

Indicaciones de la ozonoterapia

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Indicaciones de la ozonoterapia

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Indicaciones de la ozonoterapia. Sara Trujillo / Cari Almazán — Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, 2014. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Ozonoterapia 2. Sistema musculoesquelético — Tratamiento 3. Ozono — Terapia

I. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya II. Cataluña. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Autoría: Sara Trujillo,¹ Cari Almazán²

¹Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública de Canarias. Complejo Hospitalario Universitario Insular - Materno Infantil de Gran Canaria

²Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Para citar este informe: Trujillo S, Almazán C. Indicaciones de la ozonoterapia. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2014

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Corrección: Átona Víctor Igual, S.L.

Fotocomposición: Átona Víctor Igual, S.L.

Nipo: en tramitación

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Indicaciones de la ozonoterapia

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Índice

Autoría	9
Agradecimientos	11
Resumen	13
English Abstract	15
Introducción	17
Objetivos	19
Metodología	21
Resultados	25
Estudios seleccionados	25
Descripción de los estudios	26
Eficacia de las intervenciones con ozono	28
Seguridad de las intervenciones con ozono	32
Discusión	35
Calidad de los estudios	35
Resultados de eficacia de las intervenciones con ozono	36
Complicaciones y efectos adversos asociados a las intervenciones con ozono	38
Limitaciones	39
Conclusiones	41
Anexos	43
Anexo I. Estrategia de búsqueda	45
Anexo II. Niveles de evidencia SIGN para la clasificación de la evidencia	47
Anexo III. Motivos de exclusión de los estudios	48
Anexo IV	49
Bibliografía	75

Autoría

Sara Trujillo. Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública de Canarias. Complejo Hospitalario Universitario Insular - Materno Infantil de Gran Canaria.

Cari Almazán. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Joan MV Pons, responsable del Área de Evaluación de la AQUAS, su colaboración y revisión del informe.

Resumen

Objetivo

Analizar y sintetizar la evidencia científica sobre la eficacia y la seguridad de la ozonoterapia en el tratamiento de las patologías musculoesqueléticas.

Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de la evidencia científica (RSEC) en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, SCOPUS, ISI Web of Knowledge, OVID EMB y UK CRD Databases) desde 2006 y hasta marzo de 2013 para localizar guías de práctica clínica (GCP), RSEC, meta-análisis y estudios experimentales (ensayos clínicos aleatorizados o no) con grupo de comparación. Se definió como población de estudio a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de algún tipo de patología musculoesquelética. Se comparó el uso del ozono de manera aislada o en combinación, con placebo u otra intervención. Las variables de resultado generales fueron los cambios morfológicos, cambios en los síntomas y signos principales de la patología en cuestión, cambios en la funcionalidad, cambios en la calidad de vida, satisfacción del paciente y efectos adversos. La valoración de la calidad metodológica de las publicaciones identificadas se realizó según los criterios y los niveles de evidencia de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Los datos extraídos se sintetizaron de manera narrativa y se presentaron en tablas de evidencia.

Resultados

Se seleccionaron 24 publicaciones, de las cuales 3 valoran la eficacia/efectividad de la ozonoterapia (1 metaanálisis y 2 estudios experimentales con grupo control), 6 evalúan la eficacia/efectividad y la seguridad de manera conjunta (1 metaanálisis y 5 estudios experimentales con grupo de comparación) y 15 estudios hacen referencia a la seguridad (15 series de casos). La calidad metodológica de la mayor parte de los estudios se consideró baja. La gran mayoría de los estudios incluidos para evaluar eficacia/efectividad de la ozonoterapia analiza pacientes diagnosticados de hernias de disco. De manera general, esta terapia presenta mejores resultados que los tratamientos de control como las inyecciones de esteroides, las inyecciones de antiinflamatorios no esteroideos o el tratamiento conservador con analgésicos y reposo relativo; pero no así si se compara con la discectomía. De manera específica, la mejoría descrita con la ozonoterapia se basa, fundamental-

mente, en el alivio del dolor y la mejoría de la discapacidad funcional. El tratamiento que parece presentar mejores resultados es la combinación de inyecciones de O₂-O₃ a nivel intradiscal en combinación con radiofrecuencia, en pacientes con dolor radicular agudo con evidencia en una prueba de imagen de hernia discal contenida. Para la evaluación de la seguridad de la ozonoterapia, además de las hernias discales, también se obtuvieron estudios que incluían otras patologías musculoesqueléticas. No se han observado complicaciones extremadamente graves. El efecto adverso más comúnmente descrito es la cefalea transitoria, seguido del dolor en la zona de punción.

Conclusiones

La ozonoterapia combinada con radiofrecuencia parece ser eficaz en pacientes con dolor lumbar secundario a hernia discal, produciendo una mejora del dolor y de la discapacidad funcional. Las complicaciones y los efectos adversos descritos son, en general, de carácter leve y transitorio. A pesar de los resultados descritos en los estudios revisados, la evidencia científica disponible hasta este momento es insuficiente y de baja calidad metodológica como para poder demostrar la efectividad de la ozonoterapia en el tratamiento de la hernia discal, en particular, y de otras patologías musculoesqueléticas, en general.

English Abstract

Objective

Analyse and synthesise scientific evidence concerning the efficiency and safety of ozone therapy in the treatment of musculoskeletal diseases.

Methodology

A systematic review was carried out of the scientific evidence (RSEC) in the principal bibliography reference databases (*MEDLINE, SCOPUS, ISI Web of Knowledge, OVID EMB and UK CRD Databases*) between 2006 and March 2013, to pinpoint clinical practice guidelines (GCP), RSEC, meta-analysis and experimental studies with a comparison group (clinical studies, random or not). The study population was defined as patients over 18 diagnosed with some type of musculoskeletal disease. The use of ozone separately was compared to its use in combination with a placebo or other intervention. The general results' variables were the morphological changes, changes in the principal symptoms and signs of the pathology in question, changes in functionality, changes in quality of life, patient satisfaction and adverse side effects. The Assessment of the methodological quality of the publications identified was performed according to *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* criterion and levels of evidence. The data collected was synthesised in a narrative fashion and presented in evidence tables.

Results

24 publications were chosen, 3 of which evaluated the efficiency/effectiveness of ozone therapy (1 meta-analysis and 2 experimental studies with a control group), 6 of which evaluated the efficiency/effectiveness and safety in a joint manner (1 meta-analysis and 5 experimental studies with a comparison group) and 15 studies referenced safety (15 case series). The methodological quality of the majority of the studies was considered to be low. The vast majority of the studies included to assess the efficiency/effectiveness of ozone therapy analysed patients diagnosed with disk herniation; In general, this therapy presents better results than control treatments such as steroid injections, non-steroidal anti-inflammatory injections or conservative treatment with analgesics and partial rest; but this is not the case when compared with discectomy. Specifically, improvements attributed to ozone therapy are based primarily on pain relief and an improvement in functional

disability. The treatment which appears to produce the best results involves a combination of intradiscal O₂-O₃ injections and radiofrequency treatment in patients with acute radicular pain with imaging test evidence of disk herniation. For the evaluation of the safety of ozone therapy, studies were also obtained involving other musculoskeletal diseases, besides disk herniation. No extremely serious complications were observed. The most commonly reported side effect is transient headache, followed by pain at the puncture site.

