	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Lima, 27 de setiembre de 2019

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 06-2019

Uso de ozonoterapia en salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud




INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

Uso de ozonoterapia en salud

Ciudad de Lima / Perú / setiembre de 2019


Uso de ozonoterapia en salud
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 06-2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Dr. Hans Vásquez Soplouco
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD
PÚBLICA**


	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a la solicitud del Colegio Médico del Perú.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.

*Uso de ozonoterapia en salud
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 06-2019*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Autores

Cristian Obregón¹
 Romina Tejada¹
 Elizabeth Anaya¹

Revisores

Ericson Gutierrez ¹
 Karen Huamán ¹
 Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gov.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>


Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Uso de ozonoterapia en salud. Elaborado por Elizabeth Anaya, Cristian Obregón y Romina Tejada. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, mayo de 2019. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 04-2019.


Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

Uso de ozonoterapia en salud
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 06-2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02


Contenido

Contenido	6
MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. OBJETIVO	11
III. MÉTODO.....	11
IV. RESULTADOS	13
V. CONCLUSIONES.....	28
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	28
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	28
VIII. FINANCIAMIENTO.....	28
IX. REFERENCIAS	29
X. ANEXOS.....	32

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

MENSAJES CLAVE

- La ozonoterapia o terapia con oxígeno-ozono (O₂-O₃) es un tratamiento de medicina alternativa que se basa en el aumento de oxígeno y ozono en el cuerpo. La vía de administración del ozono depende del tipo lesión y nunca es por vía oral.
- La evidencia actual sobre la efectividad de la ozonoterapia en el tratamiento de enfermedades como las hernias discales, osteoartritis de rodilla, osteonecrosis de mandíbula por bifosfonatos, para problemas musculoesqueléticos y reumáticos, es escasa y de baja calidad metodológica.
- Existen otras enfermedades o desenlaces que son tratadas con ozono, siendo escasos o nulos los estudios que comprueban el efecto de la ozonoterapia.
- La evaluación de tecnología sanitaria realizada por la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia para la patología musculoesquelética, las evaluaciones de tecnologías sanitarias realizadas por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya para la patología lumbar, y la guía de práctica clínica española de lumbalgia, no recomiendan el uso del ozono.
- En conclusión, no existe evidencia suficiente que respalde la eficacia y seguridad de la ozonoterapia.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Colegio Médico del Perú.

a. Cuadro clínico

El caso particular de la presente evaluación no se enfoca en una sola patología, sino que abarca diversos problemas de salud donde se ha empleado la ozonoterapia. Se identificaron seis grupos de patologías: dental y mandibular, hernias discales, heridas crónicas, enfisema pulmonar, osteoartritis de rodilla y degeneración macular asociada a la edad.

b. Tecnología sanitaria

La ozonoterapia o terapia con oxígeno-ozono (O_2-O_3) es un tratamiento de medicina alternativa que se basa en el aumento de oxígeno y ozono en el cuerpo, el cual representa una mezcla del 95% de oxígeno y un 5% de ozono. El ozono se administra en pequeñas dosis y nunca por vía oral, debido a la alta toxicidad por vía inhalatoria.

OBJETIVO


Evaluar la eficacia y seguridad, del uso de la ozonoterapia en diversos problemas de salud.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MedLine (PubMed), LILACS, Embase (Ovid), Cochrane Library para identificar revisiones sistemáticas (RS). Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones y agencias que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones económicas (EE) de la región.

RESULTADOS

El uso de la ozonoterapia comparado con el tratamiento convencional muestra un efecto significativo en el cierre de heridas crónicas; sin embargo, en personas diabéticas, no existe diferencia significativa entre el tratamiento con ozono y el tratamiento convencional. El efecto del ozono en la diabetes

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

muestra resultados favorables en los parámetros de resistencia a la insulina, productos oxidativos de proteínas, y neuropatía periférica; sin embargo, la evidencia actual no es suficiente.

Aún la evidencia no es suficiente para comprobar la efectividad del uso del ozono en el tratamiento de enfermedades como las hernias discales, osteoartritis de rodilla, osteonecrosis de mandíbula por bifosfonatos y para problemas musculoesqueléticos y reumáticos. La calidad metodológica de los estudios hallados es de baja calidad en su mayoría.

Si bien el ozono se aplica en otras enfermedades o desenlaces, se requiere más estudios para comprobar un efecto a favor del ozono.


Los resultados hallados en las evaluaciones de tecnología sanitarias para patologías musculoesquelética y lumbar, y la guía de práctica clínica española de lumbalgia, no recomiendan el uso del ozono.

No se incluyó resultados de la ozonoterapia en desenlaces dentales al no ser un objetivo de la presente ETS corta.

CONCLUSIONES

En base a la evidencia de los estudios hallados no podemos concluir en la eficacia y seguridad de la ozonoterapia como tratamiento alternativo para las patologías de hernias discales, osteoartritis de rodilla, osteonecrosis de mandíbula por bifosfonatos y para problemas musculoesqueléticos y reumáticos.

PALABRAS CLAVES: Ozono, Ozonoterapia, terapia, tratamiento, medicina alternativa

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Colegio Médico del Perú. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de la institución solicitante se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.


I.1 Cuadro clínico

El caso particular de la presente evaluación no se enfoca en una sola patología, sino que abarca diversos problemas de salud donde se ha empleado la ozonoterapia. Se identificaron seis grupos de patologías: dental y mandibular, hernias discales, heridas crónicas, enfisema pulmonar, osteoartritis de rodilla y degeneración macular asociada a la edad.

I.2 Descripción de la tecnología

El ozono u oxígeno hiperbárico (2) es un gas conformado por tres átomos de oxígeno de estructura cíclica e inestable, incolora, de olor acre y explosivo en las formas líquidas y sólidas (3,4). El ozono está presente en la superficie terrestre, teniendo un efecto protector sobre las consecuencias nocivas de la radiación ultravioleta (4). Puede producirse artificialmente, sometiendo al oxígeno a descargas eléctricas de alto voltaje; tiene una vida media de 40 minutos a 20°C (5), y debido a su alta reactividad no puede ser almacenado (6).

