tras el tratamiento se observó una mejoría significativa en el FEV1 (l y %), $p < 0.05$. Síntomas La mejoría de los síntomas y el uso de medicación fue mayor en el grupo 2.	Estudio cuasiexperimental Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja	

CARIES DENTAL					
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
Brazzelli M, 2004⁵ Reino Unido Health Technol Assess	Criterios de inclusión: ensayos clínicos (EC) randomizados sobre la efectividad del ozono en el tratamiento de las caries dentales publicados en inglés Criterios de exclusión: estudios in-vivo, seguimiento menor de 6 meses Número de EC incluidos: 5 Sólo uno estaba publicada en revista refered Total de sujetos y lesiones: 287 y 768, respectivamente	Tipo de intervención evaluada: Ozono curativo que incluye: ozono, agentes remineralizantes, material e información sobre higiene oral.	Progresión/regresión de la caries, utilización de servicios dentales, efectos adversos, satisfacción y calidad de vida Tiempo de intervenciones reparadoras, necesidad de intervenciones reparadoras y espacio entre ellas, síntomas de afectación de la pulpa.	Globalmente la calidad de los estudios fue modesta con importantes defectos metodológicos. El tratamiento con ozono parece obtener mejor resultado en las caries radiculares que en las lesiones de fosa y fisura. Dos de los estudios sobre la efectividad del ozono para el tratamiento de las caries radiculares no cavitadas encontró un alto porcentaje de éxito en las lesiones tratadas con ozono en comparación con las lesiones control. Dos estudios realizados en caries de fosa y fisura no muestran beneficios del ozono, aunque en uno de ellos obtuvo sólo una mejoría en la dureza y en el índice visual Ningún estudio informó sobre efectos adversos Conclusiones de los autores En la actualidad no existe ninguna evidencia fiable sobre la efectividad de las aplicaciones de ozono para detener o prevenir las caries.	Revisión sistemática Calidad metodológica: Alta

CARIES DENTAL (Continuación)					
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
Rickard GD, 2004³⁹ The Cochrane Database of Systematic Reviews	Criterios de inclusión: ensayos clínicos (EC) aleatorizados con un periodo de seguimiento mayor a 6 meses que incluya personas con caries dental. Criterios de exclusión: No consta Numero de EC incluidos: 3, (incluidos en la revisión del NICE) Total de sujetos y lesiones: 137 y 432 , respectivamente.	Grupo de intervención: ozono sólo o combinado con higiene oral u otras medidas de promoción de la salud junto a terapia convencional Grupo control: no ozono/ placebo en combinación con higiene oral u otras medidas de promoción de la salud junto a la terapia convencional.	Medidas principales de resultados: Progresión/regresión de caries Medidas secundarias de resultado: necesidad de tratamiento dental convencional adicional, tiempo de intervención, dolor (valorado por el paciente), coste, efectos adversos y satisfacción del paciente	El riesgo de sesgo en todos los estudios revisados parecía alto. Sólo un estudio señaló la ausencia de efectos adversos. Los estudios individuales mostraron efectos inconsistentes del ozono sobre la caries. Conclusiones de los autores No existen pruebas convincentes que demuestren que el ozono sea efectivo en la detención o reversión de las caries dentales. La terapia de ozono no debe usarse en la práctica general a menos que se cuente con pruebas válidas de su efectividad clínica	Revisión sistemática Calidad metodológica: Alta

CARIES DENTAL (Continuación)					
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
Baysan A, 2004⁴⁰ Reino Unido Am J Dent	26 pacientes (58% de hombres, media de 65.9 años). 2 sujetos se perdieron. Un total de 70 lesiones cariosas primarias de raíz	Grupo 1 (n=35): ozono durante 10 segundos Grupo 2 (n=35): ozono durante 20 segundos Utilizan como control la mitad de la lesión	Análisis microbiológico: unidades formadoras de colonias (UFC) Evaluación clínica (tamaño, dureza, color, cavitación, etc)	Entre 3 y 5,5 meses: Disminución significativa de las UFC en ambos grupos respecto al control (p<0,001). La dureza, tamaño, distancia al margen gingival y cavitación de las lesiones tratadas con ozono a 10 segundos se correlacionaron significativamente con la reducción de microorganismos. Esta correlación no fue significativa en las lesiones tratadas con 20 segundos de ozono. En 60/65 lesiones se redujo el índice de severidad respecto al basal (33 a lesiones duras, 27 de un índice 2 a 1) y el resto no cambió. No se observaron efectos adversos	Ensayo clínico Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja

CARIES DENTAL (Continuación)					
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
Huth KC, 2005 ⁴¹ Alemania Am J Dent	41 pacientes (20 hombres, rango de edad entre 5 y 13 años) con un total de 57 parejas de molares con caries primarias no cavitadas de fisura. En el mismo paciente las lesiones se asignaron al azar al grupo con ozono o sin ozono.	Grupo tratado: Ozono durante 40 segundos Grupo control: ningún tratamiento No queda claro el número de lesiones incluidas en cada grupo.	Progresión y regresión de la caries: láser fluorescencia (DIAGNOdent)	3 meses: En el subgrupo de pacientes con alto riesgo de caries se encontraron diferencias significativas en los cambios de los valores del DIAGNOdent entre las lesiones tratadas con ozono y las no tratadas ($p=0,035$). No se observaron efectos adversos.	Ensayo clínico Alta probabilidad de sesgo Calidad metodológica: baja

CONDROMALACIA ROTULIANA						
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica	
Manzi R, 2002⁴² Italia Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	120 pacientes intervenidos quirúrgicamente por condromalacia femorotuliana con dolor y limitación de la movilidad	Grupo 1 (n=60): infiltración con ozono (15-20ml a concentración de 10 mcg/ml). 10 sesiones Grupo 2 (n=60): nada	Dolor y movilidad: tiempo de recuperación (días).	La mejoría o desaparición del dolor se produjo en menos días en el grupo ozono que en el grupo no tratado (11±2 vs 30±5, respectivamente). La recuperación de la movilidad articular se produjo antes en el grupo ozono.	Estudio cuasiexperimental Probabilidad de sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja	

ENFERMEDAD DE MENIERE						
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica	
Pawlak-Osinska K, 2004⁴³ Polonia Int Tinnitus J	15 pacientes, 8 hombres, edad media de 43,7 años (38-56), diagnosticados de enfermedad de Menière (promedio de duración de los síntomas de 2,1 años).	Ozono inhalado (8 mg/l) durante 10 minutos al día, durante 10 días combinado con masaje de membrana timpánica	Exámenes auditivos: emisiones otoacústicas (espontáneas y evocadas) e índice de sensibilidad a pequeños incrementos Clínica: severidad y frecuencia de los ataques	El examen auditivo no mostró diferencias significativas tras el tratamiento comparado con el basal . La severidad , frecuencia y tipo de ataque mejoraron tras el tratamiento	Serie de casos Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja	

GONARTROSIS						
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica	
Moretti B, 2004 ⁴⁴ Italia Rev Ital Ossigeno- Ozonoter	40 pacientes con artrosis bilateral de rodilla Edad media 65 años, 18 hombres	Infiltración de ozono en una rodilla (10ml a concentración de 10 mcg/ml) e infiltración de anestésico local y condroprotectores (ácido hialurónico) en la rodilla contralateral. Cinco sesiones	Dolor, funcionalidad y rigidez: Índice de Osteoartritis de la Universidad MacMaster del Oeste de Ontario (WOMAC) e índice funcional de Lequesne	Disminución del dolor, con mejoría de la funcionalidad y de la rigidez en ambos grupos sin encontrar diferencias entre ambos tratamientos. También se observó una mejoría del índice de Lequesne (disminución de un 55% respecto a los valores pretratamiento) en ambas rodillas. No se observó intolerancia al tratamiento	Estudio cuasiexperimental Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja	

ISQUEMIA AGUDA DE MIEMBROS INFERIORES					
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
Biedunkiewicz B, 2004⁴⁶ Polonia Int J Artif Organs	10 pacientes dializados con enfermedad arterial oclusiva periférica diagnosticada en base a eco-doppler o angiografía y con síntomas de claudicación intermitente estable (estadio II de Fontaine). 9 varones, edad media de 62,7 ±9,5 años.	Autohemoterapia: 9 sesiones de oxígeno (placebo) y 9 sesiones de ozono (50mcg/ml).	Test de la marcha: máxima distancia andada (MDA) y distancia libre de síntomas (DLS) ambas medidas en metros Valoración del paciente de la eficacia global del tratamiento Efectos adversos.	La MDA y la DLS fueron mayores tras el tratamiento con ozono que antes del tratamiento y tras el placebo, siendo las diferencias significativas (MDA $p<0,01$ y $p<0,03$, respectivamente y DLS $p<0,02$ y $p<0,03$, respectivamente). El porcentaje de pacientes que calificaron el resultado del tratamiento como exitoso fue mayor en el grupo tratado con ozono, siendo las diferencias significativas (90% vs 40% , $p<0,025$). 4 pacientes reportaron una sensación de picor en labios y lengua tras el ozono, 3 nauseas y un mal gusto en la boca durante la reinfusión del ozono. Estos efectos duraron poco tiempo. 1 paciente presentó disnea tras el tratamiento con ozono	Estudio cuasiexperimental Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja

ISQUEMIA AGUDA DE MIEMBROS INFERIORES (Continuación)						
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica	
Di Paolo N, 2005⁴⁵ Italia Int J Artif Organs	Pacientes con isquemia arterial periférica con lesión ulcerosa	15 pacientes: Oxigenación y ozonización extracorpórea (14 sesiones en 7 semanas) 13 pacientes (2 abandonaron el estudio por efectos adversos): Prostaciclina intravenosa (28 días)	Lesión: área de la lesión y Escala de Leriche (0-4) esta escala se utiliza para la claudicación intermitente Síntomas: escala numérica del 0-4	A las 7 semanas La disminución del área de la lesión fue mayor en paciente tratados con ozono. El estado de la lesión mejoró con ozono y no se modifica en el otro grupo. La mejoría subjetiva en los siguientes síntomas: claudicación intermitente, picor, pesadez, calidad de vida, dolor articular fue significativamente mayor en el grupo ozono Euforia tras el tratamiento con ozono.	Ensayo clínico Probabilidad de sesgo: alta Calidad metodológica baja	
Luongo C, 2002⁴⁸ Italia Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	63 pacientes, diagnosticados de arteriopatía obliterante crónica (estadio III- IV de Fontaine) con lesión ulcerosa .35 hombres, 65 y 81 años y 35 DM tipo I	Ozono administrado mediante autohemoterapia (20mcg/ml) 18 sesiones	Presión arteriales periféricas Test de la marcha Dolor : valoración del 0 al 10 Evolución de úlcera: grado de cicatrización mg/día de aspirina	Entre 2-7 semanas, mejoría de todos los parámetros medidos respecto a los valores pre-tratamiento. El porcentaje de casos con cicatrización completa de la úlcera fue mayor en los diabéticos La cantidad media de aspirina no se cambió tras el tratamiento.	Serie de casos Probabilidad de sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja	

ISQUEMIA AGUDA DE MIEMBROS INFERIORES (Continuación)						
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica	
Tylicki L, 2001 ⁴⁷ Polonia Int J Artif Organs	12 pacientes dializados con síntomas de isquemia de miembros inferiores (estadio II-IV de Fontaine) y eco-doppler compatible. 8 hombres de edad media 58,22 (44 -76) años.	Ozono administrado por autohemoterapia 20-40 mcg/ml 14 sesiones	Dolor Test de la marcha: distancia media recorrida libre de dolor Efectos adversos	Un 91,6% (11/12) de los pacientes refirieron mejoría del dolor, con clara y muy clara mejoría en 7 pacientes (58,3%). Test de la marcha se encontró una diferencia significativa entre la antes y después del tratamiento (220,7± 186,9 m y 369,8±256,8, respectivamente), siendo las diferencias significativas (p= 0,01). 10 pacientes notaron sabor mientras recibían el ozono	Serie de casos Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja	

PATOLOGÍA DE LA ARTICULACIÓN TEMPORO-MANDIBULAR

Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
<p>Bonetti M, 2004⁴⁹ Italia Rev Ital Ossigeno-Ozonoter</p>	<p>32 pacientes con patología de la articulación temporomandibular. Edad media 37,4 años, 20 hombres</p>	<p>Infiltración intraarticular de ozono (2-3 ml, a concentración de 25 mcg/ml).</p>	<p>No especificada</p>	<p>Al mes del tratamiento, En 11 los 19 pacientes con alteraciones menisco-condilares se observó una completa desaparición de la sintomatología dolorosa (57,9%), en 12 pacientes con osteoartrosis/o osteoartritis se observó beneficio clínico y 1 osteonecrosis avascular presentó escaso beneficio</p>	<p>Serie de casos Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja</p>

PIE DE ATLETA						
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica	
Menendez S, 2001⁵⁰ Cuba Mycoses	200 pacientes con lesiones características de pie de atleta y cultivo positivo para hongos de las lesiones. Edad media de 28 años, 87% de hombres y 62% blancos.	Grupo 1 (100): aceite de girasol y ozono, 2 veces/día durante 6 semanas Grupo 2 (100): ketoconazol en crema, 2 veces/día durante 6 semanas	Curación: desaparición de la lesión cutánea clínica y negatividad del cultivo en 6 semanas	A las 6 semanas, no se encontraron diferencias significativas ($p= 0,57$) entre ambos grupos, en relación al número de pacientes curados. A los 6 meses los cultivos fueron negativos en todos los pacientes del grupo A y en el grupo B un 4 % presentaron recurrencia. No se observaron efectos secundarios o sobreinfección bacteriana	Ensayo clínico Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja	

TENDINOPATÍAS						
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica	
Gaffuri M, 2003⁵¹ Italia Rev Ital Ossige- no-Ozonoter	18 pacientes con epicondilitis humeral secundaria a uso excesivo y repetido. Edad media de 52 años (28-74) y 8 hombres	Infiltración peritendinosa de ozono a concentración de 20 mcg/ml El número de sesiones variaba de 6 a 10.	Dolor	Al final del tratamiento, 11/18 (61%) desaparición notable o total del dolor 2/18 (11%) el resultado fue parcial y 5/18 (28%) no mejoraron.	Serie de casos Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja	
Gjonovich A, 2002⁵⁵ Italia Rev Ital Ossige- no-Ozonoter	38 atletas con tendinitis patelar o rodilla del saltador (en fase III: dolor antes, durante y después de la actividad) Edades entre 17 y 31 años y 26 eran hombres.	Infiltraciones peritendinosa de ozono (máximo 8 en 5 semanas)	Dolor: escala visual analógica	En 27 (71%) de los pacientes presentaron disminución de un 50% del dolor o una recuperación funcional que permite la práctica deportiva). A las 10 semanas de inicio del tratamiento el 75% de estos estaban asintomáticos. No se observaron efectos adversos	Serie de casos Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja	