Conclusions

Ozone therapy combined with radiofrequency treatment appears to be effective in patients with secondary back pain to disk herniation, resulting in an improvement in levels of pain and functional disability. The complications and adverse side effects described are, in general, mild and transitory. In spite of the results outlined in the studies reviewed, the scientific evidence available to date is insufficient and of a low methodological quality in that it fails to demonstrate the effectiveness of ozone therapy in the treatment of disk herniation, in particular, and of other musculoskeletal diseases, in general.

Introducción

El ozono se presenta normalmente como un gas compuesto por 3 átomos de oxígeno con una estructura cíclica. El ozono utilizado en medicina es producido por un generador médico que obtiene el ozono a partir de oxígeno puro pasándolo a través de un gradiente de alta tensión. De este manera, se genera una mezcla gaseosa compuesta por oxígeno (no menos del 95 %) y ozono (no más del 5 %).¹

Se han propuesto diversos mecanismos de acción para explicar la eficacia de la ozonoterapia incluida la acción analgésica, antiinflamatoria y oxidativa de los proteoglucanos.²

En los últimos años, el ozono ha obtenido un mayor desarrollo y difusión como método terapéutico, aunque principalmente asociado a la práctica de la medicina privada. Los profesionales dedicados a la ozonoterapia han mostrado un mayor interés por regularizar esta práctica. De este modo, en 2007, Rusia se convirtió en el primer país del mundo en regularizar la ozonoterapia, que fue normalizada por el Servicio Federal de Control en Área de Salud Pública y Desarrollo Social. Le siguió Cuba, donde el Ministerio de Salud Pública reconoció y regularizó esta terapia en 2009. En España, la ozonoterapia ya está regulada en más del 76 % de las comunidades autónomas.²

Asimismo, en 2010, se aprobó la «Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia» en el Encuentro Internacional de Escuelas de Ozonoterapia. Hasta marzo de 2013, 28 asociaciones nacionales y federaciones internacionales de la ozonoterapia de África, América, Asia y Europa se han adherido y han firmado esta declaración. En ella se recogen, entre otros, los fundamentos terapéuticos, las vías de aplicación recomendadas o las patologías más apropiadas para ser tratadas con ozonoterapia. Las indicaciones terapéuticas del ozono se fundamentan en que bajas concentraciones de ozono pueden realizar funciones importantes dentro de la célula. Actualmente, en esta declaración se acepta que las concentraciones terapéuticas de la ozonoterapia van desde los 5 hasta los 60 µg/ml. Este rango incluye tanto técnicas de aplicación local como sistémica y cada vía de aplicación presenta las concentraciones y los volúmenes específicos que hay que administrar.³

En los últimos diez años, tanto la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) como la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t) han publicado informes de evaluación y consultas técnicas, respectivamente.^{4,6} Avalía-t ha publicado dos consultas técnicas, una en 2004, enfocada solo al tratamiento de la hernia discal;⁶ y la segunda, publicada en 2006, en la que se amplía la evaluación no únicamente para el tratamiento de la hernia discal, sino también para otras

patologías dolorosas de la zona lumbar.⁵ En ambas se concluye que no existen argumentos sólidos para recomendar la implementación de la ozonoterapia debido a la insuficiente evidencia científica disponible hasta el momento.

Por otro lado, la AETSA publicó en 2003 un informe de evaluación de tecnologías sanitarias en el que se concluía que la evidencia científica de la que se disponía hasta el momento era insuficiente y de baja calidad para demostrar la efectividad de la terapia con ozono en el tratamiento de la hernia discal. Posteriormente, en 2008, publicaron un nuevo informe sobre *Efectividad clínica de las intervenciones con ozono*, el cual actualizaba el estudio previo en lo referente a la ozonoterapia para el tratamiento de la hernia discal e incluía un amplio número de patologías diversas para las que se está empleando esta terapia. En este trabajo no se localizó ningún ensayo clínico ni otro tipo de estudio que pudiera proporcionar evidencia de buena calidad, de manera que la evidencia disponible no permitió determinar la efectividad del ozono en las patologías que ellos estudiaron.⁴

En este contexto, la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya ha desarrollado una actualización del último informe publicado por AETSA, focalizado, en este caso, en las patologías musculoesqueléticas, puesto que, aunque el ozono ha sido utilizado en el tratamiento de múltiples y variadas enfermedades, este se ha empleado sobre todo para el control del dolor en patologías del área traumatológica.⁴

Objetivos

- Sintetizar y analizar la información sobre la eficacia/efectividad de la ozonoterapia en el tratamiento de patologías musculoesqueléticas.
- Sintetizar y analizar la información sobre la seguridad de la ozonoterapia en el tratamiento de patologías musculoesqueléticas.

Metodología

Diseño

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica (RSEC).

Identificación de estudios

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: MEDLINE, SCOPUS, ISI Web of Knowledge, OVID EMB y UK CRD Databases desde al año 2006 hasta marzo de 2013. Se añadió el filtro de 2006, puesto que para el informe previo,¹¹ la búsqueda bibliográfica se había acotado a 2006, entre los meses de marzo y junio, en función de la estrategia de búsqueda especificada. La estrategia de búsqueda llevada a cabo para el presente informe se detalla en el Anexo I.

Se incluyeron los estudios que cumplían los siguientes criterios:

- Diseño de estudio: GPC, RSEC, metaanálisis y estudios experimentales con grupo de comparación (ensayos clínicos aleatorizados o no). También se consideraron otros documentos como informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Para la evaluación específica de la dimensión de seguridad del paciente (complicaciones y efectos adversos), se incluyó cualquier tipo de estudio independientemente del diseño y con un número mínimo de 10 casos.
- Población de estudio: pacientes mayores de 18 años de ambos sexos con diagnóstico de algún tipo de patología musculoesquelética. Entre las patologías seleccionadas inicialmente, se encuentran:
 - Patologías de la columna vertebral: hernia discal, espondilólisis, espondilolistesis, lumbalgia, cervicalgia, dorsalgia y estenosis del canal.
 - Tendinopatías: epicondilitis lateral del húmero o codo de tenista, epicondilitis medial del húmero o epitrocleítis o codo de golfista, tendinitis patelar o rodilla del saltador, hombro doloroso, tendinitis aguda o crónica, entensitis y bursitis, otros trastornos del tendón y síndromes compresivos como el síndrome del túnel carpiano.
 - Otras patologías musculoesqueléticas: condromalacia rotuliana, gonartrosis, tenosinovitis de De Quervain, trastornos de la articulación temporomandibular y otros trastornos dolorosos del tejido blando musculoesquelético (artrosis, esguinces, talón doloroso, etc.).

- Intervención: uso del ozono de manera aislada o en combinación con otra terapia (tratamiento farmacológico, fisioterapia...).
- Comparación: con placebo o con otra intervención.
- Variables de resultado generales: cambios morfológicos, cambios en los síntomas y signos principales de la patología en cuestión, cambios en la funcionalidad, cambios en la calidad de vida, satisfacción del paciente y efectos adversos.

Se excluyeron los estudios que cumplían alguno de los siguientes criterios:

- Revisiones narrativas, editoriales, artículos de opinión y presentaciones a congresos (resúmenes y pósteres).
- Estudios experimentales realizados en animales.
- Estudios realizados sobre ozono ambiental.
- Aplicaciones del ozono con fines no terapéuticos (por ejemplo, tratamientos estéticos).
- Estudios realizados con menos de 10 pacientes.
- Documentos publicados en idiomas distintos al inglés, francés, italiano y español.