El ozono ha sido ampliamente utilizado con fines industriales, por ejemplo, como esterilizante, conservante de alimentos, y blanqueador de telas, entre otros (7). En el área de la salud ha sido utilizado desde principios del siglo XX (8), durante la Primera Guerra Mundial, en el tratamiento de heridas, pie de trinchera y los efectos de los gases venenosos (9). La ozonoterapia o terapia con oxígeno-ozono (O_2-O_3) (5) es un tratamiento de medicina alternativa que se basa en el aumento de oxígeno y ozono en el cuerpo (1), el cual representa una mezcla del 95% de oxígeno y un 5% de ozono (6). El ozono se administra en pequeñas dosis y nunca por vía oral, debido a la alta toxicidad por vía inhalatoria (10).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

La vías de administración de las mezclas terapéuticas de ozono dependen del tipo de lesión: se ha reportado el uso de las vías subcutánea, intramuscular, intra-articular, insuflativo, tópico, hidropónica, auto-hemoinfusión mayor o auto-hemoinfusión menor (9).

La efectividad del uso del ozono ha sido bien documentada; además, hay reportes del uso de ozonoterapia en alrededor de 114 problemas de salud (4); sin embargo, aún la evidencia existente sobre la eficacia y seguridad en el uso de ozono como terapia o tratamiento es desconocida. Ante esta situación y a solicitud del Colegio Médico del Perú, se decidió evaluar la evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad de la ozonoterapia como tratamiento alternativo para determinadas enfermedades.

II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, del uso de ozonoterapia en diversos problemas de salud.


III. MÉTODO

III.1 Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de ozonoterapia en diversos problemas de salud? (**Tabla 1**).

Tabla 1. Pregunta PICO.

P	Pacientes de cualquier edad y sexo con diversos problemas de salud
I	Ozonoterapia.
C	Cuidado estándar.
O	Eficacia y seguridad.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

III.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MedLine (PubMed), Embase (Ovid), LILACS, y Cochrane Library. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). La fecha de búsqueda se realizó hasta el 23 enero del 2019 y sólo se incluyó estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 1**.


Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

III.3 Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento médico alternativo se dio prioridad a RS de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), y cuando éstas no estuvieran disponibles, a RS de estudios observacionales. Se seleccionaron sólo RS que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por el *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE) (11). Si bien la búsqueda de ETS y GPC no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos cinco años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) en Perú y cuando éstos no estuvieron disponibles, en la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo, por dos revisores. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo a la Declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement* (PRISMA) para el reporte de RS y meta-análisis (11,12).

III.4 Extracción de datos

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos dos revisores.

III.5 Evaluación de calidad metodológica

La calidad metodológica de las RS incluidas fue evaluada por un solo revisor usando la herramienta *Measurement Tool to Assess Reviews* (AMSTAR 2) (11). Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. La confianza en una RS puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas). En el caso de ECAs empleamos la herramienta propuesta por *The Cochrane Collaboration* (12).

IV. RESULTADOS

En la revisión de la literatura se encontró el uso de ozonoterapia en seis grupos de patologías: dental y mandibular, hernias discales, heridas crónicas, enfisema pulmonar, osteoartritis de rodilla y degeneración macular asociada a la edad. Debido al objetivo de la presente ETS corta no incluimos los desenlaces dentales. Identificamos once RS (13–23), una GPC (24), seis ETS (7,25–29) y seis estudios experimentales (30–35) que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron EE realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

IV.1 Estudios comparativos de eficacia y seguridad

Las RS seleccionadas se publicaron entre 2006 y 2019 e incluyeron tanto estudios experimentales como observacionales. Las características de las RS seleccionadas se presentan en la Tabla 1. A continuación presentaremos los resultados según tipo de patología.


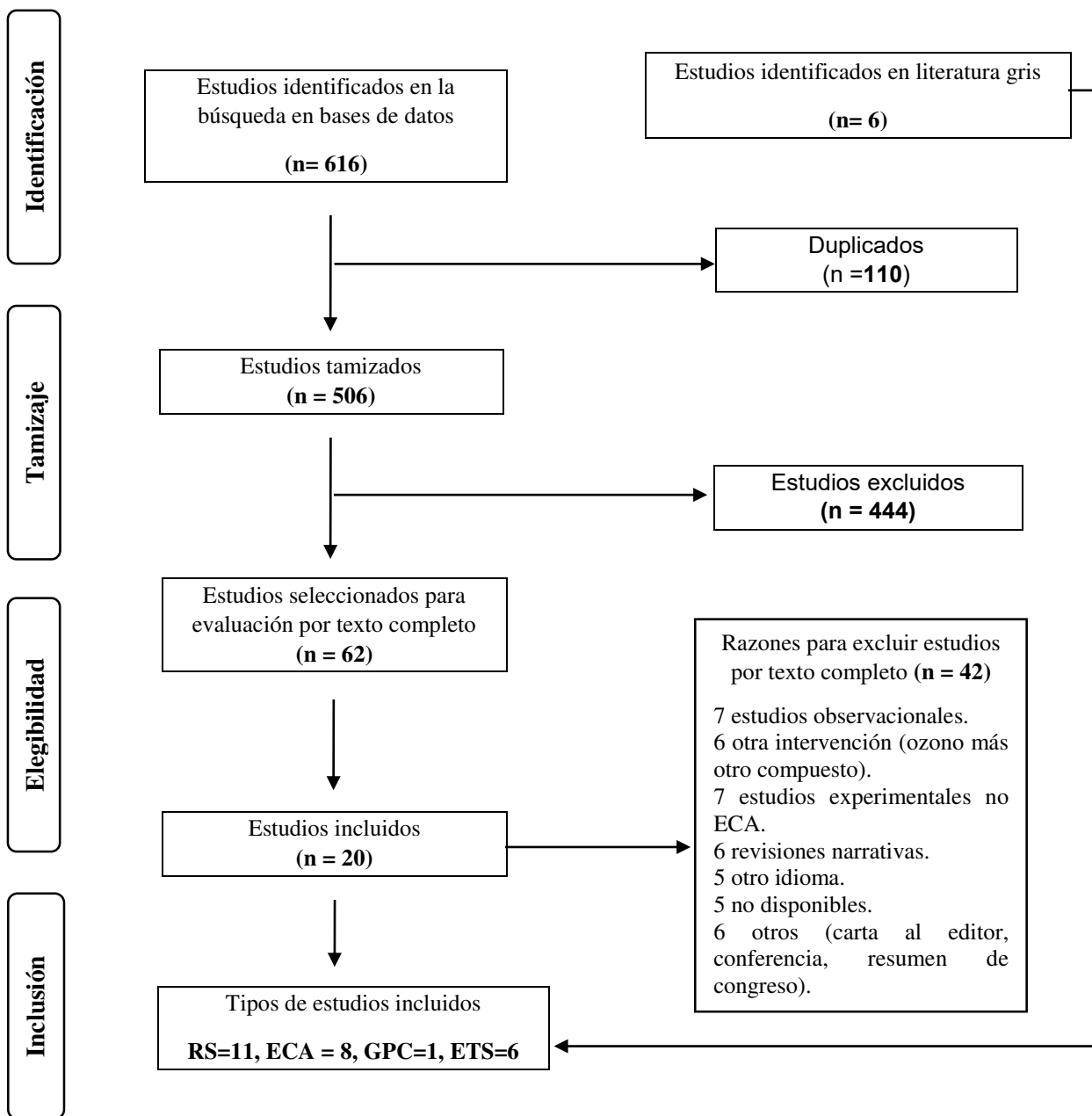
	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	