TENDINOPATÍAS (Continuación)						
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica	
Gjonovich A, 2002⁶³ Italia Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	30 pacientes con hombro doloroso de al menos 3 meses de duración. Edad entre 25 y 45 años, 22 hombres	Grupo A. Infiltración de ozono Grupo B: mesoterapia (inyecciones de vaso-dilatador y anestésico local)	Dolor: escala visual analógica Movilidad articular	A los 60 días, el tratamiento fue un éxito en un 67% de los pacientes tratados con ozono y en un 54 % de los tratados con mesoterapia La mejoría de la movilidad articular fue mayor en el grupo de ozono	Estudio cuasiexperimental Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja	
Ikonomidis ST, 2003⁶⁴ Grecia Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	203 pacientes con tendinitis aguda o crónica en diferentes localizaciones. Edad media de 38 años, 70 hombres.	Grupo A (n= 109): infiltración de ozono (10-15 mcg/ml) en el tendón patológico. Entre 3 y 8 sesiones. Grupo B (n=94) antiinflamatorios no esteroideos vía oral y fisioterapia.	Dolor y actividad: escala con cinco niveles de 0 (asintomático) a 4 (dolor constante y limitación importante de las actividades de la vida diaria).	A las 4 semanas de tratamiento, el porcentaje de pacientes asintomáticos fue mayor en el grupo de ozono que en el otro (73,4% y 20,2%) . A los 6 meses aunque disminuyen en ambos grupos el número de pacientes asintomáticos sigue siendo superior en el grupo ozono (64,2% y 1%) No se observaron efectos secundarios, excepto dolor en el punto de infiltración	Ensayo clínico Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja	

TENDINOPATÍAS (Continuación)					
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
Ikonomidis ST, 2002⁵² Grecia Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	163 pacientes (133 hombros) con dolor agudo o crónico con restricción de la movilidad del hombro secundario a síndrome del choque por lesión del manguito de los rotadores.	Grupo 1 (n= 94 pacientes, 108 hombros): infiltraciones de esteroides Grupo 2 (n= 69, 75 hombros): infiltraciones de ozono. Ambos grupos realizaron un programa de rehabilitación que constaba de 3 fases.	Dolor: intensidad y duración Movilidad: Movimientos de arco sin dolor y tiempo en conseguir el estiramiento máximo de algún grupo muscular	Los resultados de los parámetros medidos fueron superiores en el grupo de ozono. Los pacientes que recibieron ozono entraron en la segunda fase del tratamiento (programa de ejercicios) más rápido, con un tiempo total de rehabilitación menor (56,1 vs 131,2 días). El porcentaje de pacientes que no respondieron al tratamiento fue mayor en el grupo 1 (18% vs 7,24%).	Ensayo clínico Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja

TENDINOPATÍAS (Continuación)					
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
Moretti B, 2005⁵⁶ Italia Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	123 pacientes con hombro doloroso y 209 con diferentes patologías (tendinitis y síndromes compresivos en diversas localizaciones)	Hombro doloroso: 83 pacientes recibieron infiltraciones de ozono Mesoterapia : inyecciones de antiinflamatorios (AINE) (n=40) Otras patologías: Infiltraciones de ozono (n=138) Mesoterapia (n=71) La concentración, dosis y sesiones de ozono variaban según la localización de la lesión	Dolor: escala visual analógica.	Hombro doloroso, la mayoría del dolor respecto al pretratamiento fue significativamente mayor en el grupo con ozono comparado con el grupo tratado con AINE. La resolución del dolor fue >90% en un 5% de los casos y en ninguno de los tratados con mesoterapia. Los resultados fueron pobres (disminución < 40% del dolor) en un 30% de los tratados con mesoterapia frente a un 8% de los tratados con ozono. En el grupo que englobaba distintas patologías, no se encontraron diferencias significativas al comparar ambos tratamientos. En el grupo tratado con antiinflamatorios se describieron dolor en el punto de la inyección, reacciones alérgicas y recurrencias del dolor. No observaron efectos adversos en el grupo ozono	Estudio cuasiexperimental Probabilidad sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja

TRASTORNOS DOLOROSOS DEL TEJIDO BLANDO ESQUELÉTICO

Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
<p>Qing H, 2005⁵⁷ China Rev Ital Ossigeno-Ozonoter</p>	<p>141 pacientes con diferentes patologías dolorosas del tejido blando del sistema esquelético</p>	<p>Infiltración de 3-5 ml de ozono a concentración 30-40mg/l</p>	<p>Dolor</p>	<p>A los dos meses, el porcentaje de pacientes que refirieron curación o mejoría importante del dolor fue de 40,4% y 45,4% respectivamente. Este porcentaje disminuyó lo s6 meses a un 70% Un 10% de mejoraron pero seguían con limitaciones y 4,1% no mejoraron.</p>	<p>Serie de casos Probabilidad de sesgo: Alta Calidad metodológica: Baja</p>

TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica
Clavo B, 2004 ⁵⁸ España Evid Based Complement Alternat Med	19 pacientes todos hombres diagnosticados de tumor avanzado de cabeza y cuello en tratamiento con radioterapia y quimioterapia oral.	12: quimioterapia intravenosa 7: autohemoterapia con ozono (2 veces/semana) y/o insuflaciones rectales de ozono. En 2 pacientes se suspendió la quimioterapia oral por intolerancia.	Respuesta al tratamiento de la zona irradiada Supervivencia media	Los pacientes tratados con ozono tenían mayor edad y presentaban una enfermedad más avanzada que los tratados con quimioterapia ($p=0,006$ y $p=0,080$, respectivamente). La respuesta clínica en la zona de irradiación fue mayor en el grupo tratado con ozono que en el otro grupo (29 y 50% respectivamente). La supervivencia media en el grupo de ozono fue de 8 meses y en el grupo que recibió quimioterapia de 6 meses pero las diferencias no fueron significativas. En los pacientes tratados mediante autohemoterapia se observaron hematomas en el área de inyección y algunos de los pacientes tratados con insuflaciones rectales presentaron síntomas de meteorismo y estreñimiento.	Estudio cuasiexperimental Probabilidad de sesgo: alta Calidad metodológica: baja

ÚLCERA DIABÉTICA						
Autor, año, país y revista	Población	Intervención	Medidas de resultados	Resultados	Diseño, probabilidad de sesgo y calidad metodológica	
Martínez-Sánchez G, 2005⁵⁹ Cuba e Italia Eur J Pharmacol	Pacientes diabéticos hospitalizados con úlcera en el pie y MMLI. 62% seguían tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) y el resto control dietético	49: Tratamiento antibiótico sistémico (según antibiograma y función renal) y tratamiento tópico durante 20 días 51: ozono (insufusión rectal (10 mg a concentración de 50mg/l, 20 sesiones) y aplicación local de ozono con bolsa de plástico y aceite de girasol ozonizado.	Evaluación de las lesiones: Área y perímetro Evaluación cualitativa Tiempo de hospitalización	En el grupo ozono un 80% de los pacientes controlaban la diabetes con ADO y en el grupo tratado con antibióticos un 45% (p<0,05). La disminución del área y perímetro de la úlcera fue significativamente mayor en el grupo tratado con ozono (p 0,017 y 0,004, respectivamente) Las diferencias en el porcentaje de pacientes curados en cada grupo no fueron significativas El tiempo de hospitalización disminuyó en el grupo ozono en comparación con el otro grupo (p=0,010). No se observaron efectos adversos	Ensayo clínico Probabilidad de sesgo: alta Calidad metodológica: baja	

Clinical effectiveness of ozone therapies

Table of contents

Executive abstract	109
Introduction	111
Methods	115
Results	119
1. Spinal disease	120
1.1 Herniated disc	120
1.2. Spondylolisthesis with spondylolysis	125
1.3. Other painful conditions of the spine (low back pain and/or neck pain)	125
2. Bronchial Asthma	127
3. Dental caries	128
4. Patellar chondromalacia	129
5. Menière's disease	130
6. Gonarthrosis	130
7. Chronic lower limb arterial ischaemia	130
8. Temporomandibular joint (TMJ) disease	131
9. Athlete's foot, or ringworm of the foot	132
10. Tendon disease	132
11. Painful disorders of skeletal soft tissues	134
12. Head & neck tumours	134
13. Diabetic ulcer	135
Adverse effects associated with ozone therapy	135
Discussion	137
Spinal disease	137
Other conditions	138

Safety	139
Conclusions	141
Recommendations	143
Appendices	145
Appendix I: Literature search	145
Appendix II: Search strategy	146
Appendix III: Grounds for exclusion of the documents retrieved	150
Appendix IV: Diseases identified	151
Appendix V: Characteristics of the studies included and quality of the evidence	153

Executive abstract

Title: “Clinical effectiveness of ozone therapies”

Authors: Silvia Vidal Serrano and Teresa Hermosilla Gago

Introduction

The ozone used for therapeutic purposes (medicinal ozone) is a mixture of up to 95% oxygen (O₂) and 5% ozone (O₃). Ozone therapy entails a technology that is currently in use for the treatment of a broad range of diseases and is becoming more widely known in the medical community. This treatment is not exempt from risks which may, in certain cases, become quite severe. As a result of this, and in view of a previous report published by AETSA in 2003 on ozone therapy for herniated disc, an abridged report intended to examine the information currently available on the effectiveness of interventions with ozone for therapeutic purposes has now been drawn up.

Methods

Current literature was reviewed. Search strategies were run on MEDLINE, EMBASE and CINAHL. Other information sources reviewed included Tripdatabase, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Evaluation Agencies belonging to the *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*, web pages related to the topic and a manual search in references in relevant work and specialized journals.

The CRD check list was used to evaluate the validity and methodological quality in each study.

Results

The search strategy pinpointed 167 documents and 82 full texts were retrieved for review. Of these, 56 complying with the inclusion criteria set were included, namely 8 clinical trials, 10 quasi-experimental studies, 1 retrospective cohort study, 26 case studies, 3 systematic reviews, 1 evaluation report, 1 technical report, 1 narrative review and 5 clinical cases. In all, the documents included cover 13 diseases where ozone is being applied for therapeutic purposes, namely, asthma, dental caries, patellar chondromalacia, Menière’s disease, gonarthrosis, lower limb arterial ischaemia, temporomandibular joint diseases, spinal diseases, musculoskeletal soft tissue disease, athlete’s foot, tendon disease, head and neck tumours and diabetic ulcer.

The quality of the methods used in the original papers is low. The main methodological limitations found include, amongst others: inappropriate randomisation of treatment groups; unclear definition of inclusion criteria and population characteristics; neither blinding of outcomes' assessors nor of participants; non-validated measurement scales; patients lost to follow up, or withdrawing from the study were unspecified; no description was provided on statistical analysis; and differences in treatment between compared groups unrelated to the study intervention.

Almost half of the documents examined focus on the effectiveness of ozone in the treatment of different spinal diseases, mainly lumbar disc herniation. The outcomes reported could not be combined for analysis as a result of the disparity in clinical conditions and the poor methodological quality of the studies.

Between 32.3% and 83.2% of patients with herniated discs reported disappearance and / or improvement in pain. Other outcomes indicate: that ozone is more effective than corticoids in the treatment of painful shoulders, than systemic antibiotic therapy in diabetic patients with ulcers and than prostacyclins in arterial ischaemia. Ozone is a good alternative to antifungal treatment for ringworm of the foot, and to the conventional treatment for tendonitis.

As for the safety of this technology, many studies provide no reports on adverse effects, while the most serious effects were published as case reports. Severe or life-threatening adverse effects included: one vertebro basilar stroke, one acute bilateral vitreo-retinal haemorrhage, one meningeal irritation, and the cause of deaths was arterial gas embolism in five cases.

Conclusions

Ozone has been attempted in the treatment of several different diseases, mainly for pain control in traumatological pathologies, mainly herniated disc.

No clinical trial or other type of study was found that provide good quality evidence.

The studies examined present a high bias probability.

Outcomes should be considered with caution given the poor methodological quality of the assessed studies in spite of the large number of the studies that reported good outcomes after applying ozone therapy. The effectiveness of ozone in the conditions studied can not be determined by the evidence currently available.

The use of ozone for therapy is not exempt of risks and adverse effects.

This report upholds the conclusions drawn in the first report drafted by the Andalusian Agency for Healthcare Technology Assessment in 2003 on the effectiveness and efficacy of ozone in the treatment of disc herniation, the low quality of the available scientific papers, and insufficient scientific evidence.

Introduction

The term ozone comes from the Greek term *ozein*, “to have a smell”, due to the fact that ozone is a pale blue, strong-smelling gas^a.

Ozone can be found in its natural state in the upper layers of the atmosphere forming what is commonly known as the “ozone layer.” This layer is of vital biological importance as it mitigates the effects of ultraviolet radiation. However, on ground level, ozone is a highly toxic contaminant which is harmful to living beings as it damages cell membranes, mainly due to its powerful oxidising action. In humans, inhalation of this ozone, albeit at low concentrations, seems to be involved in the onset of respiratory symptoms in susceptible subjects, such as in asthmatic children¹.

Artificially obtained ozone is mainly used as a sterilising agent in many industrial applications, such as food preservation, whitening of fabrics and waxes, etc.

Ozone for therapeutic purposes (*medicinal ozone*) is actually a mixture of up to 95% oxygen and 5% ozone. Although ozone is known to have been used in medicine since the beginning of the 20th century, its use for therapeutic purposes in humans began to spread following the First World War when it was used to disinfect wounds.²

The ozone used in medicine is produced by devices known as ozone generators. An ozone molecule (O₃) is formed when one oxygen molecule (O₂) bonds with a free oxygen atom. Free atoms and, as a result, ozone are the product of the breakdown of oxygen molecules when subjected to a strong, high-voltage, high-frequency electrical discharge. These devices give rise to ozone concentrations of between 1 and 100 mcg per ml of oxygen that vary according to the therapeutic purpose intended. These generators have not been authorized by the Food and Drug Administration (FDA), but are considered and regulated as healthcare products within the European Union.

Ozone may be administered in different ways with different techniques, depending on the disease it is being used to treat. The main techniques are as follows:

Autohaemotherapy (AHT). This entails extraction of between 50 and 250 ml of venous blood from the patient which is then mixed with blood

^a Ozone. (From Greek *ὄζειν*, to have a smell). n. Chem. Allotropic state of oxygen, produced by electricity. Its action gives rise to a highly oxidising gas, with a strong seafood smell, which turns blue when it becomes liquid. It is found in small proportions in the atmosphere after storms. Translation of entry in *Diccionario de la Lengua española* (Spanish Language Dictionary). Twentieth edition.

outside the body either in a bag or vial and is then transfused or injected through intramuscular injection into the patient.

- Ozonation and extracorporeal oxygenation of blood. This entails mixing blood with ozone in a closed circuit, using a technique that is similar to haemodialysis. It is different from AHT in that a higher volume of blood can be treated with ozone in the same session.
- Infiltrations. Ozone is injected either inside or around the joint, subcutaneously or inside the inter-vertebral disc, etc.
- Insufflation. Ozone gas is insufflated through a line into the rectum, vagina, bladder, pleura, peritoneum etc. Insufflation can also be administered under pressure in baths of mineral-medicinal water.
- Local. Ozone is insufflated inside an accessory or plastic bag that is placed around the area to be treated. Creams and oils containing ozone are also available, such as ozonated sunflower oil.

Many biological properties have been attributed to ozone, such as an anti-inflammatory or immune-modulating capacity, etc.

There are many medical areas and diseases where ozone therapy has been applied, from infectious diseases (tuberculosis, HIV infection, sinusitis, rhinitis, etc), orthopaedic disorders and injuries to degenerative or vascular disease, etc^{3,4}

For several years now, ozone therapy has been used in different countries around the world, mainly Italy, Russia, Germany and Cuba. This technology is becoming more widespread. For instance, according to industry data regarding the number of devices sold up to June 2004, in the United Kingdom around one million people are estimated to have received ozone to treat dental caries. These data published in a systematic review⁵ contrast sharply with the conclusions of the review on the lack of available evidence on effectiveness and cost-effectiveness of this technology.

In Spain, ozone is in clinical use mainly in the private medical sector, where no details of the number of patients treated to date are available. Also, ozone therapy has been seen to arouse interest among citizens, which confirms the growing dissemination of this technology over the past few years. A fairly high percentage of requests (12/171, 7%) received from Citizens' Information Line by the Andalusian Agency for Healthcare Technology Assessment (AETSA) since May 2005, in fact referred to ozone therapy.