Selección de estudios y extracción de datos

La selección de los estudios se llevó a cabo por dos revisores que realizaron una lectura de los títulos y resúmenes de los documentos identificados en la búsqueda bibliográfica y, cuando estos no estaban disponibles, se valoró solo con el título del trabajo.

Se extrajeron de manera protocolizada los datos. Las principales variables recogidas fueron: referencia completa (autores, título, revista, año y país de publicación), diseño del estudio, proceso de aleatorización, tipo de enmascaramiento, criterios de inclusión y exclusión de pacientes, tamaño muestral (grupo control y grupo de intervención), pérdidas de seguimiento, tipo de intervención, características de los participantes, medidas de resultado principales y secundarias, y resultados. La valoración de la calidad metodológica se realizó, por parte de los dos revisores, según los criterios y los niveles de evidencia del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Los estudios de calidad alta (++) tienen alta validez interna y bajo riesgo de sesgo, los de calidad moderada (+) tienen validez interna y moderado riesgo de sesgo, y los de calidad baja (-) tienen elevado riesgo de sesgo (véase Anexo II: Niveles de evidencia SIGN para la clasificación de la evidencia).

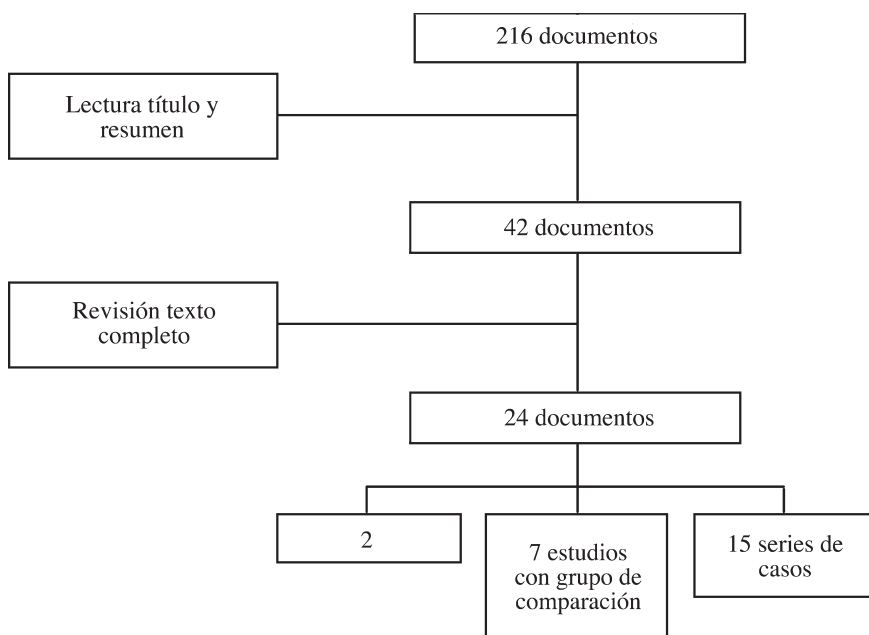
Síntesis de datos

Finalmente, los datos obtenidos se sintetizaron de manera narrativa y se presentaron mediante tablas de evidencia que recogen las características y los resultados de los diferentes trabajos, así como su calidad metodológica y el diseño del estudio.

Resultados

Estudios seleccionados

En la búsqueda bibliográfica se identificaron 216 documentos, una vez eliminados los duplicados. Inicialmente, con la lectura del título, el resumen o ambos, se seleccionaron 42 publicaciones. De estas 42 publicaciones, 3 valoran la efectividad de la ozonoterapia (1 metanálisis y 2 estudios experimentales con grupo control), 6 evalúan la efectividad y la seguridad (1 metanálisis y 5 estudios experimentales con grupo de comparación) y 15 estudios hacen referencia a la seguridad de dicha terapia (15 series de casos). La figura 1 muestra la estrategia de selección de los estudios (en el Anexo III se adjuntan los motivos de exclusión de los estudios).



La mayoría de las publicaciones analiza a pacientes con dolor lumbar o lumbociático secundario a algún tipo de hernia discal,⁷⁻¹⁸ o bien secundario a esta u otra patología de la columna vertebral.¹⁹⁻²⁷ Por otro lado, 3 de las series de casos incluyen pacientes diagnosticados de artrosis de rodilla,^{28,29} o bien pacientes con artrosis de las extremidades o de la columna vertebral.³⁰

La calidad metodológica de los estudios incluidos con datos primarios para evaluar eficacia/efectividad clínica ha sido, en general, baja: 2 trabajos tienen calidad moderada (1+)^{9,11} y 5 son de calidad baja, con alta probabili-

dad de sesgo (1-).^{12,27,19,8,26} Entre las limitaciones más destacadas se encuentran, en general, los tamaños de las muestras son pequeños. Además, otras de las limitaciones son la ausencia de aleatorización y/o cegamiento y los tiempos de seguimiento muy cortos, entre 6 y 12 meses, y en muy pocos estudios se mencionan las pérdidas en el seguimiento.^{8,19} Además, en el total de estudios experimentales con grupo de comparación la descripción de la metodología es incompleta, en particular lo referente a la información relativa a los criterios de selección de los participantes. En general, no se detalla cómo se ha realizado el cálculo del tamaño de la muestra ni se explicita la técnica estadística utilizada en el análisis, ni si el análisis se ha realizado por intención de tratar o si han analizado la comparabilidad del grupo de intervención y grupo control. Sin embargo, la intervención que se realiza a los participantes, en todos los casos, está explicada muy detalladamente.

Para completar la información sobre la eficacia y seguridad de la ozonoterapia, se han incluido 2 metaanálisis: uno de ellos, de calidad alta (1++),⁷ se ha realizado a partir de 4 ensayos clínicos aleatorizados (ECA). El segundo metaanálisis incluido,¹⁰ de baja calidad (1), incluye 13 estudios observacionales, de los cuales solo 3 presentan un grupo de comparación. En cuanto a los tamaños de la muestra, incluyen 861⁷ y 7.859 pacientes,¹⁰ respectivamente. Y el tiempo de seguimiento es de 6 meses para el metaanálisis que incluye 4 ECA⁷ y en un rango de 2 semanas a 28 meses para el metaanálisis realizado a partir de estudios observacionales.¹⁰

Descripción de los estudios

Patología

Prácticamente el total de los estudios incluidos para evaluar eficacia/efectividad analiza intervenciones con ozono en pacientes diagnosticados de hernias de disco.⁷⁻¹² Solo un trabajo se centra en el tratamiento de la enfermedad degenerativa de la articulación de la columna lumbar con insuficiencia funcional de la unidad motora vertebral.²⁷ Y otros dos estudios incluyen pacientes con dolor lumbar o lumbociático sin especificar la patología diagnosticada.^{19,26}

Población

Los criterios de inclusión de los pacientes son, en general, dolor lumbar refractario a medidas conservadoras (tratamiento médico, principalmen-

te)^{11,9,12,19,26} que se acompaña de una prueba de imagen (RM/TAC) que muestra signos de hernia de disco.^{10,11,9,12,26} El tiempo mínimo de duración del dolor a pesar del tratamiento conservador varía, entre los estudios, de 1 mes a 6 meses;^{8,9,12,19,26} aunque en varios trabajos no se recoge esta información.^{7,10,11,27}

En la mayoría de los estudios no se especifica el tipo de hernia dentro de los criterios de inclusión de los participantes, aunque se explicita en los criterios de exclusión. Estos son muy diversos y no se observa un patrón específico para todos los estudios. Entre los criterios de exclusión que más se repiten en los distintos trabajos se encuentran la espondilolistesis,⁹ la estenosis del canal,^{8,9,11,19} el síndrome de cola de caballo,¹¹ la calcificación de la protrusión,^{8,11,19} la hernia discal extruida^{9,19} o la cirugía previa de columna.^{8,9} Asimismo, el trabajo de Ansedo-Alonso JC et al.¹⁹ recoge las contraindicaciones para el uso del ozono: hemofilia, déficit de 6GPD, anemia hemolítica, embarazo, HTA inestable o no controlada, anticoagulación e hipertiroidismo.