Figura 1: Flujograma PRISMA de selección de reportes.



Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Tabla 2. Características de las revisiones sistemáticas incluidas.

Autor (año)	Patología	Bases	Años de búsqueda	N° de estudios	Diseños	Intervención	Control	Desenlaces
AlBedah (2013)	Dental, diabetes mellitus, musculoesquelética, enfermedad crónica y ginecología	Repositorios de universidades de Egipto	Hasta 09/2010	28	Experimentales	Ozono en diversas dosis y vías de administración (sauna, insuflación rectal, inyección intraarticular o paravertebral, auto-hemoterapia, entre otros) junto a cuidado estándar	Variados según la patología	Variados según la patología
Carmona (2006)	Enfermedades osteomusculares: hernias discales y Sd. Raynaud	Medline (PubMed), EMBASE (Ovid) y Cochrane Library Plus	Hasta 10/2004	6	Cuasi-experimental y observacional	Inyecciones de O3, de O2-O3,	Inyecciones de O2, de solución salina+dexametasona, de bupivacaína, anestésico	Parestesias, dolor, efectos secundarios
Fitzpatrick (2018)	Heridas crónicas (heridas de arma de fuego, quemaduras, úlceras diabéticas, venosas o arteriales que no curan)	Medline (PubMed), Google Scholar, Cochrane, lista de referencias	NR	9	Experimentales	Cuidado de herida y ozono en gas (cámaras o bolsas), agua o aceite	Cuidado estándar o medición basal en los pre-experimentos	Primarios: n° de úlceras curadas, cambio en el tamaño, biomarcadores a favor de la curación, Escala de clasificación de úlceras de Wagner (sólo para úlcera diabética). Secundarios: dolor, toxicidad, amputación, infección y patologías desarrolladas

... continúa

Tabla 2. Características de las revisiones sistemáticas incluidas (continuación).

Autor (año)	Patología	Bases	Años de búsqueda	N° de estudios	Diseños	Intervención	Control	Desenlaces
Fliefel (2015)	Osteonecrosis de la mandíbula relacionada a bifosfonatos (BRONJ)	Medline (PubMed), Cochrane, Web of Science y lista de referencias	2003 a 28/02/2014	97	Experimentales y observacionales	Ozonoterapia (no específica dosis ni vía) n=161	NR	Curación de la mucosa, exposición del hueso, dolor, cambios en signos y síntomas, mejora del estadio, reducción en número y tamaño de la lesión, y control de la infección
Li (2018)	Osteoartritis de rodilla	PubMed, Embase, Web of Science	Hasta julio de 2018	4	ECAs	Inyección oxígeno-ozono intrarticular	Ácido hialurónico intraarticular	Escala visual análoga para dolor; escala WOMAC para dolor; rigidez y función; eventos adversos
Noori-Zadeh (2019)	Osteoartritis de rodilla	Pubmed, Google scholar, Scopus y Embase	Hasta julio de 2018	11	ECAs	Ozono intraarticular	NA (pre y post)	Alivio del dolor

... continúa

Tabla 2. Características de las revisiones sistemáticas incluidas (continuación).

Autor (año)	Patología	Bases	Años de búsqueda	N° de estudios	Diseños	Intervención	Control	Desenlaces
Steppan (2010)	Hernias discales	Medline (PubMed) y la página web de la International Journal of Ozone Therapy	NR	12	ECAs y observacionales	Ozono intradiscal	En algunos estudios no hubo control y en otros se usó esteroides, microdisectomía y anestésicos	Dolor, función y tasa de complicaciones
Raeissadat (2018)	Osteoartritis de rodilla	PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Google Scholar	Hasta febrero 2018	7	ECA	Ozono intra-articular	Ozono intra-articular	Escala visual análoga para dolor; escala WOMAC para dolor; rigidez articular y función, y eventos adversos.
Costa (2018)	Dolor lumbar y hernia de disco lumbar.	PubMed y Scopus	NR	7	ECA	Ozono, Ozono con esteroides y ozono con educación de postural global	Ozono, Ozono con esteroides y ozono con eeducación postural global	Escala visual análoga para dolor (VAS), el Índice de discapacidad de Oswestry y evaluación con tomografía computarizada y resonancia magnética.

Tabla 2. Características de las revisiones sistemáticas incluidas (continuación).