In 2003, the Andalusian Agency for Healthcare Technology Assessment (AETSA) published an assessment report⁶ which concluded that the scientific evidence available to date is both insufficient and of too low a quality to enable the effectiveness of ozone therapy in the treatment of herniated disc to be considered as proven.

In this context, AETSA has identified a research topic of particular interest, namely “**Clinical Effectiveness of Interventions with Ozone**”, given its implications, expectations raised and the controversy raised over the past few years on its use in medicine. As a result, a proposal was made to the Spanish Ministry of Health and Consumer Affairs to conduct this research as a project within the framework of a collaboration agreement for the implementation of the Quality Plan for the National Health System.

Aim

To summarise and analyze the information available of the effectiveness of interventions using ozone for therapeutic purposes.

Methods

Firstly, a search for general information was performed to give an outline for the study topic through Clinical Evidence, Best Evidence, Medscape and Critically Appraised Topics.

Afterwards, a systematic review was conducted starting with a search in published scientific literature as follows:

- Specialised search engines: TripDatabase, Scirus, SUMSearch and OMNI.
- Consultation on the main reference data bases (MEDLINE, EMBASE and CINAHL) as well as other data sources such as: The Cochrane Library (*The Cochrane Database of Systematic Reviews* and *The Controlled Trials Register*), Current Contents, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) and the clinical trials data base ClinicalTrials.gov.
- Searches on each of the Healthcare Technology Assessment Agencies belonging to the International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), as well as other bodies and institutions related to technology assessment that are not members of INAHTA.
- Identification of associations, specialised centres and scientific societies on Google.
- Secondary review of the bibliography appearing in the relevant literature retrieved together with a manual search on the contents of specialised journals and grey literature.

The steps involved in the bibliography search process together with the list of the main sources of information used are shown in **Appendix I**.

Two search strategies were used for the search on the MEDLINE, EMBASE and CINAHL databases. On the one hand, we applied the same strategy as was designed for the previously published report on herniated disc and ozone, but limiting the search to the period between January 2003 and June 2006. On the other hand, a new strategy was set for the period encompassing January 1999 to June 2006. Details of the search strategies used are provided in **Appendix II**.

The documents were selected according to the following inclusion and exclusion criteria:

Inclusion criteria

Types of studies: meta-analysis, systematic reviews, clinical trials, cohort studies, cases series and before and after studies. Other documents, such as healthcare technology assessment reports and clinical practice guidelines were also taken into account.

Types of participants: People of both sexes regardless of their health problem.

Types of intervention: ozone alone or combined with another intervention) drug therapy, physiotherapy, etc).

Types of outcome measures:

Morphological changes.

Changes in the main symptoms and signs of the disease.

Changes in functional status.

Changes in quality of life.

Patient satisfaction.

Adverse effects: for this parameter, any study was included regardless of design and number of cases reported.

Exclusion criteria

Experimental animal studies:

Studies conducted on environmental ozone.

Applications for ozone other than therapeutic purposes (for instance, beauty treatments).

Series of cases including fewer than 10 patients in follow up.

Opinion or narrative articles, letters to the editor, editorials and conference summaries.

Documents published in languages other than English, French, Italian and Spanish.

In the initial stages, the inclusion and exclusion criteria were used to select those documents that were to be retrieved in full text version according to the citation and/or abstract. Where there was no abstract or where there was any doubt on inclusion, the documents were also retrieved in full text version so that they could be assessed against the selection criteria.

The main outcomes and methodological quality of each paper were compiled in a summarised table. The validity and methodological quality was examined according to bias probability while the Centre for Reviews

and Dissemination (CRD) model devised at the University of York ⁷ was used as a checklist. The quality of the systematic reviews was assessed using the guideline by the UK National institute for Clinical Excellence ⁸.

Results

In all, 135 citations and/abstracts were retrieved from the electronic databases MEDLINE, EMBASE and CINAHL, with 115 remaining after screening for duplicates. Thirty three articles were selected to be retrieved in full-text version; one of these could not be retrieved⁹, which left a total of 21 final documents. A technical report, a healthcare technology assessment report and three systematic reviews were also found. Three documents on technology assessment were excluded.

Forty four articles were selected from the manual search conducted in specialised journals. Of these, 30 were included in this review after reading the full-text version.

The causes for exclusion of the citations and/or references are provided in Appendix III (table 1) together with the full-text documents retrieved from the data bases and from the manual search.

In all, 50 documents were included, namely, 8 clinical trials, 10 quasi-experimental studies, 1 retrospective cohort study, 26 cases series, 3 systematic reviews, 1 assessment report and 1 technical report. Besides these, a further 6 articles were included (1 narrative review and 5 clinical cases) which provide a description of adverse effects. It must be remembered that the same selection criteria in terms of study design were not applied in this section.

Through the documents consulted, a total of 50 disorders were identified (Appendix IV) where ozone therapy is applied even though the articles selected for review and applying with the inclusion and exclusion criteria set, cover 13 diseases in all, namely asthma, dental caries, patellar chondromalacia, Menière's disease, gonarthrosis, lower limb arterial ischaemia, temporomandibular joint disease, spinal diseases, musculoskeletal soft tissue diseases, athlete's foot, tendon disease, head and neck tumours and diabetic ulcer.

The articles selected were all of poor quality. The main methodological flaws noted in the eight clinical trials are related to either uncertain or doubtful randomisation, absence of blinding for outcome evaluators and patients and uncertainty on the comparability of the groups at the start of the study.

Insufficient or missing information on the following topics were the main methodological flaws affecting the validity in most of the studies assessed: inclusion criteria, population characteristics, patients lost to follow-up or who withdrew from the study and statistical analysis of the outcomes. The outcomes reported were descriptive in most cases and either no contrasting hypothesis was made or no proof of statistical significance was provided.

The two systematic reviews on the effectiveness of ozone in preventing central dental caries were of good quality while the study on ozone in rheumatic disease was of medium quality.

The most important characteristics of the studies included (except the papers on adverse events), as well as the assessment of the methodological quality of each document individually are all shown in Appendix V.

Below a description is given of the outcomes reported in the papers reviewed according to diseases to facilitate appraisal of these outcomes.

1. Spinal disease

Almost half of the documents assessed deal with ozone treatment in various spinal diseases. Most of these (19/26) focused exclusively on ozone treatment for herniated disc. The remainder of the papers included patients with low back pain or neck pain, secondary to different spinal diseases, while one article included only patients with spondylolisthesis. As had already been mentioned, all the articles examined are of poor quality and present major methodological limitations.

1.1 Herniated disc

Disc herniation occurs when a disc is displaced beyond the inter-vertebral space. Hernias are more common in the lumbar region of the spine. Clinically, a herniated disc is characterised by mechanical-type pain (worsening on exertion, coughing, laughing, etc) that may radiate to the glutei, legs and feet (lumbar sciatica). Other symptoms that may appear due to nerve impingement range from tingling, numbness, loss of sensitivity to motor disorder, etc., while in more advanced cases weakness and muscle atrophy may also be present.

Most of the articles reviewed address the effectiveness of ozone therapy in the treatment of herniated disc in the lumbar and/or lumbosacral region. Of the remaining articles, three focus on cervical hernia¹⁰⁻¹² and one included patients with cervical or lumbar hernia¹³.

In terms of study design, 3 studies were quasi-experimental, there was 1 retrospective cohort study, 14 case series and one systematic review.

Population

In general terms, the inclusion criteria for the patients studied encompassed back pain refractory to conservative treatment (medical and/or physiotherapy) and signs of herniated disc confirmed by CT and/or nMRI. The minimum duration of pain refractory to conservative measures among the patients studied ranged from a question of days to years, according to the various studies.

Most papers included patients with hernias located at various levels. Three papers included patients with a single hernia¹⁴⁻¹⁶. The kind of hernia included varies with each study, ranging from non-contained hernias¹⁷⁻¹⁹ to contained hernias^{20,21}. The remaining studies use another kind of classification, such as prolapse, protrusion, extrusion, migrated hernia, etc.^{12-14,22,23} or provided no specific classification^{10,11,15,16,24,25}.

Different exclusion criteria were used in each of the studies, i.e. while some included calcified hernias²³ or spinal canal stenosis²⁶, other papers excluded this kind of lesion. Most papers excluded patients with signs of severe neurological motor deficit, except for two, namely, the Paradiso¹⁴ paper had no clearly defined inclusion criteria, while in the Alexandre study¹⁰, 78.99% of the patients studied had motor deficits with differing degrees of severity.

Lastly, while some papers include patients with recurrent herniated disc after undergoing spinal surgery^{20,21,23}, others exclude patients with previous hernia surgery.¹⁷⁻¹⁹

Intervention

Ozone infiltrations are applied under either fluoroscopy and/or CT guidance in most of the studies involving inter-vertebral (or intra-discal) disc cases. In some studies, infiltrations are combined with injections at other sites close to the disc (paravertebral musculature, paraspinal space, periganglionic...). In one of the papers¹³ the patients with cervical hernia are treated with intradiscal ozone while patients with lumbar hernias are treated with bilateral paravertebral infiltrations.

The dose and concentration of ozone given varied from one study to another, with dosage ranging between 1.5 and 20 ml and concentration from 10 to 40 mcg ozone /ml oxygen. There was no consistency in the number of sessions either, for instance, in some studies a single session was given, in others a given number of sessions was set for each of the patients^{11,13,15}. In

some papers, only a certain percentage of the patients recruited received more than one session, but the criteria for repeat ozone injections were not specified^{18,22,24,25}.

As for the additional medication taken by patients to control pain symptoms, only two studies^{10,13} specifically state that oral corticoids cannot be combined with ozone therapy. In other papers, either local and/or systemic corticoids are combined with ozone^{11,12,16,21,25,27} and in one study, patients were allowed to take non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) but this parameter was not considered as an outcome.

Outcome Measures and outcomes that the studies included

Pain

As the most important symptom of disc disease, pain was measured in all the studies reviewed.

The instruments used to assess pain include the standard²⁵ or modified Mac Nab method^{11,12,15,20-24,27} and the Visual Analog Scale (VAS)^{14,17-19}. No study specified the validation of these scales in the original language. In five studies^{10,13,16,26} no description was provided on the measurement scale used.

Bearing in mind the longest follow-up period for each study, the percentage of patients with total pain resolution ranged from 32.2% to 83.2% for lumbar hernia patients and between 57% and 94% for cervical hernias.

Patients with little or no improvement to their pain symptoms ranged between 2.5 and 50% in lumbar hernia cases, and between 0% and 24% in cervical hernias

Follow-up time and outcome appraisal differ between studies from between 2 months and 3 years. In those papers measuring outcomes at different time points, a drop is seen over time in the percentage of cases with total recovery from pain or diminished pain^{14,24}. For instance, the Paradiso paper mentions 98% of cases at 4-6 months which drops to 85.3% at 3 years while the paper by Venza refers to 87.6% at week one and 83.2% at 6 months. Conversely, in another study²⁵, there was a higher percentage of cases with no pain at 12 months (39.17%) than after the first week of treatment (28.17%).

According to hernia type, to whether the fibrous ring is spared or not (contained and non-contained herniated disc respectively), the outcomes for complete recovery and improvement to pain seem to be better in non-contained hernia cases^{14,17-19}

According to two papers^{21,23}, each with a fairly high number of patients, the percentage of cases where pain symptoms were resolved is similar in patients with a single hernia to that seen in patients with hernias at different levels. Also, the worst outcomes, according to one study²³, are seen in patients with recurrent herniated disc after surgery, with calcified herniated discs and with herniated disc and spinal canal stenosis (% of treatment failure in 35%, 45% and 50%, respectively).

Three quasi-experimental studies and one retrospective cohort study, all of low quality, compared ozone with other therapies. The outcomes for resolution or improvement to pain are detailed in the table below:

Reference	Methodological Quality	Outcome (months)	Resolution or improvement in pain (%)		p
			Ozone	Ozone + corticoids	
Andreula ²⁰	Low	6	70.3	78.3	<0.05
			Ozone	Ozone+ other therapies	
Arena ¹⁵	Low	np	65.6	75.9	Np
			Ozone	Surgery	
Buric ¹⁷	Low	18	90	93.3	Nd
Paradiso ¹⁴	Low	36	79.3	85.3	Np

Nd: no differences; Np: not provided

In the study by Andreula²⁰, there was a higher percentage of patients where treatment failed (minor improvement to pain or case referred for surgery) in the group treated with ozone alone compared with the group receiving ozone therapy and corticoids (29.7% vs. 21.7%). Also, Arena¹⁵ found that the percentage of cases without improvement to their pain symptoms was similar in both treatment arms (5.1% vs. 5 %). In the remaining papers^{14,17} the number of cases where treatment did not bring about any change in pain symptoms was not provided.

Disability or functional limitations

The degree of disability or limitations experienced by patients for activities of daily living was studied in three papers using the Roland Morris^{17,19} and the Oswestry questionnaires¹⁶. In the papers published by Buric^{17,19}, there was improvement in disability in 90% of the patients, with statistically significant differences compared with pre-treatment status ($p < 0.001$). In the last study¹⁶, improvement was noted in the degree of disability secondary to both sub-acute and chronic lumbar pain.

Sensory and motor dysfunction

These symptoms were reported in four of the papers examined^{10,13,14,18} and were assessed in two^{18,39} using the Japanese Orthopaedics Association (JOA) scale.

In the paper by Buric¹⁸, an overall improvement was seen in the JOA scale compared to baseline in 54.7% of the patients. In the paper by Alexandre¹, complete regression of sensory dysfunction was seen in around 80% of the cases, and of motor dysfunction in 62% of cases. Lastly, Paradiso¹⁴⁹ reported complete regression of sensory dysfunction at 3 years in 80.4% of ozone-treated cases, with similar outcomes in the group treated by surgery (82.5%). Complete remission of motor dysfunction was also similar in both groups (85.7% vs. 86.65%). In the article by Alvarado¹³, the percentage of cases recovering sensitivity after treatment was higher in patients with cervical hernia than in patients with lumbar hernias (94% and 68%, respectively).

Satisfaction with treatment

Patients' satisfaction with treatment was assessed by Buric in all three of his studies¹⁷⁻¹⁹. The mean for satisfaction at 12 and 18 months is 79.3% $\pm 28,7$ in two of the studies^{17,19}. In the paper¹¹ comparing ozone with surgery, no significant differences were noted between both treatment groups. The third paper¹⁸ shows a mean improvement of 71.77% from baseline at 18 months.

Morphological changes

Some papers examined the reduction in herniated mass by CT and/or MRI^{10,14,17-19,22,23}. While some authors assess this parameter as a percentage of reduction in herniated mass compared with baseline, others provide no definition of percentages of reduction and show very disparate outcomes, as seen in the table below:

	Alexandre ¹⁰	Buric ¹⁹	Buric ¹⁷	Buric ¹⁸	He X ²²	Muto ²³	Paradiso ¹⁴
Time (months)	7	3-5	3-5	5	3	6	12
% reduction in herniated mass	Ns	>50	>50	>80	Ns	ns	100
% successful cases	39.6	47%	53.3	37%	3.7	63	57.3
ns: not specified							

Lastly, a systematic review was also included in this section²⁸ on the role of ozone therapy in the treatment of musculoskeletal diseases. This review includes 6 studies, 5 on herniated discs and 1 on Raynaud's syndrome. This last study has not been taken into account as it failed to meet the inclusion criteria for the number of patients considered for this review ($n \geq 10$). Two of the studies on disc herniation were reviewed in the previous report and the remaining two^{20,23} have been appraised in this report. This review emphasises the poor quality and high probability of bias in the clinical trials examined.