Intervención

Las inyecciones de O₂-O₃ son aplicadas a nivel del disco herniado (intradiscal),^{7,9-12} o también, a nivel del músculo paravertebral (intramuscular).^{7,8,19,26,27} Esta técnica se puede realizar guiada por fluoroscopia o TAC.^{7,9-11,19}

La dosis y la concentración de O₂-O₃ administradas son heterogéneas entre los estudios evaluados, variando las dosis de 5 a 20 ml y la concentración de 10 a 45 µg de O₃ por ml de O₂.^{8,12,11,19,26,27} El número de sesiones es diferente entre los estudios (entre 3 y 12),^{8,19,27} aunque en la mayoría de los trabajos no se incluye esta información.^{7,9-12,26}

En algunos casos se combinan las infiltraciones de O₂-O₃ con termocoagulación percutánea intradiscal,⁹ con colagenasa,¹¹ con radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal correspondiente,¹² con analgesia¹⁹ o con un conjunto de terapias que incluyen la biorresonancia por magnetoterapia, electroestimulación transcutánea y la rehabilitación postural.²⁷

Las intervenciones en el grupo control también son diversas: grupo activo de inyecciones con esteroides^{7,10,26} o grupo control con inyecciones simuladas,⁷ antiinflamatorios no esteroideos,⁸ anestésicos,¹⁰ reposo relativo y analgésicos,¹⁹ radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal¹² o disectomía quirúrgica.^{10,11}

Variables de resultado

La variable de resultado principal es el dolor, medido generalmente a través de la EVA. Este resultado se recoge en los 9 estudios incluidos para eficacia/efectividad clínica, puesto que se trata del síntoma más importante de la patología discal.^{7-12,19,26,27} Además, en más de la mitad de los trabajos también se recoge la incapacidad por el dolor lumbar medida a través de la escala de Oswestry (ODI).^{7-10,19} En 3 estudios se utilizó el Método MacNab, bien el estándar,⁷ bien el modificado,^{11,26} que permite la evaluación conjunta de dolor y función. Por otro lado, en varios trabajos se recogen los resultados de las pruebas de imagen (RM/TAC),^{8,12} pruebas neurofisiológicas (EMG)⁸ o la satisfacción del paciente.⁹

Eficacia de las intervenciones con ozono

Los resultados de eficacia de la ozonoterapia que se utilizan en este informe son el dolor lumbar y el estado funcional.

Dolor lumbar y estado funcional

El metaanálisis más reciente,⁷ de 2012, que incluyó la RSEC realizada a partir de 8 estudios observacionales y el metaanálisis a partir de 4 ECA (861 participantes), concluyó que la intervención con inyecciones de O₂-O₃ mejoraba el dolor lumbar respecto al tratamiento control, que consistía en inyecciones de esteroides o inyecciones simuladas (OR: 2,66; IC 95 %: 1,94 – 3,63; p-valor < 0,0001). Por otra parte, el metaanálisis realizado en 2010¹⁰ a partir de 1 ECA, 2 estudios prospectivos y 9 estudios retrospectivos (7.859 participantes), concluyó que los resultados de las variables dolor y función en los pacientes que recibieron tratamiento con O₂-O₃ son similares a los obtenidos con la discectomía quirúrgica de los discos lumbares. La media de mejora entre puntuación basal y postratamiento con O₂-O₃ fue de 3,9 puntos para EVA y de 25,7 para ODI. La probabilidad de mostrar mejoría en la escala modificada de MacNab fue del 79,7 %. El modelo de *random-effects* para todos los brazos de tratamiento muestran una mejoría media de 3,5 puntos en EVA y 21,0 en ODI y un 78,2 % de probabilidad de mejoría en la escala modificada de MacNab. Las medias para EVA y ODI están muy por encima de la diferencia clínica mínimamente importante y el cambio mínimo (significativo) detectable. Sin embargo, la tasa de complicaciones fue mucho menor y el tiempo de recuperación, significativamente más corto en el caso de la ozonoterapia.

De los 7 estudios que incluyen grupo de comparación, 2 son de calidad moderada (1+)^{9,11} y se llevaron a cabo en India y China, respectivamente. El estudio de Gautam et al.⁹ se publicó en 2011. Se comparó el uso de O₂-O₃ de manera aislada con la terapia combinada de O₂-O₃ y termocoagulación por radiofrecuencia intradiscal percutánea para el tratamiento de la hernia lumbar contenida de disco. Se observó que la terapia combinada de O₂-O₃ con termocoagulación fue más eficaz que el uso aislado de ozono en la reducción del dolor: a las 2 semanas (p = 0,035 para EVA y p = 0,014 para ODI), al mes (p = 0,021 para EVA y p = 0,038 para ODI), a los 3 meses (p = 0,014 para EVA y p = 0,016 para ODI), a los 6 meses (p = 0,026 para EVA y p = 0,027 para ODI), y al año de seguimiento (p = 0,018 para EVA y 0,046 para ODI). Tras un año de seguimiento, el valor de la EVA para los tratados con la terapia combinada fue de 26,4 (SD: ±12,4) frente a 33,1 (SD: ±12,9) para los pacientes que solo recibieron ozonoterapia (p = 0,018). Del mismo modo, el valor de la ODI fue de 21,4 (SD: ±6,6) frente a 25,5, (SD: ± 11,3), con p = 0,046. Asimismo, la terapia combinada también produjo un cambio significativo en comparación con la terapia exclusiva con ozono, en todas las medidas de resultado secundarias en todos los tiempos de seguimiento. Al año, la reducción del consumo de analgésicos fue mayor en el grupo de intervención con la terapia combinada (38 participantes frente a 27), así como el alivio del dolor en más del 50 % (39 frente a 28) y el número de pacientes satisfechos (39 frente a 30). Todas estas diferencias con p < 0,05 en la comparación intergrupala.

Wu et al., en 2008,¹¹ evaluaron la terapia con ozono en pacientes que presentaban hernia de disco no contenida en un único nivel y con fracaso terapéutico de tratamiento no quirúrgico en los 6 meses previos. En concreto, compararon el tratamiento percutáneo mediante inyección de O₂-O₃ combinado con colagenasa (grupo A), y la discectomía tradicional (grupo B), de manera que determinaron que el tratamiento con ozono muestra reducciones significativas en el dolor y mejorías en la funcionalidad a los 3 y 12 meses. La tasa de éxito a los 3 y 12 meses (resultado excelente o bueno en el MacNab modificado) fue algo mayor en el grupo B (86,11 % versus 92,59 % a los 3 meses y 88,89 % versus 95,37 % a los 12 meses), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,123; p = 0,08, respectivamente).