Autor (año)	Patología	Bases	Años de búsqueda	N° de estudios	Diseños	Intervención	Control	Desenlaces
Liu (2015)	Úlceras de pie (en personas con diabetes de tipo I o II)	Cochrane, Ovid Medline, ovid Embase, Ebsc Cinahl, Science Citation Index, Chinese Biomedical Literature Database, The Chinese Clinical Registry	Hasta marzo 2015	3	ECA	Ozono terapia	Ozono terapia	Número de úlceras sanadas. Cambio en el área de la úlcera. Otros (events adversos, duración de la estadía hospitalaria)
de Oliveira (2012)	Dolor lumbar secundario a hernia discal.	PubMed , Embase, Cocharene library, DARE y HTA	desde 1966 a setiembre 2011	3	ECAs y observacionales	Inyección de ozono intradiscal	Inyección de ozono intradiscal	Alivio del dolor, eventos adversos y complicaciones

O₃: ozono; O₂: oxígeno; NR: no reporta

a. Diabetes

Una RS (13) valoró el efecto de la ozonoterapia en la diabetes, encontrando tres estudios que emplearon auto-hemoterapia con ozono o insuflación rectal de ozono, los cuales mostraron resultados favorables en los parámetros de resistencia a la insulina, productos oxidativos de proteínas, y neuropatía periférica. Sin embargo, los autores manifiestan que esta evidencia no es suficiente debido a la baja calidad de los estudios.

b. Heridas crónicas

Seleccionamos dos RS que valoraron el uso de ozono en el tratamiento de heridas crónicas. La RS de Fitzpatrick et al., (15) valoró la eficacia de ozono en distintas heridas crónicas, incluyendo heridas de arma de fuego, quemaduras, úlceras diabéticas, y úlceras venosas o arteriales. Los autores reportan una mejora significativa del cierre de herida ($p < 0,05$) con ozono y cuidado estándar frente a cuidado estándar solo. En dos estudios incluidos en la RS se reporta cierre completo de herida, con una superioridad de ozono frente al tratamiento estándar del 13,6% y 37%; y en cuatro estudios se reporta superioridad de ozono en la cantidad de úlcera curada ($3,65\text{cm}^2$) y su apariencia general entre 24% y 50%. En el caso específico de heridas por arma de fuego, hubo mayor curación con ozono frente a cuidado estándar (75% frente a 40%), y en el de quemaduras hubo disminución del índice de eritema en comparación con la medición basal (2,16 a 1,23). Reportan también mayor disminución de los marcadores bioquímicos que evitan la curación en los pacientes tratados con ozono frente a cuidado estándar (50% frente a 7%), y que ningún estudio reportó eventos adversos o abandono del tratamiento relacionados con el uso de ozono; sólo un estudio reportó dos abandonos de 32 casos, debido a empeoramiento de la lesión.

Por otro lado la RS realizada por Liu et al., (22) valoró el efecto de la ozonoterapia en el tratamiento de úlceras en personas con diabetes del tipo I o II comparado con el procedimiento convencional. Los autores no encontraron diferencias significativas en el número de úlceras curadas entre el grupo que recibió ozono y en el grupo de tratamiento convencional (RR: 1,10, IC 95%: 0,87-1,40); sin embargo, hubo una reducción del tamaño de la úlcera a favor del grupo que recibió ozono (DM: -20,54, IC 95%: -20,61-20,47).

Encontramos dos estudios experimentales no incluidos en la RS previa, que valoraron también el efecto de la ozonoterapia en heridas crónicas. Díaz et al., (31) compararon el tratamiento convencional más ozonoterapia frente a tratamiento convencional solo en pacientes con úlceras flebostáticas en miembros inferiores. Los autores reportan diferencias significativas en la negativización de los cultivos y con un menor número de sesiones terapéuticas, así como mayor número de cicatrización a favor de ozonoterapia.

Alvarez-Duarte et al., (30) valoraron el efecto de la ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfeccioso. El grupo intervención recibió ozono aplicado localmente en bolsas plásticas, el grupo control recibió antibioticoterapia oral y sistémica, y un tercer grupo recibió ambas terapias. Si bien el grupo que recibió tratamiento combinado presentó los mejores resultados, no hubo diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento.

c. Hernias discales

Cuatro RS valoraron el uso de ozono en el tratamiento de hernias discales. Stepan et al., (19) valoraron la eficacia de inyección de ozono intra-discal frente a esteroides, microdissectomía o anestésicos, y también en estudio pre-post tratamiento. Realizaron meta-análisis de estudios con población y metodología similar de todos los estudios, reportando que hubo mejora en el dolor medido a través de VAS de 3,9 puntos (IC95%: 3,21 a 4,54) para estudios similares y de 3,5 puntos (IC95%: 2,83 a 4,18) para todos los estudios. En relación a la funcionabilidad, encontraron también mejora con la escala ODI de 25,7 puntos (IC95%: 18,82 a 32,61) para estudios similares y de 21 puntos (IC95%: 14,14 a 27,94) para todos los estudios; y 79,7% de probabilidad de mejora en el análisis de MacNab modificado. Finalmente, la tasa de complicaciones fue de 0,064% (IC95%: <0,001% a 0,136%). Carmona (14) realiza una RS de estudios que comparan ozono solo o en combinación con oxígeno frente a oxígeno solo, solución salina y dexametasona, bupicaína o anestésico. En dos de los tres estudios cuasi-experimentales refiere que no hay diferencias entre oxígeno y ozono, ni entre ozono y bupicaína; y en uno se reporta mayor mejoría con anestésico local (78,33%) que con ozono (70,3%). En los dos estudios observacionales se refiere resultados favorables en 68-80% de pacientes que recibieron tratamiento combinado de ozono y oxígeno. La presencia de eventos adversos fue valorada en tres estudios, los cuales no encontraron ningún caso. Costa et al., (21) realizó una RS para investigar la efectividad y seguridad del ozono, ozono con esteroides y ozono con educación postural global para el tratamiento del dolor lumbar en pacientes con hernia de disco lumbar. De los 7 estudios incluidos en la RS, sólo 5 estudios compararon el ozono contra un grupo sin ozono, dos estudios compararon el ozono con esteroides, uno comparó el ozono con el procedimiento simulado y uno el ozono con la reeducación postural global. En todos estos estudios hubo diferencias significativas. Magalhaes et al., (23) realizó una RS y un meta-análisis con el objetivo de evaluar los resultados terapéuticos de la inyección percutánea de ozono en el tratamiento de dolor lumbar secundario a la hernia discal. La medida de resultado fue el alivio del dolor al sexto mes. El meta-análisis incluyó 4 estudios, dos estudios evaluaron la puntuación de

dolor subjetivo mediante método de puntuación de MacNab, uno estudio empleó la escala visual análoga para dolor (VAS) y un estudio empleó el índice de discapacidad de Oswestry. A pesar que los estudios brindan evidencia a favor del uso del ozono, los autores no incluyen los resultados del meta-análisis.