1.2. Spondylolisthesis with spondylolysis

The underlying lesion in spondylolysis is a defect or rupture of the vertebral arch lamina. Spondylolisthesis, or forward displacement of one vertebra on the adjacent one, is the most common sequella from spondylolysis. The main symptom of this condition is lumbar pain which may radiate to the gluteal region and down to the lower limbs.

A case series was retrieved²⁹ including 18 patients with grade I spondylolisthesis and spondylolysis. Of the 18 patients, 72.2% showed no pain 6 months after the ozone infiltration.

1.3. Other painful conditions of the spine (low back pain and/or neck pain)

In this group, we provide a description of papers assessed that focus on ozone therapy in the treatment of lower back pain or neck pain secondary to a series of different spinal diseases. Herniated disc is among the disorders included in these studies in all cases except for the clinical trial, while none of the remaining studies provide outcomes in disease-related subgroups.

Low back pain

Low back pain or pain in the lumbar region is a common condition and is as a major cause for healthcare consultation, leading to limitations in working and personal activities. Around two thirds of the adult population suffer from back pain at some time in their lives³⁰. Lumbar pain can radiate to the leg (sciatica) or not (simple lumbar pain). According to the persistence, pain can be classed as acute, sub-acute or chronic (>12 weeks). No underlying cause is found in a high percentage of cases. The effectiveness of ozone in the treatment of back pain was examined in two of the case series^{31,32}, one clinical trial³³ and two healthcare technology assessment reports^{34,35}. These studies include patients with pain secondary to a pre-established cause (herniated disc, spondylolysis, disc degeneration, etc). None of the papers retrieved focussed on lower back pain that was either non-specific or of unknown cause.

In the Moretti et al case series³¹, the subjects were divided into two groups according to whether they required one cycle (high responders) or two cycles of ozone infiltrations (low responders) to achieve a significant decrease in their pain symptoms. In both groups, a significant decrease in pain was seen ($p < 0.05$) after completion of the treatment compared with previous status and was maintained up to 12 months after treatment.

Another case series included elderly patients with chronic lower back pain secondary to degenerative spinal diseases³². Thanks to ozone infiltration, 34% of the patients were both pain free and able to return to activities of daily living at one-year follow-up.

The clinical trial retrieved³³ compared peri-radicular corticoid injection with intraforaminal injection of ozone in 3406 patients (166 with disc disease and 140 with non-disc related spinal disease). Although, in general terms, the percentage of patients in complete remission of their pain was higher in the ozone-treated group, the differences only achieved significance in the group of patients with disc disease at 6-month follow-up (74.4% vs. 57.5%, $p < 0.021$).

The short technical report³⁴, conducted by the Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS) in the city of Buenos Aires, assessed the effectiveness of ozone therapy for spinal disc disease. In all, 15 relevant studies were originally included in this report even though only seven were thoroughly examined later. The authors concluded that the outcomes achieved from the reviewed papers were part of poor quality studies, meaning that no conclusions regarding the effectiveness and safety of ozone therapy in the mid- and long-term could be extrapolated.

AVALIA-t³⁵ issued a report intended to evaluate the efficacy/ effectiveness and safety of ozone therapy in herniated disc and other painful diseases involving the lumbar region. In this report, in all 13 documents have been found and examined (1 clinical practice guideline (CPG), 1 short technical report, 1 RCT and 10 case series). All the documents except for the RCT have been included and examined in the present report. The CPG⁶⁸ included is the Spanish version of the GPC on non-specific lower back pain drawn up in the framework of the European programme COSTB13. In this version, ozone therapy is not recommended in the absence of any study on the efficacy and effectiveness of this treatment.

Neck pain

Neck pain secondary to spinal disease may be accompanied by other symptoms when the nerves are compromised, i.e. numbness, tingling or weakness in the hand or arm, etc.

One paper³⁷ focusing on patients with neck pain secondary to herniated disc, disc degeneration, etc., compared two groups of patients, namely one treated with paravertebral ozone and the other with injections of a mix of anti-inflammatory drugs, muscle relaxants and local anaesthetic. The percentage of patients who became pain-free was higher in the ozone treated group (30 % vs 14%). This percentage remained higher in the ozone-treated group at 12-month follow-up.

2. Bronchial Asthma

Asthma is a chronic respiratory disease characterised by obstruction of the airway that can be reversed either spontaneously or with treatment. This disease has a high prevalence and can develop with long-lasting cough, dyspnoea, wheezing, and chest tightness feeling.

The only study selected for review³⁸ in a quasi-experimental study that recruited 113 subjects diagnosed with extrinsic asthma, divided into three treatment arms, namely group 1 and group 2 who received ozone with major autohaemotherapy above a dosage of 4 mg and 8 mg, respectively; and group 3 treated with rectal insufflations of ozone. Among the outcomes reported, a improvement was seen in pulmonary function (forced expiratory volume and forced vital capacity) after treatments compared with baseline. This improvement was statistically significant in the group treated by

autohaemotherapy at the 8 mg dosage and in patients treated with rectal insufflations. An improvement of symptomatology (dyspnoea and wheezing) and a reduction in the rescue medications were also reported.

3. Dental caries

Caries are perforations that damage the structure of teeth and are a very common disorder and the most frequent cause of tooth loss in young people.

Two systematic reviews^{5,39} and 2 clinical trials^{40,41} were retrieved.

The reviews included randomised clinical trials (RCT) with a follow-up of at least 6 months addressing the effectiveness of ozone therapy in the treatment of dental caries. The method for application of the ozone used for dental caries is known as “HealOzone.” This procedure entails direct application of the gas on the dental surface followed by a re-mineralising solution and dental hygiene materials (toothpaste, mouthwash and fluoride spray).

The Cochrane review³⁹ examined three RCTs that were also evaluated in the later systematic review undertaken by Brazelli et al.⁵ We shall provide here comments on the main results of this latest review both because it is a more recent publication and because it also includes a systematic review on economic assessment.

Five full-text RCTs were retrieved and examined together with five further trials published as abstracts in conference proceedings. The effect on ozone of primary carious lesions of the root was studied in two full-text RCTs and in one abstract. Three full-text RCTs and four abstracts addressed ozone treatment for the management of pit and fissure caries.

The studies on primary, non-cavitated carious lesions (only one of which was published) achieved high success rates as regards the decrease in the degree of severity of the lesions treated with ozone at 12 and 18 months. The low percentages seen in lesions not receiving ozone should be stressed. The effect of ozone on the pit and fissure caries was addressed in three full-text RCTs (none of them published) that formed part of two PhD dissertations. Two of the full-text studies examined failed to show any major benefit for ozone in the treatment of non-cavitated and cavitated lesions compared with non-treatment. All this contrasts sharply with the outcomes reported in the conference abstracts that refer to high success rates (from 86.6% to 100% in the reversal of caries). Lastly, one full-text trial also found a major drop in the severity of non-cavitated lesions in primary dentition in children aged 7 to years.

The economic assessment was based on the analysis of an unpublished document issued by the manufacturer of the equipment used for ozone application in the dental field (HealOzone). This analysis was limited given that no evidence on the effectiveness nor any information on long-term adverse effects was provided.

No quantitative summary of the studies' outcomes was drawn from either of the two reviews retrieved due to the differences between the two studies in terms of the intervention, dosage and outcome measures used. In both reviews, the RCTs examined were classed as low quality.

The two clinical trials found in our search were not included in the reviews examined. One of them was excluded⁴⁰ due to the follow-up time under 6 months and the other⁴¹ due to publication after the bibliography search date. This last report failed to meet the inclusion criteria set in the reviews retrieved since outcomes were measured before 6 months had elapsed after therapy.

The paper by Baysan and Lynch⁴⁰ is a clinical trial where 70 primary root caries were randomised to treatment with ozone for 10 or 20 seconds. Half of the lesion was used as the control group. In both treatment arms, a significant decrease was noted in the number of micro-organisms compared with controls. A greater reduction was seen in smaller, non-cavitated and less severe lesions. The grade of severity compared to pre-treatment status also decreased in 92% of the lesions treated with ozone.

The other trial⁴¹ compared with effect of ozone in non-cavitated fissure caries in permanent dentition in 41 patients with two contra-lateral lesions who were randomised to be treated with ozone or to receive no treatment. At three months, the authors found significant differences in the number of reversed lesions or lesions with signs of halted progression in the subgroup of patients at high risk for caries.

4. Patellar chondromalacia

Patellar chondromalacia is the softening and degeneration of the cartilage found under the patella. Symptoms affecting the knee area include sensitivity, pain and a sensation of rubbing or friction on extension.

The only study found⁴² compared ozone treatment with no treatment in patients who had persistent pain and functional limitations following surgery for this condition. Both the time (days) for disappearance or improvement of pain and recovery of mobility were lesser in the group receiving ozone.

5. Menière's disease

This inner ear condition affects balance and hearing and is mainly characterised by the onset of vertigo, dizziness, loss of hearing and ringing in the ears (tinnitus).

A small series of patients with Menière's disease⁴³ were treated with inhaled ozone combined with pressure massage of the tympanic membrane. The outcomes for audiometric parameters showed no significant improvement although patients reported a subjective improvement of their symptoms after therapy.

6. Gonarthrosis

Gonarthrosis, arthrosis or osteoarthritis of the knee involves progressive degeneration of the cartilage in the knee that causes pain and progressive functional disability.

One quasi-experimental study⁴⁴ compared the effectiveness of ozone therapy against hyaluronic acid infiltration in patients with bilateral gonarthrosis. In the same patient, one knee was treated with ozone and the other with hyaluronic acid. The outcomes referred to improvement to pain, to functionality and stiffness in both knees vis à vis pre-treatment status, with no differences seen between the two therapies.

7. Chronic lower limb arterial ischaemia

Atherosclerosis is the main cause of chronic lower limb arterial ischaemia or peripheral artery disease. The main symptom of this condition is pain that appears progressively on walking that fades at rest (*intermittent claudication*). The condition is classified in four stages of lesser to greater severity according to the severity of the obstruction.

The four studies selected included 2 case series, 1 quasi-experimental study and 1 clinical trial recruited patients with intermittent claudication and/or lower limb ulcers.

- The clinical trial⁴⁵ compared ozone with i.v. prostacyclin for the treatment of ulcerous lesions in patients with stage IV Fontaine lower limb arterial ischaemia. After completion of therapy (7

weeks), the area and degree of severity of ulcers had decreased in the ozone-treated group. A significantly greater improvement was also seen in the ozone group as regards certain related symptoms (intermittent claudication, itching, heavy legs, quality of life and joint pain)

- The quasi-experimental study⁴⁶ included a small sample of dialysis patients with Fontaine grade II intermittent claudication, who were given 9 treatment sessions with oxygen (placebo) and then 9 sessions with ozone. The distance walked without pain and the maximum distance that could be covered were both greater in the ozone treatment group versus placebo, with significant differences ($p < 0.03$ and $p < 0.03$, respectively). There was a higher percentage of patients reporting subjective improvement after ozone treatment than after placebo (90% vs. 40%, $p < 0.025$).
- Tylicki⁴⁷ studied dialysis patients with Fontaine grades II, III and IV intermittent claudication. The results reported show that 91.6% (11/12) of the patients reported improvement to their pain, with a clear or very clear improvement in 7 patients (58.3%). The mean distance patients were able to cover without experiencing pain was greater after treatment compared with baseline ($p = 0.01$).
- Luongo⁴⁸ recruited patients with intermittent claudication, Fontaine grades III and IV, with ulcerous lesions; 35 out of the 63 patients also had Type 2 diabetes mellitus. The results show an improvement in all outcomes (pain, walking, peripheral artery pressure) compared with pre-treatment scores. The percentage of full ulcer healing was higher among the diabetic patients.

8. Temporomandibular joint (TMJ) disease

Under this heading are all disorders involving the TMJ and that can cause symptoms such as jaw clicking, inability to open the jaw fully and pain either in the jaw, teeth or face, etc.

One case series⁴⁹ of patients with different diseases involving the TMJ received intra-articular infiltration. The outcomes reported 1 month after treatment were as follows: pain symptoms disappeared entirely in 11 out of the 19 patients (57.9%) with menisco-condylar alterations; a clinical benefit was seen in 12 patients with osteoarthritis and/or osteoarthrosis while there was only limited benefit for the only patient with avascular osteonecrosis.

9. Athlete's foot, or ringworm of the foot

Ringworm of the foot or athlete's foot is a fungal infection. The most common symptom is cracked or flaking skin that sheds between the toes.

In a randomised clinical trial ⁵⁰ conducted by Menéndez et al in patients diagnosed with athlete's foot or *tinea pedis*, the effectiveness of ozonated sunflower oil was compared with a conventional topical antifungal (Ketoconazol). At 6 weeks of treatment, no significant difference was noted between the two treatments in terms of cure (disappearance of lesions with negative culture), (75% vs. 81%, $p=0.570$). At 6 months, on completion of the therapy, the patients treated with ozone cream had no recurrence while 4% of the patients in the antifungal-treated group experienced recurrence of their lesions.

10. Tendon disease

This section contains articles addressing the effect of ozone on different conditions involving the tendons. A tendon may be injured by a sharp blow that leads to rupture or laceration or by repetitive overload.

Five articles were examined in all, two of these (1 clinical trial and 1 quasi-experimental study) addressed patients with different conditions. As for the remaining papers, one clinical trial and 1 quasi-experimental study focused on painful shoulders and a further paper (case series) on jumper's knee.

10.1. Lateral humeral epicondylitis or tennis elbow

Eighteen patients with humeral epicondylitis secondary to repeated injuries were treated with ozone infiltrated around the tendon⁵¹. The authors reported that the ozone injections in the lesion led to improvement or disappearance of the pain in 61 % of patients.

10.2. Painful shoulder

Ikonomidis ST et al⁵² conducted a clinical trial in patients with a painful shoulder secondary to rotator cuff tendonitis where one group received corticoid infiltrations and the other ozone infiltrations. The outcomes reported reflect a shorter overall rehabilitation time for the ozone-treated group (56.1 vs. 131.2 days) and a higher non-responder rate in the group treated with corticoids (18% vs. 72.4%).

One quasi-experimental study⁵³ with a small sample size included patients with painful shoulders secondary to a lesion in the supraspinous tendon; here therapy with ozone infiltrations was compared with injections of a mixture of vasodilators and local anaesthetic (mesotherapy). At 60 days, treatment was successful in 67% of the ozone-treated patients and in 54% of patients in the other treatment arm. There was also a greater improvement to joint function in the ozone-treated group.

10.3. Acute or chronic tendonitis

One study conducted on patients with tendonitis⁵⁴ (acute or chronic) at different sites compared ozone therapy on the affected tendon with classic treatment (non-steroidal anti-inflammatory drugs and rehabilitation). At the end of treatment and at 6-weeks follow-up, there was a higher absolute number of patients who remained symptom free in the ozone-treated group.

This paper also considered 12 patients with patellar tendonitis and 44 with supraspinous tendonitis (or tendonitis of the rotator cuff). However, given that the outcomes for these groups are not provided separately, they have not been described in the section addressing these two conditions specifically.

10.4. Patellar tendonitis or jumper's knee

One series⁵⁵ was considered that included 38 athletes diagnosed with painful patellar tendinitis limiting sports practice who were treated with ozone infiltrations around the tendon. Good outcomes were achieved in 71% of the patients; at 10 weeks after starting therapy, 75% of these patients were symptom free.