Finalmente, los 5 artículos restantes son de calidad baja (1-), 2 realizados en España y los otros 3 en Italia. Cánovas et al.¹² analizaron el tratamiento del dolor radicular secundario a hernia discal. Para ello, realizaron un estudio prospectivo en el que compararon la administración intradiscal de ozono asociada a radiofrecuencia pulsada de la raíz lumbar comprometida, con cada una de estas dos técnicas de forma aislada. La radiofrecuencia pulsada de la raíz afectada mejoró los resultados obtenidos con la administración de ozono intradiscal, produciendo un inicio precoz de la reducción

del dolor, posteriormente mantenida por la reducción tardía del tamaño de la hernia producida por el ozono. El 90 % de los pacientes del grupo A (ozono intradiscal y radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal correspondiente) presentó mejoría significativa ($p < 0,05$) en todas las revisiones hasta los 6 meses de seguimiento (EVA basal 7,9 [SD: $\pm 0,88$] y a los 6 meses 1,6 [SD: $\pm 1,2$]). En el 80 % de los pacientes del grupo B (ozono intradiscal) la mejoría se produjo más tardíamente, a partir de las 6 semanas una vez realizada la discólisis, y se mantuvo a los 6 meses (EVA basal 8 [SD: $\pm 1,2$], y a los 6 meses 1,9 [SD: $\pm 1,1$]). En el 90 % de los pacientes del grupo C (radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal al nivel comprometido de la hernia), la mejoría se inició de forma precoz, pero su duración fue significativamente más corta que la de los otros 2 grupos, sin llegar a los 6 meses de duración (EVA basal 8,1 [SD: $\pm 0,9$] y a los 6 meses 6,7 [SD: $\pm 2,1$]). La RM realizada tras el tratamiento (a los 3 meses) mostró una reducción significativa del volumen herniario en comparación con el estudio pretratamiento en los grupos A y B (65 y 70 %, respectivamente).

En el estudio prospectivo con grupo control paralelo llevado a cabo por Ansele J. C. et al.¹⁹ en Sevilla, se estudiaron los resultados clínicos en pacientes con lumbalgias, por un lado, y pacientes con lumbociáticas o ciatalgias, por otro. Ambos grupos de participantes fueron tratados con ozono paravertebral e intradiscal y al grupo control se le pautó una terapia que incluyó reposo y analgesia. En el grupo de pacientes con lumbalgia encontraron diferencias significativas ($p \leq 0,001$) entre el valor inicial y final de la Escala de Intensidad del Dolor (EID), tanto en el grupo control como en el grupo de intervención. Sin embargo, al comparar el grupo control con el grupo de tratamiento con ozono, no se encontraron diferencias. En cuanto al ODI, en el grupo control se observa un 20,9 % de mejora entre el valor al inicio del estudio y al final ($p \geq 0,018$), tras 6 meses de seguimiento, y una mejora significativa del 17,9 % en el grupo que recibió ozonoterapia ($p \leq 0,001$). Por otro lado, en el grupo de pacientes con ciatalgia se observaron diferencias significativas ($p \leq 0,001$) en la diferencia del valor de la EID inicial y final (a los 6 meses) en el grupo tratado con ozono y una mejoría del 40,4 % ($p \leq 0,001$) en el ODI en este mismo grupo de pacientes. El grupo control de los pacientes con ciatalgia no mejoró el dolor y empeoró la escala ODI (resultados no estadísticamente significativos).

Melchionda D. et al.⁸ evaluaron la efectividad de las inyecciones lumbares paravertebrales de la mezcla de O_2-O_3 en pacientes con radiculopatías lumbares causadas por hernias de disco L4-L5 o L5-S1, en comparación con la terapia farmacológica basada en antiinflamatorios no esteroideos. Se encontró una reducción temprana del dolor y la molestia tras 1 semana de tratamiento con inyecciones de O_2-O_3 en comparación con el tratamiento farmacológico (15 % versus 5,5 %). Esta mejora en el dolor se mantuvo has-

ta los 6 meses de seguimiento (6 meses: 80 % versus 44,4 %, $p = 0,042$). A pesar de ello, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las pruebas de imagen (RM) ni en las pruebas neurofisiológicas (EMG).

En Zambello A. et al.²⁶ se comparó la eficacia de la inyección epidural de esteroides con la infiltración muscular paravertebral de una mezcla de O_2-O_3 en el tratamiento de pacientes con hernias lumbares de disco sintomáticas. La infiltración de O_2-O_3 fue significativamente más satisfactoria en términos de número de pacientes con un resultado excelente con remisión del dolor a corto (45,0 % versus 72,7 %; $p < 0,05$) y a largo plazo (31,5 % versus 70,0 %; $p < 0,05$).

Asimismo, el número de pacientes que manifestaron resultados satisfactorios/pobres fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con inyección epidural de esteroides, tanto a corto plazo (26,9 % en el grupo de esteroides versus 11,6 % en el grupo de O_2-O_3 ; $p < 0,05$) como a largo plazo (22,2 % versus 4,4 %; $p < 0,05$). En los pacientes que intervinieron en el *cross-over* el resultado es similar, aunque menos satisfactorio: los pacientes tratados con O_2-O_3 obtuvieron resultados excelentes/buenos a corto plazo en el 70,8 % de los casos versus el 30,4 % en el grupo epidural ($p < 0,05$) y un resultado similar a largo plazo (72,9 % versus 36,4 %; $p < 0,05$).

Por último, el estudio de Arena M. et al.²⁷ es el único de este grupo que no analiza pacientes con hernia de disco. Su objetivo es verificar un tratamiento alternativo para la enfermedad degenerativa de la articulación de la columna lumbar con insuficiencia funcional de la unidad motora vertebral mediante el uso combinado de biorresonancia por magnetoterapia, electroestimulación transcutánea, la rehabilitación postural y las infiltraciones percutáneas paravertebrales de O_2-O_3 . Teniendo solo en cuenta la comparación de los grupos B (electroestimulación nerviosa transcutánea, rehabilitación postural y biorresonancia por magnetoterapia) y C (electroestimulación nerviosa transcutánea, rehabilitación postural e infiltraciones percutáneas paravertebrales de O_2-O_3) porque son los que utilizan ozonoterapia, se observó que los pacientes que recibieron infiltraciones paravertebrales de O_2-O_3 tuvieron mejores resultados en la medida del dolor: el 34 % de los pacientes del grupo B tenía dolor considerable o grave al mes del tratamiento frente al 22,45 % en el grupo C; del mismo modo, los resultados para los 6 y 12 meses fueron 40 % frente a 24,49 % y 40 % frente a 43,88 %, respectivamente. En definitiva, en la comparación de los grupos B y C, tras las 11 semanas de tratamiento, inicialmente se observó una mejoría superior en el grupo C. Los pacientes de este grupo mantuvieron mejores efectos terapéuticos mostrando menos regresiones que el grupo B en los primeros 6 meses, seguido de una mayor pérdida de los efectos en los siguientes 6 meses.