Seleccionamos también un ECA no incluido en las RS previas. Perri et al., (34) compararon el tratamiento la inyección de ozono intradiscal frente a inyección de esteroide intraforaminal en pacientes con hernia discal lumbar. Si bien no hubo diferencia entre los tratamientos al 2° y 4° mes de tratamiento, al 6° mes los autores encontraron diferencias significativas a favor del grupo que recibió ozonoterapia en la reducción del dolor, extrusiones discales y protuberancias (prueba de Kruskal-Wallis, $P < 0.001$). Es así que el 80,9% en grupo de ozono tuvo mejorías en comparación de sólo un 31,5% en el grupo de control.

d. Osteoartritis de rodilla

Seleccionamos tres RS sobre esta patología. Li et al., (17) reportan mayor efectividad del ácido hialurónico que ozono en inyección intra-articular, en la disminución del dolor medido a través de la escala visual analógica (VAS) (diferencia de medias [DM]: -0,463; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: -0,857 a -0,069; $p: 0,021$) al mes de tratamiento que no persistió a los seis meses de tratamiento. También observaron, a los seis meses de tratamiento, reducción de la rigidez (DM: -2,131; IC95%: -3,816 a -0,447; $p: 0,013$), y mejora de la funcionalidad (DM: -4,748; IC95%: -9,210 a -0,286; $p: 0,037$) medidas a través de la escala WOMAC. Reportan también que no hubo diferencias en las frecuencias de eventos adversos, siendo los eventos adversos más frecuentes en ambos grupos reacción local de piel, sangrado e infección. Por otro lado, la RS de Noori-Zadhe et al., (18) encontró que hubo mayor disminución del dolor medido con VAS en pacientes con tratamiento de ozono (DM: -0,28,551; IC95%: -32,553 a -24,549, $p=0,000$) posterior a la administración de ozono intra-articular (comparación pre y post tratamiento). Raeissadat et al., (20) encontró también una disminución del dolor medido por el VAS a favor del grupo de ozono al primer mes después de la inyección (DM: -0.23; IC95%: -1,46 a 1.00, $I2=87\%$, $p=0,71$); sin embargo, esta superioridad desapareció del 2do al 3er mes, (DM: 0,28; IC95%: -1,46 a 2,02) favoreciendo al grupo de control. Similar resultado se observó a través de la escala WOMAC; los resultados agrupados mostraron que el ozono fue ligeramente mejor que las inyecciones de control durante el primer mes (DM = -7,84; IC95%: -18.57 a 2.89; $p = 0,15$), pero disminuyó a DM = 2,55 y 8,23 a los 2 a 3 y de 4 a 6 meses.

e. Osteonecrosis de mandíbula por bifosfonatos

Una RS (16) evaluó diversos tratamientos para la osteonecrosis de mandíbula relacionada a bifosfonatos, entre ellas ozonoterapia con un tiempo de seguimiento de $9,9\pm 5,5$ meses. Reportan que de los 161 sujetos que recibieron ozonoterapia 93 (57,8%) presentaron curación completa, 27 (16,8%) parcial, 5 (3,1%) lesiones estables, 28 (17,4%) regresión de las lesiones y 8 (5%) no curación.

f. Otros problemas musculoesqueléticos y reumáticos

Albedah et al., (13) realizaron una RS de tesis de posgrado realizadas en Egipto, la cual incluyó 28 ECAs. Los desenlaces musculoesqueléticos considerados fueron hombro congelado, dolor lumbar bajo, alteraciones de la articulación temporomandibular, espondilosis vertebral, artritis reumatoide, fatiga muscular, espasmos cervicales, y linfedema crónico de brazo después de radioterapia. Los autores reportaron resultados favorables de la ozonoterapia mediante inyección intra-articular o local (para los casos de hombro congelado, dolor lumbar bajo, alteraciones de la articulación temporomandibular, espondilosis vertebral y linfedema crónico de brazo después de radioterapia); insuflación rectal más auto-hemoterapia (artritis reumatoide), y saunas (fatiga muscular y los espasmos cervicales). Seleccionamos también un estudio experimental que no estaba incluido en la RS previa e incluían desenlaces musculoesqueléticos. Babaei-Ghazani et al., (33) compararon el tratamiento de fascitis plantar crónica mediante inyección de oxígeno-ozono frente a inyección de metilprednisolona, observando mejora significativa en ambos grupos a las 12 semanas de tratamiento, siendo más pronunciada en el grupo que recibió ozono.

g. Otros desenlaces

Una RS de tesis de posgrado (13), no informaron problemas de seguridad en términos de ozonoterapia. Con respecto a su efectividad, los estudios sugirieron algunos beneficios del ozono en el tratamiento de la infección y recuperación dental, trastornos musculoesqueléticos, diabetes mellitus, enfermedades crónicas y obstetricia y ginecología. Sin embargo, el número de estudios incluidos en la RS fue pequeño y de calidad limitada.

Un ECA en pacientes con enfisema pulmonar (35) comparó tres tipos de tratamientos: pacientes con tratamiento convencional, pacientes con tratamiento convencional con ozono por vía rectal y el tratamiento convencional con oxígeno medicinal por vía rectal. Entre los grupos se compararon los valores iniciales y finales de las pruebas funcionales

respiratorias: volumen espiratorio forzado (VEF), el volumen espiratorio forzado (CVF), flujo medio máximo espiratorio (FME) el Índice de Tiffeneau (VEF/CVF). Se encontraron mejoras significativas (Prueba t para diferencias de medias, $P < 0,0005$) entre el valor inicial y final en el grupo que recibió ozono, no así en los otros grupos.