10.5. Tendon conditions and impingement syndromes

One paper addressed patients⁵⁶ with pain secondary to tendon conditions and impingement syndromes at different sites. Two treatment groups were set up, one treated with ozone infiltrations and another with injected anti-inflammatory drugs. In terms of pain, the outcomes reported in both groups were compared according to lesion site. In patients with painful shoulders, the improvement to pain compared with pre-treatment levels was significantly greater in the ozone-treated group compared with the NSAID-treated group. For other sites, no significant differences were found between the two therapies. Pain at the injection site, allergic reactions and recurrence of pain were reported in the NSAID-treated group. No adverse effects were reported for the ozone-treated group.

11. Painful disorders of skeletal soft tissues

This section refers to a heterogeneous group of painful conditions of the peri-articular soft tissue, muscle, tendons, etc. secondary to different causes.

One recent article⁵⁷ reported clinical response in pain following ozone infiltration in a total of 141 patients with different skeletal soft-tissue conditions (osteoarthritis, sprains, painful heel). The outcomes at two months of therapy are provided according to conditions, with the percentage of patients reporting either the disappearance or significant improvement to their pain ranging between 71.4% and 93.3%.

Overall at two months, the percentage of patients reporting relief or improvement to their pain was higher than at 6 months (85% and 70%, respectively).

12. Head and neck tumours

This term encompasses different kinds of cancer, where the course depends largely on the original site. The most common head and neck cancer is squamous cell carcinoma and the main treatments involve radiotherapy, surgery and chemotherapy.

One quasi-experimental study⁵⁸ that considered patients with advanced stage (Stage IV) head and neck tumours was reviewed. All patients were given

hypofractionated radiotherapy and/or hyperfractionated radiotherapy and daily chemotherapy (5-fluorouracil). Two patient groups were set, one to receive intravenous chemotherapy and the other to receive ozone therapy via autologous blood transfusion and/or oral insufflations. There was a greater clinical response in the irradiated area in the chemotherapy group and longer overall survival in the ozone-treated group, although none of these differences were significant.

13. Diabetic ulcer

Diabetic foot ulcers are wounds that usually occur on the sole of the foot in diabetic patients.

Treatment with ozone applied by rectal insufflation and topically was compared in one clinical trial⁵⁹ with antibiotic therapy in patients with Type 2 diabetes mellitus with ulcers on their feet and lower limbs. The decrease in the affected area and the perimeter of the ulcer was significantly greater in the ozone-treated group (p 0.017 and 0.004, respectively). Significant decrease in hospital stay was also noted in the ozone treated group. There were no significant differences in the percentage of patients cured in each group. Biochemical parameters were also measured, such as the level of glycaemia and other by-products of oxidative stress, using 50 healthy controls. Both groups experienced improvement in blood sugar levels compared with baseline.

Adverse effects associated with ozone therapy

This section provides a compilation of the different adverse effects related to ozone treatment and described in the articles appraised. The side effects reported may be related to administration technique, administration route, concentration of ozone administered, etc.

Also, given that there is a broad clinical use of ozone, any study reporting adverse effects has been included for appraisal, regardless of design and number of cases reported.

The side effects described below were reported in four of the studies reviewed on the effectiveness of ozone in herniated disc.

Andreula²⁰ described the onset of reduction of sensitivity in the legs of two patients in the group treated with ozone and corticoids that remitted

in two hours. He XF²² remarked that some patients reported a feeling of local heat and slight pain during the ozone injection that remitted in a short space of time. In the study by Ying WZ²⁵, five patients reported lumbar or leg pain after the ozone injection that resolved spontaneously; and eight patients showed mild corneal irritation and reversible dyspnoea after the administration of oxygen. Lastly, D'Aprile²⁶ reported a haematoma at the ozone infiltration site in one patient.

The following side effects were reported in two articles studying ozone applied in auto-haemotherapy for the treatment of lower limb artery ischaemia, namely 4 patients reported the sensation of itching on lips and tongue at the end of the session⁴⁶, 3 patients described nausea and a bad taste in the mouth during re-infusion of ozonated blood^{46,47} while one patient suffered dyspnoea during the administration of therapy⁴⁶. Lastly, the onset of euphoria was another side effect described after the application of ozone using the oxygenation and extracorporeal ozonation of blood in 15 patients treated for skin lesions secondary to arterial ischaemia. When ozone was administered by rectal insufflation, cases of bloating and constipation were reported⁵⁸.

Severe side effects reported and also related to intradiscal application of ozone to treat hernia included the following: one vertebrobasilar stroke⁶⁰, one acute bilateral vitreo-retinal haemorrhage⁶¹ and one case of meningeal irritation⁶². In a recent article⁶³ one case of gas embolism was reported in the peri-ganglionic venous plexus involving the vertebrobasilar artery which manifested clinically as local pain for several minutes that cleared in a few days.

In one case series⁶⁴ three cases of viral hepatitis with the same virus C genotype were reported in patients undergoing auto-haemotherapy or intramuscular injection of ozone in the same time period.

Finally life-threatening effects were reported in 5 patients, four of which were mentioned in the three narrative reviews^{3,4,65} and one in a case report⁶⁶. The five patients died as a result of a gas embolism after administration of ozone by direct intravenous injection and one further death following ozone application by auto-haemotherapy to treat psoriasis.

Discussion

One of the main results stemming from this report is that ozone is being used to treat a broad range of different conditions, although never, in general terms, as first-line therapy.

Pain is the most frequently studied symptom, both pain related to injury and the characteristic pain of chronic lower limb arterial ischaemia. Ozone has also been applied as an attempt to halt and/or reverse dental caries and to control other symptoms related to such different conditions as bronchial asthma or Menière's disease.

Most papers reviewed in this report have been conducted in Italy (around 55%) which may be accounted for by the widespread implementation of this technology in the country. Other countries (Cuba, Russia, Germany, etc), have undertaken studies that have not been included in this report, either because the papers were published in non-indexed journals or were excluded on the basis of language criteria. As for Spanish papers, two of the articles included had a Spanish group taking part¹⁰ while another⁵⁸ was conducted entirely in Spain.

Spinal disease

Almost half of the documents reviewed focus on the application of ozone in diseases involving the spine. Intervertebral disc herniation particularly in the lumbar region features in a number of articles. It should however, be pointed out that most of the papers examined are observational studies with no control group.

The different methodological flaws (absence of blinding for participants, outcome evaluators, etc.) together with the issue of heterogeneity (population, technique used, etc.) in the different studies make it impossible to draw conclusions on the effectiveness of this treatment in disc herniation, despite the favourable outcomes of ozone therapy reported in many of such studies.

The only clinical trial³² identified on the effectiveness of ozone therapy for lower back pain secondary to different spinal conditions (herniated disc, osteoarthritis, spondylolisthesis, etc) has poor internal quality. In this trial, the method used to ensure blinded randomisation is not clearly specified, casting some doubt on the randomisation process. Also, the patients were not blinded and the degree of comparability between both groups at the

beginning of the study is unknown.

This report has conducted a qualitative analysis of the outcomes given the poor methodological quality of the publications and the high degree of heterogeneity between papers. All the above made it impossible to devise a summary together with a statistical appraisal of the outcome data set.

The previous report issued by AETSA on ozone⁶ in the treatment of herniated disc revealed that the evidence supporting the use of ozone in this condition was of poor quality. As for the quality of the studies examined here, the results in this report are consistent with other systematic reviews conducted on this same topic^{28,34,35}.

Other conditions

The remaining publications are devoted to a wide range of diseases from asthma to dental caries. As for study design, there are two systematic reviews on dental caries, seven clinical trials (dental caries^{40,41}, painful shoulder⁵², chronic lower limb arterial ischaemia⁴⁵, athlete's foot⁵⁰, acute or chronic tendonitis⁵⁴ and diabetic ulcer⁵⁹), seven quasi-experimental studies and seven case series.

The systematic reviews identified on dental caries are of sound methodological quality. Given the poor quality of the studies, however, none of these were able to draw definite conclusions on the effectiveness of ozone to halt the progression or reverse dental caries. The two clinical trials^{40,41} examined in this report still present a high probability of bias linked to the absence of any information on the generation of the randomisation sequence, on the blinding of the assignments and of blinding patients and outcome assessors.

In view of the methodological flaws in the remaining clinical trials, we must cast some doubt both on the results obtained and on any conclusions to be drawn from them. In line with the conclusions of the authors themselves, with the currently available clinical evidence, ozone cannot be considered as a sound alternative to antifungal treatment in athlete's foot. Nor can it be considered as more effective than corticoids in treating a painful shoulder or than conventional treatment for tendonitis or to provide greater efficacy than systematic antibiotic therapy in diabetic patients with ulcers or to prostacyclins in peripheral artery ischaemia.

Apart from an inappropriate design to prove the effectiveness of an intervention, the remaining papers examined show major flaws in conception and methodological implementation.

Safety

Adverse effects related to this technology have not been systematically investigated in the papers examined in this report. Only twenty report adverse effects. Most papers provide no data on the absence or presence of side effects derived from the administration of ozone.

The side effects that were reported in some of the papers examined are, mild, in general. Although most authors state that ozone therapy is a procedure with few adverse effects, we cannot overlook the severe and life-threatening effects that have been reported. The severe complications related to intradiscal or systemic application of ozone are published in the literature as case reports. Objective appraisal of adverse effects over an appropriate period is vital to assess the risk-benefit ratio for any treatment.

As for the limitations of this report, it is assumed that the mass reference databases MEDLINE and EMBASE have a language bias for the publications indexed. A further limitation lies in the inclusion criteria for articles according to language of publication that has led to the exclusion of publications identified. This may have had an impact on the kind and number of conditions ultimately included in the review.

To conclude, we are dealing here with a technology that has been rolled out and implemented without having first proven its effectiveness and safety. After several decades of ozone use for different clinical indications, the effectiveness and safety of ozone in medicine, in both the short and long term, remain unclear.

Conclusions

- Ozone has been used the treatment of several different diseases, mainly for pain control in traumatological pathologies, specially to herniated disc.
- No clinical trial or other type of study was found that provide good quality evidence.
- The studies examined present a high bias probability.
- Outcomes should be considered with caution given the poor methodological quality of the assessed studies in spite of the large number of the studies that reported good outcomes after applying ozone therapy. The evidence currently available does not enable the effectiveness of ozone in the conditions studied to be determined.
- The use of ozone for therapy is not exempt of risks and adverse effects.
- This report upholds the conclusions drawn in the first report drafted by the Andalusian Agency for Healthcare Technology Assessment in 2003 on the effectiveness and efficacy of ozone in the treatment of disc herniation, the low quality of the available scientific papers, and insufficient scientific evidence.

Recommendations

- Methodological studies are still needed to enable the clinical application and indications for ozone therapy to be either supported or rejected.
- The widespread use of ozone therapy, insufficient quality of the studies currently available, together with the severity of certain adverse effects indicate the need to devise strategies aimed at delivering sound quality information to both healthcare professionals and patients.
- The severity of certain adverse effects already published call for a review of current legislation regulating the use of ozone for therapeutic purposes.

Appendices

Appendix I: Literature search

Search in Basic literature (June 2006).

Clinical Evidence, Best Evidence, Medscape and Critically Appraised Topic

Specialised search engines (June 2006): TripDatabase, Scirus, SUMSearch and OMNI

Data bases

- Reference databases: Medline, Embase and Cinahl.
- The Cochrane Library (Issue 3, 2006): The Cochrane Database of Systematic Reviews and The Controlled Trials Register.
- Current Contents (June 2006)
- Effectiveness database (June 2006): NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- Clinical trials data base (June 2006): ClinicalTrials.gov

Healthcare Technology Assessment Agencies (June 2006), included in the INHATA database in French, English or Spanish. And other technology assessment agencies and institutions not affiliated to INHATA.

Websites (accessed on 28/06/06) **for:**

Scientific societies:

- Cervical Spine Research Society: <http://www.csrs.org/>
- National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM): <http://nccam.nih.gov/>
- North American Spine Society: <http://www.spine.org/index.cfm>
- Sociedad Española de Cirugía ortopédica y traumatología: <http://www.pulso.com/secot/index.html>
- Sociedad Española del Dolor: <http://www.sedolor.es/>
- Sociedad Española del Raquis (o Grupo de estudio de enfermedades del raquis GEER): <http://www.geeraquis.org/>
- Sociedad Española de Reumatología: <http://www.ser.es/>
- Scoliosis Research Society: <http://www.srs.org/>

Associations and centred related to this topic

- Centro de investigaciones del ozono, Cuba: <http://www.ozono.cubaweb.cu/>
- European Cooperation of Medical Ozone Societies: <http://www.>

- ozone-association.com/
- Hand search in contents of specialised journals (June 2006)
- Acta Neurochirurgica
- Acta Orthopaedica Scandinavica
- American Journal of Neuroradiology
- BMC Complementary and Alternative Medicine
- British Journal of neurosurgery
- Clinical Orthopaedics and Related Research
- European Spine Journal
- Interventional Neuroradiology
- Joint, Bone, Spine
- Journal of Neurosurgery
- Revue di Chirurgie Orthopédique
- Rivista di Neuroradiologia
- Spine
- Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia

Appendix II: Search strategy

The search strategies run on the reference databases MEDLINE, EMBASE and CINAHL were as per edition by Ovid-Silver Platter and were consulted via the Winspurs interface (version 5).

The strategy to pinpoint documents related to ozone and spinal disease was identical to that used for the previously published AETSA report, as follows:

MEDLINE (2003-June week 1-3, 2006)

- #1 “Sciatica-“ / surgery ,therapy in MIME,MJME
- #2 “Low-Back-Pain” / surgery ,therapy in MIME,MJME
- #3 “Intervertebral - Disk - Displacement”/surgery, therapy in MIME, MJME
- #4 spine or lumbar or sciatica or ntervertebral or vertebral or dis? or hernia* or “back pain”
- #5 “Ozone-“/administration-and-dosage, dverse-effects, contraindications, poisoning, toxicity, therapeutic-use in MIME, MJME
- #6 #5 and (#1 or #2 or #3 or #4)

EMBASE (2003- March 2006)

- #1 spine or lumbar or sciatica or intervertebral or vertebral or dis? or

- hernia* or “back pain”
- #2 “low-back-pain” / disease-management, drug-therapy, surgery, therapy ,intraspinal-drug-administration
- #3 “intervertebral-disk-hernia” / disease-management, drug-therapy, surgery ,therapy, intraspinal-drug-administration
- #4 “ischialgia-” / disease-management, drug-therapy, surgery, therapy, intraspinal-drug-administration
- #5 “ozone-” / all SUBHEADINGS
- #6 #5 and (#1 or #2 or #3 or #4)

CINAHL (2003- May 2006)

- #1 “Sciatica-“ / all TOPICAL SUBHEADINGS / all AGE SUBHEADINGS in DE) #2 “Intervertebral-Disk-Displacement” / all TOPICAL SUBHEADINGS / all AGE SUBHEADINGS in DE
- #3 low back pain
- #4 “Ozone-Therapy” / all TOPICAL SUBHEADINGS / all AGE SUBHEADINGS in DE
- #5 (#1 or #2 or #3) and #4

The search strategy to pinpoint documents on the use of ozone in medicine began with a general search on Medline for ozone used using the term “ozone” as the key word (or Mesh).

#1 explode “Ozone-“ / therapeutic-use in MJME, MIME
 #2 (tg=animals) not (tg=human)
 #3 #1 not #2
 #4(“Air-Pollutants-Environmental”/all SUBHEADINGS in MIME,MJME)or (“Environmental-Pollutants” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME) or (“Environmental-Medicine” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
 #5 #3 not #4

A catalogue of diseases where ozone is applied for therapeutic purposes was drawn up from the references retrieved, without any limitations on language. Later, a common search strategy for ozone was devised for the Medline database that was linked to a specific search for each clinical setting (or Mesh) using the Boolean “AND” link. The general exploratory search for ozone on the EMBASE database was not very productive and added few new sources of information to those already identified on MEDLINE.