Seguridad de las intervenciones con ozono

Para la evaluación de la seguridad de las intervenciones con ozono (complicaciones y efectos adversos), se ha considerado cualquier tipo de estudio independientemente del diseño y con un número mínimo de 10 casos. Por tanto, respondiendo a este criterio, se han incluido 20 estudios: 1 metaanálisis,¹⁰ 5 estudios experimentales con grupo de comparación^{8-9,11,12,19} y 14 series de casos.^{20-22,14-16,30,25,23,29,28,13,31,32} Es importante resaltar que algunos de los estudios descritos en este apartado también fueron incluidos para la evaluación de la eficacia/efectividad de las intervenciones con ozono.^{8-12,19} Por otra parte, de los estudios inicialmente incluidos y revisados a texto completo, hay 3 de ellos que no hacen mención alguna a la dimensión de evaluación de la seguridad, por lo que finalmente fueron excluidos para la realización de este informe.³³⁻³⁵

El total de los documentos evaluados para el análisis de la seguridad de las intervenciones con ozono estudian el efecto de esta terapia en patologías de la columna vertebral, principalmente en hernias de disco, estenosis del canal lumbar, el síndrome de cirugía fallida de espalda o artrosis de la columna.^{8-12,19-22,14-16,30,25,23} Solo hay 1 estudio en el que se evalúan las intervenciones con ozono en artrosis de las extremidades³⁰ (además de la artrosis de columna) y otros 2 centrados en la artrosis de rodilla.^{29,28}

En general, las complicaciones y efectos adversos que se observan en los trabajos incluidos son de carácter leve. En la tabla 2 del Anexo IV se resumen los estudios de seguridad.

En el metaanálisis de Steppan J. et al.¹⁰ se estima que la probabilidad de complicaciones fue del 0,064 % (IC 95 %: 0,000 %-0,136 %), de manera que concluye que la tasa de complicación es mucho menor para las hernias discales lumbares tratadas con O₂-O₃ respecto a las intervenidas quirúrgicamente.

Dentro del grupo de los estudios experimentales con grupo de comparación, en el estudio de Melchionda et al.⁸ no se observaron reacciones adversas ni efectos secundarios en el grupo de pacientes tratados con inyección de O₂-O₃, a excepción de un paciente que sufrió un desvanecimiento temprano tras la inyección del gas. Por su parte, en el estudio llevado a cabo por Gautam S. et al.⁹ no hubo complicaciones asociadas con el procedimiento durante el periodo de seguimiento; así como tampoco se produjeron complicaciones serias en ninguno de los dos grupos de tratamiento en el trabajo de Wu Z. et al.¹¹ ni en el estudio realizado por Cánovas L. et al.¹²

En el estudio de Alexandre A. et al.,²⁰ en el grupo de pacientes que recibieron inyección paravertebral de ozono y flebotomía más neulolisis endoscópica con procedimiento intradiscal, 2 de ellos (0,194 %) no toleraron el tratamiento aplicado. Presentaron reacciones de intolerancia al ozono con

repentinos cambios en la tensión arterial, hipertensión e hipotensión, respectivamente, que fueron controlados y resueltos de inmediato con el apropiado tratamiento de emergencia.

En la serie de casos presentada por Di Donato A. et al.,²² en el 6 % de los casos se presentó parestesia no dolorosa relacionada con los dermatomas de la raíz nerviosa sobre la que se intervino, que se resolvió a los 6 días tras la intervención de manera espontánea. Asimismo, se observó parestesia muy dolorosa (EVA 9-10) con alteración en la transmisión neurológica y áreas de hiperestesia e hipoestesia (0,85 %). Estos dos casos de parestesia muy dolorosa se resolvieron de manera espontánea a las 4 y 8 horas tras la intervención, respectivamente, sin dejar secuelas.

En el estudio realizado por Torres L. M. et al.²³ en España, se encontraron las siguientes complicaciones asociadas a las técnicas empleadas: 1 caso de discitis que se resolvió con reposo y antibioterapia, 11 casos de cefalea pospunción (todos en pacientes con discólisis de L5-S1) y 4 con dolor lumbar que requirieron tratamiento analgésico.

En el mismo año y en la misma revista se publicó el estudio de Castro M. et al.,¹⁵ en el que 5 pacientes (12,2 %) presentaron efectos adversos: 4 cefaleas transitorias leves y 1 neumoencéfalo bastante incapacitante que obligó al paciente a guardar reposo en cama durante 1 semana hasta su reabsorción espontánea completa.

En el estudio de Pellicanò G. et al.,¹⁷ publicado en 2007 y con un tamaño muestral de 12.000 pacientes, no se registraron complicaciones; solo se observaron pocos casos de crisis vagales que se resolvieron sin tratamiento médico, manteniendo al paciente en posición de Trendelenburg.

Finalmente, Milanés J. R. et al.²⁹ siguieron durante 3 meses a 321 pacientes con artrosis de rodilla y solo se observó, como efectos indeseables, un 9,03 % de casos de dolor en el lugar de la infiltración de O₂-O₃, en el borde infrarrotuliano.

Finalmente, en 8 de los artículos incluidos para evaluar seguridad no se observó ninguna complicación durante el periodo de seguimiento.^{28,13,21,14,12,16,30,24,25}

Discusión

Calidad de los estudios

En general, los estudios incluidos en esta revisión son de baja calidad, y solo se ha contado con un documento de alta calidad (1++).⁷ A pesar de que la búsqueda bibliográfica aportó un número considerable de referencias (216), en realidad, la mayoría de estos documentos no cumplían los criterios de inclusión, fundamentalmente en lo que respecta al diseño. Muchos de estos artículos describían series de casos, diseño que se consideró desde un primer momento inadecuado para valorar eficacia/efectividad de las intervenciones con ozono. Por tanto, finalmente fueron incluidos solo 9 estudios para el análisis de la eficacia/efectividad de estas intervenciones. Sin tener en cuenta los 2 metaanálisis, que por su diseño sí logran incluir a un importante número de pacientes, el resto de los documentos incluidos (7 estudios experimentales con grupo de comparación) se caracterizan por tener tamaño muestral que varía entre 30 y 351 pacientes. Por tanto, se podría decir que se trata de estudios con pequeño tamaño muestral. Esto compromete el poder estadístico de los estudios incluidos, que podrían ser incapaces de detectar las posibles diferencias entre los grupos y llegar a conclusiones erróneas. De hecho, en ninguno de estos trabajos se calcula el tamaño muestral, por lo que no se puede determinar si las diferencias halladas son verdaderamente originadas por el tratamiento analizado o son diferencias debidas al azar.

Por otra parte, son relevantes las diferencias en los criterios de selección de los pacientes o la falta de información detallada sobre estos, lo que da lugar a una heterogeneidad importante. Pero no solo son heterogéneos los pacientes estudiados, sino que también existen diferencias en cuanto al tratamiento que recibe el grupo de intervención y el grupo control, de modo que en algunos casos se emplean inyecciones paravertebrales O₂-O₃ de manera aislada frente a un tratamiento con esteroides o frente a un tratamiento simulador de las inyecciones paravertebrales,⁷ o bien una terapia intradiscal con O₂-O₃ frente a la combinación de esta misma terapia con termocoagulación con radiofrecuencia percutánea intradiscal,⁹ o la combinación de inyecciones intradiscales de O₂-O₃ y colagenasa frente a la discectomía tradicional,¹¹ entre otros. O incluso el caso del trabajo de Arena M. et al.,²⁷ centrado en la enfermedad degenerativa de la articulación de la columna lumbar con insuficiencia funcional de la unidad motora vertebral que estudia la efectividad de la combinación de diferentes terapias como son la biorresonancia por magnetoterapia, la electroestimulación transcutánea, la rehabilitación postural y las infiltraciones percutáneas paraverte-

brales de O₂-O₃. Esta heterogeneidad dificulta la posibilidad de obtener conclusiones homogéneas acerca de la eficacia/efectividad de las intervenciones con ozono.