Xu et al., (32) realizaron un ECA para evaluar la eficacia en el drenaje percutáneo con catéter solo frente al drenaje con catéter y ozono, en pacientes con absceso hepático piógeno. Los autores no encontraron diferencias significativas en el tamaño y número de abscesos (Test de Kruskal-Wallis, $P= 0.437$). Los pacientes que sólo usaron el drenaje de catéter tuvieron mayor duración de fiebre, estancia hospitalaria y necesidad de una cirugía comparado con los que recibieron el drenaje por catéter y ozonoterapia.

IV.2 Guías de práctica clínica

Una GPC española de lumbalgia del año 2007 (24) no recomienda la utilización de las infiltraciones de oxígeno-ozono en el tratamiento del dolor lumbar inespecífico crónico.

IV.3 Evaluación de tecnologías sanitaria

Seleccionamos seis ETS, todas de agencias internacionales (Argentina, Chile, España y Malasia). Tres ETS se referían al uso en general de la ozonoterapia (26,28,29), dos a patología lumbar (25,27) y una a patología musculoesquelética (7). Ninguna de ellas recomienda el uso de la tecnología sanitaria.

En el caso del uso general de ozonoterapia, tanto la ETS realizada por el Ministerio de Salud de Malasia en 2011 (26), como la realizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo de Andalucía en 2009 (28), y la de la Unida de Evaluación de Tecnologías de Salud del Ministerio de Salud de Chile (29) indican que a pesar de los múltiples estudios, éstos presentan alta probabilidad de sesgos, por lo que no es posible recomendar su uso para ninguna patología. La ETS de Chile específica, además, que si bien la ozonoterapia parece tener baja toxicidad, hay que tener ciertas consideraciones como evitar la exposición de las vías respiratorias a concentraciones tóxicas y evitar potenciales daños indirectos a los pacientes debido a la demora en acceso a otras terapias probadas eficaces por la preferencia de ozonoterapia (29). En relación a la patología lumbar los resultados son similares; tanto la ETS realizada por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina en 2015 (27) como la de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya en 2014 (7) concluyen que la evidencia disponible es insuficiente y proviene de estudios de baja calidad

metodológica. Finalmente, en relación a patología musculoesquelética, la ETS realizada por la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia en 2006 (25) concluye que la ozonoterapia presenta igual eficacia y seguridad que la administración de esteroides en el tratamiento de hernias discales y otras patologías que generan dolor lumbar. Por lo que, no recomiendan implementar dicho tratamiento.

IV.4 Evaluaciones económicas de Perú

No se encontraron EE en Perú ni la región latinoamericana.

IV.5 Valoración del riesgo de sesgo

De todas las RS sólo una recibió una calificación de confianza críticamente alta (22). El resto de las RS incluidas recibieron una calificación de confianza críticamente baja debido a que no cumplían entre dos y seis criterios críticos (Tabla 2); es así que, la mayoría de las revisiones (13–21,23) no especificaba que la metodología se había establecido previo a su realización, y uno lo presentaban de manera parcial (17). Así mismo, en la mayoría de RS con calificación baja la búsqueda no fue integral (13–16,19) y ninguna de las RS presentaba la lista de estudios excluidos.

Tabla 2.1. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas según AMSTAR.

Criterios	AlBedah (2013)	Carmona (2006)	Fitzpatrick (2018)	Fliefel (2015)	Li (2018)	Noori-Zadeh (2019)	Steppan (2010)	Raeissadat (2018)	Costa (2018)	Liu (2015)	de Oliveira (2012)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí
2. ¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo?	No	No	No	No	Sí parcial	No	No	No	No	Sí	No
3. ¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión?	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
4. ¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?	No	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
5. ¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado?	NR	NR	NR	NR	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
6. ¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	NR	NR	NR	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
7. ¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	Sí	No
8. ¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado?	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
9. ¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	No
10. ¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No
11. ¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	NA	NA	No	NA	Sí	Sí	No	Sí	NR	Sí	No

(continúa)

Tabla 2.1. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas según AMSTAR (continuación).

Cráterios	AlBedah (2013)	Carmona (2006)	Fitzpatrick (2018)	Fliefel (2015)	Li (2018)	Noori-Zadeh (2019)	Steppan (2010)	Raeissadat (2018)	Costa (2018)	Liu (2015)	Magalhaes (2012)
12. ¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	NA	NA	No	NA	No	Sí	No	Sí	NA	Sí	No
13. ¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	No
15. ¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	NA	NA	No	NA	No	Sí	Sí	Sí	NR	Sí	Sí
16. ¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Sí	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Valoración de la calidad	Críticamente baja	Críticamente baja	Críticamente baja	Críticamente baja	Críticamente baja	Críticamente baja	Críticamente baja	Críticamente baja	Críticamente baja	Críticamente alta	Críticamente baja

Tabla 2.2. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos según la herramienta Cochrane.

		Babaei-Ghazani (2018)	Babaei-Ghazani (2018)	Calunga (2011)	Perri (2016)	Xu (2018)	Alvarez-Duarte (2014)	Días (2001)	Ansede (2007)
Sesgo de selección	<i>Generación de la Secuencia.</i>	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro
	<i>Ocultamiento de la asignación</i>	Bajo riesgo	Riesgo poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro
Sesgo de desempeño	<i>Cegamiento de los participantes y del personal.</i>	Riesgo poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro
Sesgo de detección	<i>Cegamiento de los evaluadores del resultado</i>	Riesgo poco claro	Bajo riesgo	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro
Sesgo de desgaste	<i>Datos de resultado Incompletos.</i>	Bajo riesgo	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Bajo riesgo	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro
Sesgo de reporte del desenlace	<i>Notificación selectiva de los resultados</i>	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro
Otros sesgos		Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro

V. CONCLUSIONES

En base a la evidencia de los estudios hallados no podemos concluir en la eficacia y seguridad de la ozonoterapia como tratamiento alternativo para las patologías de hernias discales, osteoartritis de rodilla, osteonecrosis de mandíbula por bifosfonatos y para problemas musculoesqueléticos y reumáticos.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