MEDLINE (1999- June week 1-3, 2006)

- #1 “Ozone-” / therapeutic-use in MIME,MJME
- #2 ozone* in ti
- #3 ozonotherapy or (ozone and therapy)
- #4 ozone near5 ((treatment or therapy) in ti)
- #5 oxygen-ozone
- #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5
- #7 (tg= animals) not (tg=humans)
- #8 #6 not #7
- #9 “Gastrointestinal-Hemorrhage” / surgery ,therapy in MIME,MJME
- #10 #8 and #9
- #11 “Peritonitis-” / surgery ,therapy in MIME,MJME
- #12 #8 and #11
- #13 “Myocardial-Ischemia” / surgery ,therapy in MIME,MJME
- #14 #8 and #13
- #15 “Anemia-Sickle-Cell” / therapy in MIME,MJME
- #16 #8 and #15
- #17 “Renal-Dialysis” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #18 #8 and #17
- #19 “Choroid-Diseases” / therapy in MIME,MJME
- #20 #8 and #19
- #21 “Thyroid-Nodule” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #22 #8 and (“Thyroid-Nodule” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME)
- #23 “Sepsis-” / therapy in MIME,MJME
- #24 #8 and #23
- #25 “Tonsillitis-” / surgery ,therapy in MIME,MJME
- #26 #8 and #25
- #27 “Frontal-Sinusitis” / surgery ,therapy in MIME,MJME
- #28 #8 and #27
- #29 ”Fasciitis-Necrotizing” / surgery ,therapy in MIME,MJME
- #30 #3 and #29
- #31 “Soft-Tissue-Infections” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #32 #8 and #31
- #33 “Osteomyelitis-” / therapy in MIME,MJME
- #34 #8 and #33
- #35 (“Otitis-Media-Suppurative”/therapy in MIME,MJME) or (“Otitis-Media-with-Effusion” / therapy in MIME,MJME)
- #36 #8 and #35
- #37 “Meniere’s-Disease” / therapy in MIME,MJME
- #38 #8 and #36
- #39 (“Tuberculosis-Pleural” / therapy in MIME,MJME) or

- (“Tuberculosis-Pulmonary” / therapy in MIME,MJME)
- #40 #8 and #39
- #41 “Respiratory-Insufficiency” / therapy in MIME,MJME
- #42 #8 and #41
- #43 “Rhinitis-” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #44 #8 and #43
- #45 “Eczema-” / therapy in MIME,MJME
- #46 #3 and #45
- #47 “Migraine-” / therapy in MIME,MJME
- #48 #8 and #47
- #49 explode “Neoplasms-” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #50 #8 and #49
- #51 “Intermittent-Claudication” / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME
- #52 #8 and #51
- #53 explode “Burns-” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #54 #8 and #53
- #55 explode “Pre-Eclampsia” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #56 #8 and #55
- #57 (explode “Dental-Fissures” / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME) or (explode “Root-Caries” / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME) or (explode “Dental-Caries” / all SUBHEADINGS
in MIME,MJME)
- #58 #8 and #57
- #59 (explode “Diabetic-Foot” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME)
or (explode “Foot-Ulcer” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME)
or (explode “Diabetic-Angiopathies” / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME)
- #60 #8 and #59
- #61 explode “Liver-Diseases” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #62 #8 and #61
- #63 “Mandibular-Fractures” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #64 #8 and #63
- #65 explode “Fetal-Diseases” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #66 #8 and #65
- #67 explode “Cholelithiasis-” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #68 #8 and #67
- #69 explode “Asthma-” / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
- #70 #8 and #69
- #71 (explode “Bronchitis-Chronic” / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME) or (explode “Bronchitis-” / all SUBHEADINGS
in MIME,MJME)

#72 #8 and #71

#73 explode "Asthma-" / therapy in MIME,MJME

#74 #8 and #73

#75 explode "Eye-Infections" /surgery, therapy in MIME,MJME

#76 #8 and #75

Appendix III: Grounds for exclusion of the documents retrieved

	ABSTRACT/CITATION	FULL TEXT	
		Medline/Embase	Hand search
Under 10 cases	3		6
Editorial /Letter/ Opinion article	3	3	
Narrative review	1	3	3
Environmental ozone	32		
No measure for clinical effectiveness	6	5	4
Language	37		
Drug withdrawn from market			1
Total	82	11	14

Appendix IV: Diseases identified in the abstracts and/or articles after applying the search strategya

1. Anaemia
2. Asthma*
3. Athlete's foot*
4. Bronchitis
5. Burns
6. Cancer*
7. Cholelithiasis and peptic ulcer
8. Choroid diseases
9. Chronic fatigue syndrome
10. Chronic inflammatory bowel disease
11. Chronic kidney failure
12. Dental caries*
13. Diabetic foot*
14. Diabetic retinopathy
15. Disorders of the temporomandibular joint*
16. Dry eye syndrome
17. Eczema
18. Endophthalmitis
19. Fibromyalgia
20. Edematous fibrosclerotic panniculopathy
21. Frontal sinusitis
22. Gastrointestinal haemorrhage
23. Glioblastoma
24. Gonarthrosis
25. Ischaemic heart disease
26. Liver diseases
27. Lower limb arterial ischaemia*
28. Maxillary infection
29. Menière's disease*
30. Metatarsalgia
31. Migraine
32. Necrosing fasciitis
33. Painful disorders of musculo-skeletal soft tissue*
34. Patellar chondromalacia*

* Diseases studied in the articles that were finally included in this report.

35. Peritonitis
36. Placental failure
37. Pleural empyema
38. Preeclampsia
39. Quervain's tenosynovitis
40. Raynaud's syndrome
41. Respiratory failure
42. Rheumatoid Arthritis
43. Rhinosinusitis
44. Sepsis
45. Spinal diseases (disc herniation, spondylolysis, etc)*
46. Suppurative otitis media
47. Tendinopathies (tennis elbow, jumper's knee, painful shoulder)*
48. Thyroid-nodule
49. Tonsillitis
50. Tuberculosis

Appendix V: characteristics of the studies included and quality of the evidence

LUMBAR SPINE DISEASES						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
Alexandre A, 2005 ¹⁰ Italy, Spain, Argentina Acta Neurochir	252 patients with cervical disc herniation. 39.8 % of patients had hernias at various different levels	Intradiscal ozone injection (2-3ml) at a concentration of 20 mcg / ml preceded and followed by 5 paravertebral injections (20 ml at a concentration of 10 mcg/ml).	Pain Impaired sensitivity Motor dysfunction Size of herniation: CT/nMRI	Pain disappeared entirely in 79.3% of the cases; there was improvement in 9.9 and a poor outcome in 10.7%. Impaired sensitivity was eradicated in 78.1%. Motor dysfunction present at varying grades in 78.9% of patients resolved in 61.9% of cases. At 7 months, In 39.6% of the cases, hernia volume was reduced. No significant correlation with symptoms was observed.	Case series Bias probability: high Methodological quality: low	

LUMBAR SPINE DISEASES					
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality
Alvarado R, 2006¹³ Bolivia Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	120 patients, 17 with herniated cervical disc and 103 lumbar disc herniation (68 men)	Cervical hernia: intradiscal injection of 7 to 10 ml of ozone (30-40 mcg/ml). A mean of 8 sessions (6-12) Lumbar hernia: paravertebral infiltration of 20 ml (30-40 mcg/ml). A total of 20 sessions	Pain Loss of sensitivity	At 4 -5 months: The outcome was excellent (disappearance of pain and loss of sensitivity) in 86 patients (82.4%); 94 % in patients with cervical hernia and 68% with lumbar hernia. 17 patients showed no clinical improvement, and 8 of these accepted to undergo surgery.	Case series Bias probability: high Methodological quality: low

LUMBAR SPINE DISEASES						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
Andreula CF, 2003²⁰ Italy AJNR Am J Neuroradiol	600 patients with contained herniated lumbar or lumbosacral disc (L1-S1).	Group A (300): intradiscal (4ml) and periradicular (8ml) ozone at a concentration of 27 mcg/ml Group B (300): the same plus periradicular injection of corticoids and anaesthetics	Pain: modified Mac Nab method	At 6 months, Therapy was successful (excellent or good outcome) in more patients in group B than in group A (78.3% vs. 70.3%, p<0.05). Treatment failed (poor outcome or indication for surgery) in 21.7% of patients in group B and in 29.7% in group A. Two patients from group B developed diminished sensitivity in their lower limbs.	Quasi-experimental study. Methodological quality: low Bias probability: High	
Andreula C, 2003²¹ Italy Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	500 patients with contained lumbar and/or lumbosacral hernia Age between 15 and 89 years	Intradiscal and periradicular peri-radicular injection of ozone (3-10ml at a concentration of 27 mcg/ml) plus anaesthetic and corticoids.	Pain: modified Mac Nab method	At 3 months, Pain remitted in 59.4% of patients with multiple herniated discs, in 53.8% of patients with a single herniated disc, in 46.3% of patients with associated degenerative disease and in 32.3% of patients with post-surgical hernia and/or fibrosis. No adverse effects were reported	Case series Methodological quality: low Bias probability: High	

LUMBAR SPINE DISEASES					
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality
Arena M, 2003¹⁵ Italy Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	40 patients with lumbar or lumbosacral hernia (L3 - S1). Age between 35-65 years, 25 men	Group A: paravertebral injection of ozone (10-15 ml) at a concentration of 25-30 mcg/ml. Between 15 and 20 sessions. Group B: the same combined with another therapy (posture re-education, osteopathy, laser)	Pain: modified Mac Nab method	Complete remission of pain was achieved in 65.6% of patients in Group A and in 75.9% in group B A similar percentage of patients in both groups experienced no change in their symptoms.	Quasi-experimental study. Methodological quality: low Bias probability: High

LUMBAR SPINE DISEASES						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
Buric J, 2005 ¹⁹ Italy Acta Neurochir	30 patients with non-contained lumbar and/or lumbosacral disc herniation L3-S1 16 men and 14 women, mean age 45 ±14.2	Intradiscal injection of 10-15 ml of ozone at a concentration of 40mcg/ml.	Pain: visual analog scale (VAS) Degree of disability or limitations for daily living activities: Roland-Morris Questionnaire (RMQD) Satisfaction with treatment: percentage of overall patient satisfaction (OPSR) Size of herniation: nMRI	At 12 months, There was an improvement to pain and disability in 90% of the cases, this being a significant improvement from pre-treatment status (p<0.001, 95% CI: 2.9-5 y 5.3-8.4, respectively). Mean satisfaction at 12 months was 79.3% (28.7). 80% reported satisfaction levels of >80%. Two patients suffered worsening of symptoms. Between 3-5 months The N-MR images in the 17 patients who showed clinical improvement, revealed evidence of a decrease in volume >50% in 8 of the cases	Case series Bias probability: High Methodological quality: low	

LUMBAR SPINE DISEASES						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
Buric J, 2005¹⁷ Italy Rev Ital Ossige- no-Ozonoter	45 patients with non-contained lumbar and/ or lumbosacral disc herniation (L3-S1) Mean age 45 (14.2), 23 men	30 patients received intradiscal injection of ozone (10-15 ml) at a concentration of 30 mcg/ml 15 patients were treated by surgery (microdiscectomy)	Pain: VAS Disability or limitation to activities of daily living: Roland-Morris Questionnaire Satisfaction with therapy: OPSR Size of herniation : nMRI	At 18 months, in the ozone-treated group, both pain and disability improved in 90% of the cases, there was no change in 3.3% while 6.6 % worsened (2 patients, referred for surgery). In the intervention arm, pain improved in 93.3% of patients and worsened in one patient. Disability improved in 86.6% of patients, with no change in the remainder. Improvement in pain and function compared with pre-treatment status was statistically significant in both treatment arms ($p<0.001$), but no significant differences existed when compared. The mean satisfaction rate was 79.3 (28.7) in the ozone-treated group and 82.1 (31.2) in the surgery group. There were no statistically significant differences when both groups were compared. Between 3-5 months, the reduction in herniated mass was > 50% in 8 out of 15 patients in the ozone group.	Quasi-experimental study Bias probability: High Methodological quality: low	

LUMBAR SPINE DISEASES						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
Buric J, 2003¹⁸ Italy Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	104 patients with non-contained lumbar and/or lumbosacral hernia (L2-S1) Ages between 20-60 years	Intradiscal injection of 1.5-2 ml of ozone at a concentration of 40 mcg/ml. 4 patients received a second session	Pair: VAS Degree of pain Sensory and motor disorder: Japanese Orthopaedics Association scale (JOA) Satisfaction with treatment: OPSR Size of herniation: nMRI	At 18 months, Mean improvement to pain compared with baseline was 3.77. Overall improvement (JOA) was 54.7% compared with baseline The mean improvement in satisfaction compared with baseline was 71.77% At 5 months, Reduction in hernia volume was >80% in 37% of the cases, between 40-80% in 41 % and no change was seen in 22% of cases. 5 patients underwent surgery due to treatment failure.	Case series Bias probability: High Methodological quality: low	
Carmona L, 2006²⁸ Spain Reumatol Clin	6 documents: 5 articles on herniated disc 1 article on Raynaud's syndrome	Ozone therapy in bone and joint diseases	Systematic review	The use of ozone therapy in rheumatic diseases is based on biased clinical trials. There are currently no arguments to suggest an appropriate risk/benefit ratio for ozone therapy in rheumatic diseases.	Methodological quality: average	

LUMBAR SPINE DISEASES																	
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality												
D'Aprile P, 2004 ⁵¹ Italy Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	80 patients with lumbar and/or lumbosacral disc herniation) 45 men	Intraforaminal injection of between 8-10 ml ozone at a concentration of 30 mcg/ml. 32 patients with partial improvement to pain received NSAID treatment (rocecoxib) for 2 weeks prior to undergoing a second ozone treatment.	Pain: disappearance, improvement and little or no improvement.	Outcomes in terms on pain after the first or second treatment: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pain</th> <th>1st treat. (n)</th> <th>2nd treat. (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Disappear</td> <td>22</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Improvement</td> <td>17</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>No improvement</td> <td>11</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table> One patient developed a haematoma at the injection site.	Pain	1st treat. (n)	2nd treat. (n)	Disappear	22	11	Improvement	17	10	No improvement	11	9	Case series Bias probability: High Methodological quality: low
Pain	1st treat. (n)	2nd treat. (n)															
Disappear	22	11															
Improvement	17	10															
No improvement	11	9															
Fabris G, 2003 ¹¹ Italy Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	16 patients with herniated cervical disc, aged 34 to 78 years	Bilateral paravertebral injection of 4-5 ml of ozone at concentrations of 10-15 mcg/ml Each patient received a mean of 10 sessions	Pain: modified Mac Nab method	Between 3-9 months, Cure or improvement of pain occurred in 14 (87.5%) patients and pain remained unchanged in the other two patients.	Case series Bias probability: High Methodological quality: low												

LUMBAR SPINE DISEASES						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
He XF, 2003 ²² China Rev Ital Ossige- no-Ozonoter	258 patients with lumbar-lumbosacral hernia (L4-L5 y L5 S1). Mean age 44.6 years and 152 men.	Intradiscal ozone (4-6ml a concentration of 30-40mcg/ml) and ozone (15 ml) combined with corticoids (55mg prednisolone) in the paraspinal space Afterwards, iv antibiotics and corticoids are given for 3 days. 60% of patients received 2 sessions	Pain: modified Mac Nab method Size of herniation: CT/nMRI	From 3 to 28 months, there was complete remission of pain in 62% of the cases, with no improvement in 22.9%. According to the kind of herniation, treatment was successful in 87.2% (prolapse), in 71.8% (protrusion) and 25% (extrusion) At 3 months, a reduction in disc volume was seen in 5 out of 135 cases. Some patients experienced a local sensation of heat and mild pain during the ozone injection.	Case series Bias probability: High Methodological quality: low	