Otras limitaciones metodológicas son la falta de información sobre la aleatorización, el tipo de enmascaramiento o la realización del análisis por intención de tratar. Todas estas características pueden ocasionar sesgos de selección y de información.

De los estudios de datos primarios, 5 mencionan la realización de un procedimiento de aleatorización,^{12,8,19,9,26} pero en todos los casos la descripción de este procedimiento es escasa. Una correcta aleatorización implica tanto la generación de una secuencia de asignación como la ocultación de la asignación. Solo se menciona la existencia de cegamiento en 3 trabajos.^{8,26,11}

Al no describir correctamente el proceso de aleatorización, se desconoce si esta ha sido o no adecuada, y si los pacientes han podido ser asignados a un grupo en función de sus preferencias o de las del investigador, o de las características de la historia clínica del paciente. Del mismo modo, es importante tener en cuenta que la asignación no aleatoria puede estar relacionada con la sobreestimación o la subestimación de los efectos.

Resultados de eficacia de las intervenciones con ozono

La ozonoterapia, de manera general, presenta mejores resultados que los tratamientos de control como las inyecciones de esteroides, las inyecciones de antiinflamatorios no esteroideos o el tratamiento conservador con analgésicos y reposo relativo; excepto para el caso en el que se comparó con la discectomía, puesto que fueron los pacientes que recibieron el tratamiento quirúrgico los que presentaron los mejores resultados.¹¹ La mejoría descrita con la ozonoterapia se basa, fundamentalmente, en dos parámetros: el dolor y la función, medidos, en la mayor parte de los casos, a través de las escalas EVA y ODI, respectivamente. De este modo, los pacientes que reciben inyecciones de O₂-O₃ presentan una mayor reducción de la puntuación EVA y una mayor reducción de la puntuación ODI. Estas reducciones se mantienen en algunos casos tras un año de seguimiento, aunque no se han determinado los efectos a más largo plazo.

El tratamiento que parece presentar mejores resultados es la combinación de inyecciones de O₂-O₃ a nivel intradiscal en combinación con radiofrecuencia, tanto en términos de alivio del dolor como en mejoría funcional.^{9,12} Esta terapia combinada consigue disminuir el dolor de manera rápida, principalmente gracias a la radiofrecuencia, y mantenida en el tiem-

po, gracias a la ozonoterapia.¹² Los pacientes beneficiarios de estos resultados son, fundamentalmente, pacientes con dolor radicular agudo que presentan una prueba de imagen (RM) en la que se evidencia una hernia discal contenida. La dosis, el número de sesiones o la duración de este tratamiento combinado son difíciles de explicitar porque generalmente no se especifica esta información. Asimismo, tampoco se pueden determinar los efectos a muy largo plazo, puesto que el tiempo máximo de seguimiento es de un año.

Al margen de los resultados relacionados con el dolor y la capacidad funcional, el tratamiento combinado de terapia intradiscal con O₂-O₃ y termocoagulación con radiofrecuencia percutánea intradiscal parece ser también más efectivo en cuanto a que produce una mayor reducción del consumo de analgésicos (en comparación con la terapia intradiscal con O₂-O₃ sola) y un mayor número de pacientes satisfechos con el tratamiento.¹⁶³ Además, en la RM se han observado reducciones del volumen herniario en pacientes con hernia discal que reciben tratamiento con ozono intradiscal solo o combinado con radiofrecuencia.¹²

Por otra parte, el tratamiento solo con inyecciones de O₂-O₃, bien sean intradiscales o paravertebrales, también presenta buenos resultados en términos de alivio del dolor y mejoría funcional en pacientes con dolor lumbar secundario a hernia discal.^{7,10,8,26} Las inyecciones de ozono no solo presentan una mejoría en los resultados tras el tratamiento, sino que además, al comparar este tratamiento con otros como las inyecciones de esteroides, las inyecciones de antiinflamatorios no esteroideos o las inyecciones simuladas, la ozonoterapia parece ser más efectiva (presenta mejores resultados en términos de alivio del dolor y mejoría funcional).^{7,8,26}

Sin embargo, es muy complicado establecer la dosis, la concentración de O₂-O₃ o la duración del tratamiento solo con ozono que presenta mayor efectividad, puesto que los valores utilizados en los diferentes estudios son muy dispares entre sí, e incluso en algunos casos ni siquiera se mencionan.

En definitiva, no se ha encontrado suficiente evidencia científica para poder describir cuál es la dosis, el número de sesiones o la duración del tratamiento que presentan mejores resultados.

Finalmente, a pesar de que existen múltiples vías de administración, las inyecciones intradiscales y las paravertebrales son las más frecuentemente empleadas y las que parecen tener mejores resultados. Asimismo, la patología que más se beneficia de esta terapia es la hernia de disco.

Complicaciones y efectos adversos asociados a las intervenciones con ozono

De manera general, no se han observado complicaciones extremadamente graves, por lo que la ozonoterapia parece ser un tratamiento seguro en cualquiera de las concentraciones, dosis y número de sesiones que se han aplicado en los estudios recogidos para la realización de este informe de evaluación. Se han observado fundamentalmente complicaciones inmediatas y de rápida resolución, pero no se han detectado complicaciones a largo plazo. De todos modos, es importante tener en cuenta que los estudios incluidos tampoco presentan un tiempo de seguimiento muy amplio que permita detectar complicaciones a largo plazo.

Concretamente, se podría determinar que el tratamiento más seguro es aquel que, independientemente de la vía de administración, la dosis o la concentración de ozono, se lleva a cabo guiado por TAC, fluoroscopia o endoscopia, ya que permite realizar la infiltración con mayor precisión.^{10,11,19-21,13,16,24,17} Estas inyecciones guiadas por visualización se realizan fundamentalmente en pacientes con hernias de disco (aunque también se han empleado en el tratamiento del síndrome de cirugía fallida o síndrome de la unión facetaria), y la vía de administración es muy diversa (intradiscal, paravertebral, epidural, percutánea o intraforaminal).

El efecto adverso más comúnmente descrito es la cefalea transitoria y el tratamiento que más frecuentemente se asocia a este efecto adverso son las inyecciones intradiscales en pacientes con dolor lumbar secundario a hernia discal.^{19,20,23,15}

Por otra parte, otra complicación común es el dolor en la zona de punción, independientemente de la vía de administración y la patología del paciente, puesto que se ha observado tanto en pacientes con artrosis de rodilla que recibieron inyecciones de ozono infrarrotulianas, así como en pacientes con dolor lumbar tratados con infiltraciones paravertebrales.^{15,19}

También se ha observado un caso de discitis en un paciente que recibió un tratamiento combinado en 3 sesiones. La primera sesión consistió en la administración epidural de 10 ml de ozono a 30 µg/ml, triamcinolona a 4 mg y 5 ml de bupivacaína al 0,25 %, más administración paravertebral de 10 ml de O₃ a 30 µg/ml, triamcinolona 4 mg y 5 ml de bupivacaína al 0,25 % en el lado afectado. Además, recibió una segunda sesión igual a esta a los 7-10 días de la primera y, finalmente, una tercera sesión con administración intradiscal de 10-20 ml de O₃ a 50 µg/ml más antibioterapia profiláctica.²³ Es importante resaltar que se trata de técnicas que requieren unas adecuadas medidas asépticas por el riesgo de infección que llevan implícito. Aunque las complicaciones infecciosas no son frecuentes, es muy importante tenerlas en cuenta. Sin embargo, hay muy pocos trabajos en los que se describan las medidas asépti-

cas a la hora de realizar la técnica de infiltración del ozono o en los que se mencione la necesidad o no de profilaxis antibiótica.