CO, RT y EA elaboraron la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, seleccionaron los estudios, desarrollaron la síntesis. CO realizó la valoración crítica de los hallazgos. CO y RT redactaron la versión preliminar del documento. PC, EG, KH revisaron la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Seyam O, Smith NL, Reid I, Gandhi J, Jiang W, Khan SA. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Med Gas Res.* septiembre de 2018;8(3):103-10.
2. Jiménez Blanco, Leticia. Tratamiento de úlceras en el pie diabético. Revisión | *Revista Internacional de Ciencias Podológicas.* 2 de marzo de 2017;11:13.
3. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Del Pup L, Lleshi A, Berretta M. Oxygen-ozone therapy as support and palliative therapy in 50 cancer patients with fatigue - A short report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* noviembre de 2018;22(22):8030-3.
4. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med.* 2011;2(1):66-70.
5. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Ozone: a new therapeutic agent in vascular diseases. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv.* 2011;11(2):73-82.
6. Latini E, Curci ER, Massimiani A, Nusca SM, Santoboni F, Trischitta D, et al. Ultrasonography for oxygen-ozone therapy in musculoskeletal diseases. *Med Gas Res.* marzo de 2019;9(1):18-23.
7. Trujillo, Sara, Almazán, Cari. Indicaciones de la ozonoterapia en patologías musculoesqueléticas [Internet]. 2017. Disponible en: http://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2017/indicaciones_ozonoterapia_RED_aquas2017.pdf
8. Hassanien M, Rashad S, Mohamed N, Elawamy A, Ghaly MS. Non-invasive Oxygen-Ozone therapy in treating digital ulcers of patients with systemic sclerosis. *Acta Reumatol Port.* septiembre de 2018;43(3):210-6.
9. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Piasentin C, Lleshi A, Taibi R. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* febrero de 2019;23(4):1786-8.
10. Megele R, Riemenschneider MJ, Dodoo-Schittko F, Feyrer M, Kleindienst A. Intratumoral treatment with oxygen-ozone in glioblastoma: A systematic literature search and results of a case series. *Oncol Lett.* noviembre de 2018;16(5):5813-22.
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 21 de septiembre de 2017;358:j4008.
12. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 18 de octubre de 2011;343:d5928.
13. AlBedah AMN, Khalil MKM, Elolemy AT, Alrasheid MHS, Al Mudaiheem A, Elolemy TMB. Ozone therapy in postgraduate theses in Egypt: systematic review. *J Egypt Public Health Assoc.* agosto de 2013;88(2):57-66.
14. Carmona L. Revisión sistemática: ozonoterapia en enfermedades reumáticas. *Reumatol Clínica.* 1 de mayo de 2006;2(3):119-23.

15. Fitzpatrick E, Holland OJ, Vanderlelie JJ. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J.* agosto de 2018;15(4):633-44.
16. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* mayo de 2015;44(5):568-85.
17. Li Q, Qi X, Zhang Z. Intra-articular oxygen-ozone versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg Lond Engl.* octubre de 2018;58:3-10.
18. Noori-Zadeh A, Bakhtiyari S, Khooz R, Haghani K, Darabi S. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* febrero de 2019;42:240-7.
19. Steppan J, Meaders T, Muto M, Murphy KJ. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* abril de 2010;21(4):534-48.
20. Raëissadat SA, Tabibian E, Rayegani SM, Rahimi-Dehgolan S, Babaei-Ghazani A. An investigation into the efficacy of intra-articular ozone (O2-O3) injection in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res.* 2018;11:2537-50.
21. Costa T, Linhares D, Ribeiro da Silva M, Neves N. Ozone therapy for low back pain. A systematic review. *Acta Reumatol Port.* septiembre de 2018;43(3):172-81.
22. Liu J, Zhang P, Tian J, Li L, Li J, Tian JH, et al. Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 27 de octubre de 2015;(10):CD008474.
23. Magalhaes FNDO, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician.* abril de 2012;15(2):E115-129.
24. Pérez Irazusta I., Alcorta Michelena I., Aguirre Lejarcegui G., Aristegi Racero G., Caso Martínez J., Esquisabel Martínez R., et al. Guía de práctica clínica sobre Lumbalgia [Internet]. 2007. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/osk_publicaciones/es_publici/djuntos/guias/guiaLumbalgia.pdf
25. Paz Valiñas, Lucinda. Ozonoterapia en el tratamiento de la hernia discal y otras patologías dolorosas de la zona lumbar [Internet]. 2006. Disponible en: <https://www.sergas.es/gal/servicios/docs/AvaliacionTecnoloXias/Ozonoterapia%202006%20definitivo.pdf>
26. Ministry of Health Malaysia. Ozone Therapy – An Update [Internet]. 2011. Disponible en: http://www.moh.gov.my/technology_reviews/187
27. Mengarelli C., Bardach A., Pichon-Riviere A., Augustovski F., García Martí S., Alcaraz A., et al. Ozonoterapia en el tratamiento de la discopatía lumbar [Ozone therapy for the treatment of lumbar disc disease] [Internet]. [citado 12 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32015000867>

28. Vidal Serrano, Silvia, Hermosilla Gago, Teresa. Efectividad clínica de las intervenciones con ozono [Internet]. 2008. Disponible en: https://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA_2006-27_Ozonoterapia.pdf
29. Araujo, Miguel. Ozonoterapia: efectividad y riesgos: síntesis de evidencia [Internet]. 2006 [citado 12 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/71aa300d110c9efde04001011f015f22.pdf>
30. Duarte HÁ, Carretero JGH, Peña Y er A, Valcarcel J, Concepción DR, Carbonell VGJ. Beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfeccioso. Rev Cuba Angiol Cir Vasc [Internet]. 2014; Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v15n1/ang03114.pdf>
31. Díaz Hernández O, Castellanos González R. Ozonoterapia en úlceras flebostáticas. Rev Cuba Cir. junio de 2001;40(2):123-9.
32. Xu X-X, Liu C, Wang L, Li Y, Yang H-F, Du Y, et al. Computed tomography-guided catheter drainage with ozone in management of pyogenic liver abscess. Pol J Radiol. 12 de junio de 2018;83:e275-9.
33. Babaei-Ghazani A, Karimi N, Forogh B, Madani SP, Ebadi S, Fadavi HR, et al. Comparison of Ultrasound-Guided Local Ozone (O2-O3) Injection vs Corticosteroid Injection in the Treatment of Chronic Plantar Fasciitis: A Randomized Clinical Trial. Pain Med Malden Mass. 30 de mayo de 2018;
34. Perri M, Marsecano C, Varrassi M, Giordano AV, Splendiani A, di Cesare E, et al. Indications and efficacy of O2-O3 intradiscal versus steroid intraforaminal injection in different types of disco vertebral pathologies: a prospective randomized double-blind trial with 517 patients. Radiol Med (Torino). junio de 2016;121(6):463-71.
35. Calunga F JL, Paz A Y, Menéndez C S, Martínez A, Hernández A. La ozonoterapia en pacientes con enfisema pulmonar. Rev Médica Chile. abril de 2011;139(4):439-47.