LUMBAR SPINE DISEASES						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
He XF, 2005¹² China Rivista de Neuro-radiologia	58 patients with herniated cervical disc, with a total of 126 disc lesions. Mean age 52 years and 35 men	Intradiscal ozone (2-3ml, at a concentration of 30-40 mcg/ml) and 3ml at paraspinal level. Afterwards, iv antibiotics and corticoids are given for 3 days.	Pain: modified Mac Nab method	From 3 to 30 months, There was complete remission of pain in 56,9% of the cases, improvement in 19% and no change in a further 24.1%. No complications were reported	Case series Bias probability: High Methodological quality: low	
Leonardi M, 2006¹⁶ Italy Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	89 patients with a single lumbar hernia. Group A: 37 patients with at least a 6-month history of symptoms Group B: 52 patients with a history of symptoms ranging between 6 months and 20 years.	Intra-disc ozone (4ml) and periglionic (10ml) at a concentration of 27 mcg/ml followed by periglionic injection of corticoids and anaesthetics Single session	Pain Degree of physical disability due to pain: modified Oswestry disability questionnaire	At 18 months, Treatment had a positive effect (complete or almost complete remission of symptoms) in 56 patients (62.9%), in 20 (54%) in group A and in 35 (67.3%) in group B. Outcomes were negative or negligible for the remaining patients In group A: the mean in the Oswestry questionnaire rose from 19.5 (pre-treatment) to 9.75 (post-treatment) and in group B from 18 to 7.17. No complications were reported.	Case series Bias probability: High Methodological quality: low	

LUMBAR SPINE DISEASES																	
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality												
Muto M, 2004 ²³ Italy J Neuroradiol	2200 patients with lumbar and/or lumbosacral hernia (L4-S1) Aged between 13 and 89 years	Intradiscal (3-4 ml) and periganglionic (10 ml) injection at a concentration of 30 mcg/ml.	Pain: modified Mac Nab method Size of herniation: CR and/or nMRI.	At 18 months, Complete remission or improvement of symptoms occurred in 75% of cases. At 6 months, The volume of herniated material dropped in 63% (420 subjects). No adverse effects occurred.	Case series Bias probability: High Methodological quality: low												
Paradiso R, 2005 ¹⁴ Italy Acta Neurochir	Patients with lumbar or lumbosacral hernia (L1-S1). 150 treated by microdiscectomy (78 men) 150 treated with ozone (76 men)	Intradiscal injection of ozone	Pain: VAS Sensory and motor dysfunction: JOA scale. Size of herniation: CT and /or nMRI	At 3 years, <table border="1" data-bbox="655 451 856 819"> <thead> <tr> <th>Decrease in symptoms</th> <th>Surgery (% of cases)</th> <th>Ozone (% of cases)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pain</td> <td>85,3</td> <td>79,3</td> </tr> <tr> <td>Sensory dysfunction</td> <td>82,5</td> <td>80,4</td> </tr> <tr> <td>Motor dysfunction</td> <td>86,6</td> <td>85,7</td> </tr> </tbody> </table> At one year, the reduction in herniated mass was complete in 85.3% of the cases in the intervention group and 57.3% in the ozone group	Decrease in symptoms	Surgery (% of cases)	Ozone (% of cases)	Pain	85,3	79,3	Sensory dysfunction	82,5	80,4	Motor dysfunction	86,6	85,7	Retrospective cohort Bias probability: High Methodological quality: low
Decrease in symptoms	Surgery (% of cases)	Ozone (% of cases)															
Pain	85,3	79,3															
Sensory dysfunction	82,5	80,4															
Motor dysfunction	86,6	85,7															

LUMBAR SPINE DISEASES						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
Qing H, 2005²⁷ China Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	602 patients with lumbar disc protrusion (346 men, between 18 and 83 years) 238 with disc disease at one level and the remainder at several different levels, in all 1078 treated discs	Intradiscal injection of between 4-9 ml of ozone and outside the disc of 10 ml of ozone at a concentration of 45-55mg/ L. Together with an infusion of local anaesthetic (xilocaïne) and dexamethasone.	Pain: modified Mac Nab method	Between 3-24 months; 55.6% of patients were symptom free, while 32.2% improved; outcomes were tolerable for 7% and poor for a further 3.4%.	Case series Bias probability: High Methodological quality: low	
Venza G, 2005²⁴ Italy Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	275 patients with herniated lumbar disc, average age 45.6 years, 115 men	Intraforaminal and periganglionic injection of 3 ml of ozone at a concentration of 25mcg/ml 30% of patients received 2 to 4 sessions	Pain: modified Mac Nab method	At 6 months, Excellent in 83.2%, good in 14.1% and poor in 2.5% of the patients. 5 patients required surgery.	Case series Bias probability: High Methodological quality: low	

LUMBAR SPINE DISEASES					
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality
Ying WZ, 2005 ²⁵ China Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	322 patients lumbar and/ or lumbosacral disc herniation (L2 - S1) 67.5% had hernias at different levels. In all 433 treated discs.	Intradiscal injection of between 6-15 ml of ozone and between 5-10 ml of ozone outside the disc; in both cases, at a concentration of 35-45mcg/ ml Later, endovenous corticoids were given for 3 days. Some patients needed a second treatment 48 hours later	Pain: standard Mac Nab method	At one year, Outcomes were excellent in 39.31%, good in 38.39% and poor in 12.69% of the cases. Outcomes were better in the presence of a ruptured fibrous ring and when the degree of herniation was < or equal to 30%. Adverse effects: 5 patients presented with lumbar pain or mild leg pain and 8 patients developed mild corneal irritation and reversible dyspnoea after the administration of oxygen.	Case series Bias probability: High Methodological quality: low

LUMBAR SPINE DISEASES						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
Moretti B, 2003 ³¹ Italy Rev Ital Ossige- no-Ozonoter	224 subjects, with a history of at least 6 months of lower back sciatic pain secondary to a herniated disc, protrusion, arthrosis and disc disease, refractory to conservative treatment.	Ozone injection (30 ml and concentration between 12-25 mcg/ml) in paravertebral musculature - Low responders: 112 required a second cycle - High responders: 112 did not require a further cycle 1 cycle= 6 sessions	Pair: VAS	In both groups, at the end of treatment a statistically significant decrease in pain was observed (p<0.05) that was maintained to 12 months follow-up. In the group of low responders; previous VAS was 8.55 and decreased after treatment to 3.48. Later, this dropped to 3 at 3 months, rising to pre-treatment levels at 12 months. In the group of high responders: previous VAS was 9.34 which dropped to 3.42 after treatment and there was no major change in the successive controls (at 3, 6 and 12 months).	Case series Bias probability: High Methodological quality: low	

LUMBAR SPINE DISEASES					
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality
Bonetti MJ, 2005³³ Italy AJNR Am J Neuroradiol	306 patients, 178 men, mean age 48 years with acute or chronic lower back pain and sciatica. Symptoms had lasted between 1 and 20 months. 6 patients had already received epidural infiltration with corticoids with no improvement to symptoms.	Periradicular corticoid injection (80 mg of methylprednisolone) vs intraforaminal injection of 3 ml ozone (at a concentration of 25 mcg/ml and 5ml in the joint surface region). 166 with disc disease: 80 corticoids and 86 ozone 140 with non-disc vertebral disease (spondylolysis, osteophytosis, etc); 70 corticoids and 70 ozone.	Pain: modified Mac Nab method	There was a higher percentage of patients with excellent outcome (complete remission of pain) among patients treated with ozone than among patients treated with corticoids in the groups both with and without disc disease; statistical significance was reached only in the group with disc disease (74.4% vs. 57.5%, $p < 0.002$) at 6 months. In patients without disc disease, the percentage of patients with poor outcomes (resolution of pain $< 30\%$) was significantly higher in the patients treated with steroids ($p < 0.033$).	Clinical trial Bias probability: High Methodological quality: low

LUMBAR SPINE DISEASES						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
Bonetti M, 2005 ²⁹ Italy Acta Neurochir	18 patients, lower back pain and sciatica secondary to spondylolisthesis (grade I) with spondylolysis. Mean age 32.6 years (18-42), 12 men.	Periganglionic infiltration of ozone and at lysis sites (3-4ml, at a concentration of 25mcg/ml)	Pain: modified Mac Nab method	Outcome was excellent (resolution of pain and return to activities of daily living), at one month in 15/18 (83.3%) of the cases and between 3-6 months in 13/18 (72.2%) Pain was reduced by >50% in 2/18 (11.1%) of cases at 3 and 6 months Pain was reduced by < 70% in 3 patients (16.7%).	Case series Bias probability: High Methodological quality: low	
López A, 2005 ³⁴ Argentina Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria.	15 relevant documents were retrieved.	Ozone therapy for the treatment of lower back pain.	Not specified	Most of the studies were observational and only one clinical trial was retrieved; as a result, it was difficult to draw conclusions on the effectiveness and safety of ozone.	Methodological quality: average	
Paz-Valiñas L, 2006 ³⁵ Spain Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia	13 documents were retrieved	Ozone therapy in the treatment of herniated disc and other painful disorders of the lumbar spine.	Systematic review	In the light of the methodological quality and the level of scientific evidence from the existing studies, it can be stated that there are no arguments sound enough to recommend the implementation of ozone therapy in the treatment of herniated discs and other painful diseases of the lumbar region.	Methodological quality: high	

LUMBAR SPINE DISEASES																	
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality												
Moretti B, 2004 ³⁷ Italy Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	152 patients with neck pain (herniated disc or protrusion, or cervicosthosis/), refractory to conventional treatment for at least 6 months. 35 men, mean age 58 years (35-62)	76 patients received ozone infiltrations (10-15 mcg/ml). A mean of 8 sessions (6-12) 76 mesotherapy (injections with a mixture of anti-inflammatory drug, muscle relaxant and local anaesthetic). A mean of 10 sessions	Pain: EVA	At the end of treatment, <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pain resolution (VAS)</th> <th>Ozone (% of patients)</th> <th>Mesotherap. (% of patients)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Excellent</td> <td>30</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Good</td> <td>48</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>Poor</td> <td>22</td> <td>45</td> </tr> </tbody> </table> At 12 months post-treatment, The mean VAS score achieved after ozone treatment was significantly higher than the scores obtained with mesotherapy.	Pain resolution (VAS)	Ozone (% of patients)	Mesotherap. (% of patients)	Excellent	30	14	Good	48	41	Poor	22	45	Case series. Bias probability: High Methodological quality:
Pain resolution (VAS)	Ozone (% of patients)	Mesotherap. (% of patients)															
Excellent	30	14															
Good	48	41															
Poor	22	45															

LUMBAR SPINE DISEASES					
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality
<p>Bonetti M, 2006³² Italy Rev Ital Ossigeno-Ozonoter</p>	<p>129 patients with chronic lower back pain with signs of degeneration and arthrosis of the lumbar spine Mean age 76 years (between 65 and 93) and 57 men)</p>	<p>Periganglionic infiltration of between 3 and/ or 5 ml de ozone at a concentration of 25mcg/ml and paravertebral infiltrations with 10 ml of ozone at the same concentration.</p>	<p>Pain: modified Mac Nab method</p>	<p>At 3 months, 57.3% (74/129) of the showed a clear improvement in terms of pain, with a partial reduction in 24.8% and little or no improvement in 17.9% of the cases. At one year, 33.9% (43/127) of the patients reported good quality of life with almost complete disappearance of pain and, even though pain returned, it was less severe in 26.7%. There was no improvement in 39.4% of patients after treatment.</p>	<p>Case series Bias probability: High Methodological quality: low</p>

ASTHMA						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
Hernández Rosales F, 2005³⁸ Cuba Arch Med Res	113 patients with extrinsic asthma between 15 and 50 years of age.	Group 1 (n=35): 3 cycles of autohaemotherapy (1 cycle= 15 sessions). The dose of ozone was 4 mg (20 mcg/ml). Group 2 (n=41): same as group 1 but the ozone dose was 8 mg (40mcg/ml) Group 3 (n=37): 3 cycles of rectal insufflation (1 cycle= 20 sessions). The ozone dose was 10 mg (50 mcg/ml). The cycles were administered every 5-6 months.	Respiratory function tests: forced expiratory volume at 1 second (FEV1, litres and %) and forced vital capacity (FVC, %) Dyspnoea, wheezing and medication use	Before the first cycle and alter the last cycle, Respiratory function Group 1: no differences were seen in this parameter before and after treatment. In Group 2: a statistically significant improvement in was seen in FVC, VEF1 y VEF1 (%) after treatment (p<0.02, p< 0.01 and p< 0.01 respectively). After treatment, a significant improvement was noted in FEV1 (l y %) in group 3, p<0.05. Symptoms Improvement to symptoms and medication use were greater in group 2.	Quasi-experimental study Bias probability: High Methodological quality: low	

DENTAL CARIES					
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality
Brazzelli M, 2004⁵ United Kingdom Health Technol Assess	Inclusion criteria: randomised clinical trials (RCT) on the effectiveness of ozone in the treatment of dental caries published in English. Exclusion criteria: in-vivo studies, follow-up under 6 months. Number of RCTs included: 5 Only one was published in a peer-reviewed journal. Total number of subjects and lesions: 287 and 768, respectively	Kind of intervention assessed: Curative ozone including: ozone, re-mineralising agents, material and information of oral hygiene.	Progression/regression of caries, use of dental services, adverse effects, satisfaction and quality of life Time required for restorative interventions, need for restorative interventions and time between interventions, symptoms of pulp involvement.	Overall, the quality of the studies was only moderate with major methodological flaws. Ozone therapy seems to achieve better outcomes in root caries that in pit and fissure caries. Two of the studies on the effectiveness of ozone for the treatment of non-cavitated root caries found a high success rate in lesions treated with ozone compared with control lesions. Two studies conducted on pit and fissure caries do not show benefits for ozone, although in one of these there was only improvement in hardness and the visual score. No study provided details of adverse effects Authors' conclusions Currently, there is no reliable evidence available on the effectiveness of ozone applications to halt or prevent caries.	Systematic review Methodological quality: High

DENTAL CARIES					
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality
Rickard GD, 2004³⁹ The Cochrane Database of Systematic Reviews	Inclusion criteria: randomised clinical trials (RCT) with follow-up period over 6 months that recruited patients with dental caries. Exclusion criteria: None reported Number of RCTs included: 3, (included in the NICE review) Total number of subjects and lesions: 137 and 432, respectively.	Intervention group: ozone alone or combined with oral hygiene or other health-promotion measures together with conventional therapy Control group: no ozone/ placebo in combination with oral hygiene or other health-promotion measures together with conventional therapy.	Main outcome measures: Progression/regression of caries Secondary measures of outcomes: need for additional conventional dental treatment, intervention time, pain (rated by the patient), cost, adverse effects and patient satisfaction	There seems to be a high risk of bias in all the papers reviewed. Only one study stated the absence of adverse effects. Individual studies show inconsistent effects of ozone on caries. Authors' conclusions There is no convincing proof that ozone is effective in halting and reversing dental caries. Ozone therapy must not be used in general practice unless valid evidence of its clinical effectiveness is had.	Systematic review Methodological quality: high

DENTAL CARIES						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
Baysan A, 2004⁴⁰ United Kingdom Am J Dent	26 patients (58% male, mean age 65.9 years). 2 subjects were lost to FU. In all, 70 primary root caries	Group 1(n=35):ozone for 10 seconds Group 2 (n=35): ozone for 20 seconds Half of the lesion was used as control	Microbiological test: Colony-forming units (CFU) Clinical assessment (size, hardness, color, cavitation, severity, etc)	Between 3 and 5.5 months: Significant reduction in CFU in both groups compared with controls (p<0.001). There was a significant correlation between the reduction in micro-organisms and the hardness, size, distance to gingival margin and cavitation of the ozone-treated lesions at 10 seconds. This correlation was not significant in lesions treated with ozone for 20 seconds. In 60/65 lesions the severity score diminished from baseline (33 to hard lesions, 27 from a score of 2 to 1) and no change in the remainder. No adverse effects were reported	Clinical trial Bias probability: High Methodological quality: low	

DENTAL CARIES					
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality
<p>Huth KC, 2005⁴¹ Germany Am J Dent</p>	<p>41 patients (20 males, age range between 5 and 13 years) with a total of 57 pairs of molars with primary non-cavitated fissure caries. The lesions were randomly assigned in the same patient to receive treatment with or without ozone.</p>	<p>Treated group: Ozone for 40 seconds Control group: no treatment The number of lesions included in each group is unclear.</p>	<p>Progression and regression of caries: laser fluorescence (DIAGNOdent)</p>	<p>3 months: In the subgroup of patients at high risk for caries, significant differences were found in the changes in DIAGNOdent scores between lesions treated with ozone or not ($p=0.035$). No adverse effects were reported.</p>	<p>Clinical trial Bias probability: High Methodological quality: low</p>

PATELLAR CHONDROMALACIA					
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality
Manzi R, 2002⁴² Italy Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	120 patients having undergone surgery for painful femoro-patellar chondromalacia and limited mobility	Group1 (n=60): infiltration with ozone (15-20ml at a concentration of 10 mcg/ml). 10 sessions Group2 (n=60): no treatment	Pain and mobility: recovery time (days).	Improvement or disappearance of pain occurred in fewer days in the ozone group than in the untreated group (11±2 vs. 30±5, respectively). The ozone-treated group recovered joint mobility earlier.	Quasi-experimental study Bias probability: High Methodological quality: low

MENIERE'S DISEASE					
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality
Pawlak-Osinska K, 2004⁴³ Poland Int Tinnitus J	15 patients, 8 men, mean age 43.7 years (38-56), diagnosed with Menière's disease (mean duration of symptoms of 2.1 years).	Inhaled ozone (8 mg/l) for 10 minutes a day, for 10 days, combined with tympanic membrane massage	Hearing tests: otoacoustic emissions (spontaneous and evoked) and sensitivity score for small increments Clinical status: severity and frequency of attacks	There were no significant differences in auditory tests after treatment compared with baseline. There was improvement in terms of severity, frequency and kind of attack after treatment	Case series Bias probability: High Methodological quality: low

GONARTHROSIS						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
Moretti B, 2004⁴⁴ Italy Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	40 patients with bilateral osteoarthritis of the knee Mean age 65 years, 18 men	Ozone infiltration in one knee (10ml at a concentration of 10 mcg/ml) and infiltration of local anaesthetic and chondroprotectant (hyaluronic acid) in the contralateral knee. Five sessions	Pain, functionality and stiffness: Osteoarthritis Score from West Ontario MacMaster University (WOMAC) and Lequesne functional score	Decreased pain, improved functionality and stiffness in both groups, though there were no differences between both treatments. An improvement to the Lequesne score was also reported (55% decrease compared with pre-treatment scores) in both knees. No intolerance to treatment was seen	Quasi-experimental study Bias probability: High Methodological quality: low	

ACUTE LOWER LIMB ARTERIAL ISCHAEMIA					
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality
Biedunkiewicz B, 2004 ⁴⁶ Poland Int J Artif Organs	10 dialysed patients with occlusive peripheral artery disease diagnosed with Eco-Doppler or angiography findings and with symptoms of stable intermittent claudication (Fontaine grade II). 9 males, mean age 62.7 ±9.5 years.	Autohaemotherapy: 9 sessions with oxygen (placebo) and 9 sessions with ozone (50mcg/ml).	Walking test: Maximum distance walked (MDW) and Symptom-free distance (SFD), both measured in metres Patient's appraisal of overall efficacy of treatment Adverse effects.	MDW and SFD were higher after ozone treatment than prior to therapy and after placebo, with significant differences (MDW p<0.01 and p<0.03, respectively and SFD p<0.02 and p<0.03, respectively). The percentage of patients rating the treatment as successful was higher in the ozone-treated group, with significant differences (90% vs. 40% , p<0.025). 4 patients reported a sensation of itching on lips and tongue after receiving ozone, 3 reported nausea and a bad taste during re-infusion with ozone. These effects were not long lasting. 1 patients developed dyspnoea after ozone treatment.	Quasi-experimental study Bias probability: High Methodological quality: low

ACUTE LOWER LIMB ARTERIAL ISCHAEMIA						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
Di Paolo N, 2005 ⁴⁵ Italy Int J Artif Organs	Patients with peripheral artery disease with ulcerous lesion	15 patients: Extracorporeal oxygenation and ozonation (14 sessions in 7 weeks) 13 patients (2 dropped out of the study due to adverse effects); Intravenous prostacyclin (28 days)	Lesion: lesion area and Leriche Scale (0-4) this scale is applied for intermittent claudication Symptoms : numerical scale 0-4	At 7 weeks The reduction in the lesion area was greater in ozone-treated patients. The stage of the lesion improved with ozone and there was no change in the other group. Subjective improvement in the following symptoms: intermittent claudication, itching, heavy feeling, quality of life, joint pain was significantly greater in the ozone group Euphoria after ozone treatment.	Clinical trial Bias probability: High Methodological quality: low	
Luongo C, 2002 ⁴⁸ Italy Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	63 patients, diagnosed with chronic obliterating artery disease (Fontaine grade III- IV) with ulcerous lesion. 35 men, 65 and 81 years and 35 type I DM	Ozone administered via auto-haemotherapy (20mcg/ml) 18 sessions	Peripheral artery pressure Walking test Pain : score from 0 to 10 Course of the ulcer: degree of healing mg/day aspirin	Between 2-7 weeks, improvement in all measured parameters compared with pre-treatment scores. The percentage of cases with complete healing of ulcers was higher in the diabetic patients There was no change in the mean amount of aspirin taken after treatment.	Case series Bias probability: High Methodological quality: low	

ACUTE LOWER LIMB ARTERIAL ISCHAEMIA					
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality
Tylicki L, 2001 ⁴⁷ Poland Int J Artif Organs	12 dialysed patients with symptoms of lower limb ischaemia (Fontaine grade II-IV) and compatible Eco-Doppler. 8 men, mean age 58.22 (44-76) years.	Ozone administered via autohaemotherapy 20-40 mcg/ml 14 sessions	Pain Walking test: mean distance covered without pain Adverse effects	91.6% (11/12) of the patients reported improvement to pain, with a clear or very clear improvement in 7 patients (58.3%). Walking test: a significant difference was seen before and after therapy (220.7±186.9 m and 369.8±256.8, respectively), with significant differences (p= 0.01). 10 patients reported taste sensations during ozone therapy	Case series Bias probability: High Methodological quality: low

TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISEASE						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
Bonetti M, 2004 ⁴⁹ Italy Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	32 patients with temporomandibular joint disease. Mean age 37.4 years, 20 men	Intra-articular ozone infiltration (2-3 ml, at a concentration of 25 mcg/ml).	Not specified	At one month of treatment, in 11 of the 19 patients with meniscoccondylar impairment, complete remission from the painful symptoms was achieved (57.9%), while clinical benefit was seen in 12 patients with osteoarthritis and/or osteoarthritis and very little benefit in 1 case of avascular osteonecrosis.	Case series Bias probability: High Methodological quality: low	

ATHLETE'S FOOT						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
Menendez S, 2001⁵⁰ Cuba Mycoses	200 patients with characteristic athlete's foot lesions and positive culture for fungi. Mean age 28 years, 87% men and 62% white.	Group 1 (100): sunflower oil and ozone, 2 times/day for 6 weeks Group 2 (100): ketoconazol in cream, 2 times/day for 6 weeks	Cure: clinical disappearance of skin lesion and negative cultures at 6 weeks	At 6 weeks, there were no significant differences ($p= 0.57$) between both groups as regards the number of cured patients. At 6 months, cultures were negative in all patients in group A while 4% of patients in Group B had recurrence. No side effects or bacterial over-infections were found.	Clinical trial Bias probability: High Methodological quality: low	

TENDON DISEASE						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
Gaffuri M, 2003⁵¹ Italy Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	18 patients with humeral epicondylitis secondary to overuse and repetitive injury. Mean age 52 years(28-74) and 8 men	Peri-tendinous ozone infiltration at a concentration of 20 mcg/ml The number of sessions ranged from 6 to 10.	Pain	At the end of treatment, 11/18 (61%) remarkable reduction or total disappearance of pain 2/18 (11%) the outcome was only partial and there was no improvement in 5/18 (28%).	Case series Bias probability: High Methodological quality: low	
Gjonovich A, 2002⁵⁵ Italy Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	38 athletes with patellar tendinitis or jumper's knee (stage III: pain before, during and after activity) Ages between 17 and 31 years with 26 males.	Peri-tendinous ozone infiltrations (maximum of 8 in 5 weeks)	Pain: visual analog scale	27 (71%) of the patients experienced a 50% reduction in pain or a functional recovery that allowed them to practise their sport. At 10 weeks after the start of therapy, 75% were symptom-free. No adverse effects were reported	Case series Bias probability: High Methodological quality: low	

TENDON DISEASE						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
Gionovich A, 2002⁶³ Italy Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	30 patients with a history of painful shoulder for less than 3 months. Ages between 25 and 45 years, 22 males	Group A. Ozone infiltration Group B: mesotherapy (injections with vasodilator and local anaesthesia)	Pain: visual analog scale Joint mobility	At 60 days, Treatment was successful in 67% of the ozone-treated patients and in 54 % of patients treated with mesotherapy Improvement to joint mobility was greater in the ozone group	Quasi-experimental study Bias probability: High Methodological quality: low	
Ikonomidis ST, 2003⁶⁴ Greece Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	203 patients with acute or chronic tendinitis at different sites. Mean age: 38 years, 70 males.	Group A (n= 109): ozone infiltration (10-15 mcg/ml) in the affected tendon. Between 3 and 8 sessions. Group B (n=94) oral, non steroidal anti-inflammatory drugs and physiotherapy.	Pain and activity: scale with 5 levels from 0 (symptom-free) to 4 (constant pain and major limitation to daily living activities).	At 4 weeks of therapy, the percentage of symptom-free patients was higher in the ozone-treated group (73.4% and 20.2%). At 6 months, although the number of symptom-free patients drops in both groups, there was still a higher number in the ozone-treated group (64.2% and 1 %) No adverse effects were reported, except for pain at the infiltration site.	Clinical trial Bias probability: High Methodological quality: low	

TENDON DISEASE					
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality
Ikonomidis ST, 2002⁶² Greece Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	163 patients (183 shoulders) with acute or chronic pain, leading to restricted mobility of the shoulder secondary to shock syndrome due to rotator cuff injury.	Group 1 (n= 94 patients, 108 shoulders); steroid infiltrations Group 2 (n= 69, 75 shoulders); ozone infiltrations. Both groups followed a 3-stage rehabilitation programme.	Pain: intensity and duration Mobility: Pain-free range of movement and time to reach maximum stretch in any group of muscles	The results for the outcomes measured were better in the ozone-treated group. The patients receiving ozone went on to the second stage of treatment (exercise programme) faster and with overall shorter rehabilitation time (56.1 vs. 131.2 days). There were more non-responders in group 1 (18% vs. 7.24%).	Clinical trial Bias probability: High Methodological quality: low

TENDON DISEASE					
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality
Moretti B, 2005⁵⁶ Italy Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	123 patients with painful shoulder and 209 with different disorders (tendonitis and various impingement syndromes at different sites)	Painful shoulder: 83 patients received ozone infiltrations Mesotherapy : NSAID injections (n=40) Other diseases: Ozone infiltrations (n=138) Mesotherapy (n=71) The concentration, dosage and sessions of ozone varied according to the site for each lesion	Pain: visual analog scale.	Painful shoulder, improvement to pain from baseline was significantly greater in the ozone-treated group than in the NSAID-treated group. Pain disappeared in >90% in 5% of the cases, but in none of the patients treated with mesotherapy. Outcomes were poor (decrease < 40% of pain) in 30% of the mesotherapy-treated group compared with 8% in patients treated with ozone. In the group with different disorders, no significant differences were seen when both treatments were compared. In the group treated with anti-inflammatory drugs, pain at the injection site, allergic reactions and pain recurrence were all reported. No adverse effects were seen in the ozone-treated group	Quasi-experimental study Bias probability: High Methodological quality: low

PAINFUL DISORDERS OF SKELETAL SOFT TISSUE						
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality	
Qing H, 2005 ⁵⁷ China Rev Ital Ossigeno-Ozonoter	141 patients with different painful syndromes of skeletal soft tissue	Infiltration with 3-5 ml of ozone at a concentration of 30-40mg/l	Pain	After two months, 85% of patients reported cure or major improvement to their pain (40.4% and 45.4%, respectively). At six months, this dropped to 70%. 10% improved but continued to suffer limitations, while there was no improvement in 4.1%.	Case series Bias probability: High Methodological quality: low	

HEAD NECK TUMOURS					
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality
Clavo B, 2004 ⁵⁸ Spain Evid Based Complement Alternat Med	19 patients, all male and diagnosed with advanced head neck cancer under radiotherapy and oral chemotherapy.	12: intravenous chemotherapy 7: autohaemotherapy with ozone (twice / week) and/or rectal insufflations with ozone. Oral chemotherapy was withdrawn in two patients due to intolerance.	Response to treatment in the irradiated area Mean survival	Patients treated with ozone were older and had more advanced disease than patients treated with chemotherapy (p=0.006 and p=0.080, respectively). Clinical response in the irradiated area was greater in the ozone-treated group than in the second arm (29 and 50%, respectively). Mean survival was 8 months in the ozone group and 6 months in the group receiving chemotherapy, but the differences were not significant. Haematomas were reported in the injection area in the patients treated with autohaemotherapy while some of the patients treated with rectal insufflations had symptoms of bloating and constipation.	Quasi-experimental study Bias probability: High Methodological quality: low

DIABETIC ULCER					
Author, year, country and journal	Population	Intervention	Outcome measures	Outcomes	Design, bias probability and methodological quality
Martínez-Sánchez G, 2005⁵⁹ Cuba and Italy Eur J Pharmacol	Diabetic patients in hospital with foot and lower limb ulcers. 62% followed treatment with oral anti-diabetic drugs (ADO) while the remainder were under dietary control	49: Systemic antibiotic therapy (according to antibiogram and renal function) and topical treatment for 20 days 51: ozone (rectal insufflation (10 mg at a concentration of 50mg/l, 20 sessions) and local application of ozone with plastic bag and ozonated sunflower oil.	Assessment of the lesions: Area and perimeter Qualitative assessment Length of hospital stay	In the ozone treated group, 80% of patients controlled their diabetes with oral anti-diabetic drugs, while 45% did so in the antibiotic treated group ($p<0.05$). The reduction in the area and perimeter of the ulcer was significantly greater in the ozone-treated group ($p 0.017$ and 0.004 , respectively). There were no significant differences in the percentage of patients cured in each group. Hospitalisation time dropped in the ozone-treated group compared with controls ($p= 0.010$). No adverse effects were reported	Clinical trial Bias probability: High Methodological quality: low



9 788496 990135

Precio: 6,00 €



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

www.msc.es