X. ANEXOS

ANEXO 01

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tabla 1.1. Estrategia de búsqueda en Medline (PubMed)

Número	Términos de búsqueda	Resultado
#1	"Ozone"[Mesh] OR ozone	21478
#2	"Therapeutics"[Mesh] OR "therapy" [Subheading] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR treatment OR therap*	10706330
#3	Filtro para Revisiones sistemáticas, meta-análisis, ETS, GPC y directrices	1696153
#4	#1 AND #2 AND #3	288

Fecha de búsqueda 23 de enero de 2019

Tabla 1.2. Estrategia de búsqueda en LILACS.

Número	Términos de búsqueda	Resultado
#1	(tw:(ozonoterapia))	179

Fecha de búsqueda 23 de enero de 2019

Tabla 1.3. Estrategia de búsqueda en Cochrane.

Número	Términos de búsqueda	Resultado
#1	MeSH descriptor: [Ozone] explode all trees	277
#2	ozone	677
#3	#1 OR #2	677
#4	MeSH descriptor: [Therapeutics] explode all trees	281 626
#5	MeSH descriptor: [Treatment outcome] explode all trees	122 543
#6	Therap* OR treatment	777 875
#7	#4 OR #5 OR #6	824 375
#8	#3 AND #7	390
#9	#8 Filter: systematic review	19

Fecha de búsqueda 23 de enero de 2019

Tabla 1.4. Estrategia de búsqueda en EMBASE (Ovid).

#1	(ozone and (treatment or therap*).af.	8131
#2	("health technology assessment" or biomedical technology assessment or (meta-analysis or metaanalysis or metanalysis) or biomedical technology assessment or "cost effectiveness analysis" or "systematic review" or umbrella review or "meta analysis (topic)").af.	525322
#3	(case reports or comment or editorial or letter).pt.	1649718
#4	#2 NOT #3	492183
#5	#1 AND #4	130

Fecha de búsqueda 23 de enero de 2019

Tabla 1.5. Estrategias de búsqueda y resultados en repositorios de guías de práctica.

Repositorio	Términos de búsqueda	N° de registros	Incluido
NICE	ozone	1	0
	ozone and therapy	0	0
	ozone and treatment	0	0
SIGN	ozone	0	0
	ozone and therapy	0	0
	ozone and treatment	0	0
Canadian Medical Association	ozone	0	0
	ozone and therapy	0	0
	ozone and treatment	0	0
AHRQ	ozone	0	0
	ozone and therapy	0	0
	ozone and treatment	0	0
Ministry of Health New Zealand	ozone	0	0
	ozone and therapy	0	0
	ozone and treatment	0	0
Australian Government	ozone	0	0
	ozone and therapy	0	0
	ozone and treatment	0	0
US Preventive Service Taskforce	ozone	0	0
	ozone and therapy	0	0
	ozone and treatment	0	0
WHO/OPS	ozone	0	0
	ozone and therapy	0	0
	ozone and treatment	0	0
Ministerio de Salud de Colombia	ozone	0	0
	ozone and therapy	0	0
	ozone and treatment	0	0
cenetec -Mexico	ozone	0	0
	ozone and therapy	0	0
	ozone and treatment	0	0
Ministerio de Salud CHILE	ozono OR terapia OR GPC	0	0
	ozone	0	0
	ozone and therapy	0	0
Sistema Nacional de Salud España	ozone and therapy	0	0
	ozone and treatment	0	0
	tratamiento con ozono	0	0
Ministerio de Salud Ecuador	ozone	0	0
	ozone and therapy	0	0
	ozone and treatment	0	0
Ministerio de Salud Perú	ozono	0	0
	ozonoterap* o guías de practica*	0	0
	guias de practica clinica y tratamiento con ozono	1	1
Búsqueda manual	guias de practica clinica y tratamiento con ozono	0	0
	guias de practica clinica y tratamiento con ozono	1	0
	guidelines and ozone therapy	1	0

Tabla 1.6. Estrategias de búsqueda y resultados en repositorios de agencias de evaluaciones de tecnologías sanitarias.

Repositorio	Términos de búsqueda	N° de registros	Incluido
Redes colaborativas de agencias y países en ETES			
European Information Network on New and Changing Health Technologies (EuroScan)	ozone	0	0
European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)	ozone	0	0
Health Technology Assessment International (HTAi)	ozone	0	0
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	ozone	5	1
International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)	ozone	0	0
Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (RedETSA)	ozone	0	0
The Cochrane Collaboration	ozone	0	0
Centros Colaboradores en Tecnologías para la Salud OMS-OPS en América			
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, México	ozone	0	0
Centro para el Control de Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba	ozone		
Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Argentina	ozono	2	1
Universidad de Ottawa, Canadá	ozone		
Agencias, Institutos y Sitios en América Latina			
Argentina			
Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)	ozono		
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)	ozone	0	0
Brasil			
Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)	ozone	0	0
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en Salud (CONITEC)	ozone	0	0
Chile			
Departamento de Calidad y Seguridad del Paciente, Ministerio de Salud de Chile / Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias ETESA) / http://www.bibliotecaminsal.cl/guias-clinicas-auge/	ozono	1	1
Colombia			
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)	ozono	0	0
Ecuador			
Coordinación General de Desarrollo Estratégico en Salud (MSP-CGDES)	ozono	0	0
Uruguay			
División de Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública (HAD-MSP)	ozono	0	0
Otras			
Axencia de Coñecemento en Saúde (ACIS)	ozono	4	0
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud	ozono	3	3