Los pacientes con síndrome de cirugía fallida de espalda son, probablemente, los que han presentado las mayores complicaciones. Por un lado, reacciones de intolerancia al ozono con repentinos cambios en la tensión arterial en pacientes que recibieron inyección paravertebral y flebotomía más neucleolisis endoscópica con procedimiento intradiscal.²⁰ Y, por otro lado, parestesias leves en pacientes que fueron tratados con epidurotomía endoscópica en combinación con ozono y ciprofloxacino, aunque realmente no queda claro si los pacientes que sufrieron este efecto adverso tenían un diagnóstico de síndrome de cirugía fallida de espalda, puesto que este trabajo también recoge pacientes con espondilolistesis, estenosis o hernia.²²

Finalmente, la complicación más grave observada ha sido la aparición de un neumocéfalo bastante incapacitante en un paciente con diagnóstico de hernia discal lumbar sintomático (RM) al que se le administró ozono intradiscal (5-7 ml), epidural (5-7 ml) y perirradicular (5-7 ml) a una concentración de 27 µg/ml. Tras una semana de reposo en cama, el neumocéfalo se reabsorbió espontáneamente de manera completa.¹⁵

En cualquier caso, no todos los trabajos incluyen datos sobre seguridad. En muchos de ellos se describe la ausencia de complicaciones y efectos adversos.^{21,14,12,30,25,28,24} Pero muchos otros ni siquiera mencionan la seguridad dentro de sus objetivos, de manera que no se puede saber si la ausencia de información es debida a que efectivamente no se presentaron efectos adversos ni complicaciones, o que sí se presentaron pero no fueron recogidos en el estudio.³³⁻³⁵ En definitiva, la valoración de la seguridad se ha basado principalmente en series de casos, estudios que presentan muchas limitaciones.

Limitaciones

El análisis de los resultados que se ha llevado a cabo en el presente informe es de tipo cualitativo como consecuencia de la baja calidad metodológica de los estudios hallados y la elevada heterogeneidad entre ellos en lo que respecta, fundamentalmente, a los procedimientos analizados (grupo de intervención y grupo de comparación). Esto ha imposibilitado la síntesis y la combinación estadística del conjunto de resultados.

Es importante destacar que, a pesar de que la estrategia de búsqueda iba dirigida a todas las patologías musculoesqueléticas en general, los trabajos incluidos en el presente informe analizan pacientes con patología de la columna vertebral, principalmente pacientes con dolor lumbar secundario a hernia discal. Por tanto, aunque el objetivo inicial ha sido evaluar eficacia/

efectividad y seguridad de las intervenciones con ozono en patologías musculoesqueléticas, el análisis se ha quedado reducido a patologías de la columna vertebral en general.

Por otra parte, es muy importante tener en cuenta la limitación del idioma. El segundo motivo de exclusión más importante teniendo en cuenta el número de artículos descartados es, precisamente, el idioma. A partir del título y el resumen, generalmente publicados en inglés, se seleccionó una serie de trabajos en los que se esbozaba el análisis de grupos experimentales con grupos de comparación, pero que, debido al idioma, tuvieron que ser excluidos. Esto ha podido influir a la hora de poder determinar la eficacia/efectividad de la ozonoterapia.

Conclusiones

La ozonoterapia combinada con radiofrecuencia parece ser el tratamiento más efectivo en pacientes con dolor lumbar secundario a hernia discal. Produce un alivio del dolor y una mejoría funcional de manera inmediata y con una duración del efecto de unos 6-12 meses, sin poder determinar cuáles son los efectos a más largo plazo. Mayoritariamente, los resultados observados con este tratamiento son una reducción en la puntuación EVA (dolor) y en la puntuación ODI (función).

El tratamiento solo con ozono presenta mejores resultados en términos de alivio del dolor y mejoría de la discapacidad que las inyecciones de esteroides, inyecciones de antiinflamatorios no esteroideos, inyecciones simuladas o el tratamiento con analgésicos y reposo relativo. Estos efectos se observan de forma temprana y se mantienen hasta los 6-12 meses. Pero al comparar la ozonoterapia con la discectomía, se observaron mejores resultados (alivio del dolor lumbar y mejoría de la discapacidad valorados a través de los criterios de MacNab modificados) en los pacientes sometidos al tratamiento quirúrgico. Esta diferencia entre ambos tratamientos se observó en las dos primeras semanas y se mantuvo a los 12 meses, aunque perdiendo la significación estadística.

Además del alivio del dolor y la mejoría funcional, en algunos casos se ha observado una reducción en el consumo de analgésicos y un mayor porcentaje de pacientes satisfechos con el tratamiento, así como una reducción en el volumen herniario detectada por RM. Los resultados obtenidos valoran fundamentalmente la ozonoterapia (combinada o no) en el tratamiento de la hernia de disco, puesto que son para estas patologías para las que se han realizado estudios cuasi experimentales cuyo objetivo era valorar la eficacia/efectividad de la ozonoterapia.

Las complicaciones y los efectos adversos descritos con la ozonoterapia son, en general, de carácter leve y transitorio. Los efectos más frecuentemente observados son la cefalea y el dolor en el punto de punción. Sin embargo, en muchos trabajos no se menciona nada relacionado con la seguridad de esta terapia.

Aunque la ozonoterapia se ha utilizado en el tratamiento de múltiples patologías musculoesqueléticas y mediante diversas vías de administración, es la hernia discal la patología más frecuentemente estudiada y las inyecciones, tanto intradiscales como paravertebrales, las más utilizadas. A pesar de la eficacia/efectividad observada en los estudios revisados, la calidad de la evidencia científica es poco robusta y los estudios presentan importantes limitaciones que pueden sesgar o influir en los resultados observados.

Anexos

Anexo I. Estrategia de búsqueda

Pubmed/Medline

#3 Add Search #1 AND #2 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2013/12/31 80

#2 Add Search ozone OR ((“Ozone/administration and dosage”[Mesh] OR “Ozone/adverse effects”[Mesh] OR “Ozone/contraindications”[Mesh] OR “Ozone/economics”[Mesh] OR “Ozone/poisoning”[Mesh] OR “Ozone/therapeutic use”[Mesh] OR “Ozone/therapy”[Mesh] OR “Ozone/toxicity”[Mesh])) Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2013/12/31 5962

#1 Add Search “Musculoskeletal Diseases”[Mesh] OR musculoskeletal OR hernia* OR spondy* OR “low back pain” OR “neck pain” OR “spine pain” OR “spinal stenosis” OR epicondylitis OR “tennis elbow” OR epitrochleitis OR “golfer elbow” OR tendonit* OR tendinit* OR “painful shoulder” OR “pain shoulder” OR enthesitis OR bursitis OR “carpal tunnel” OR (tendon* AND syndrome*) OR chondromalacia OR gonarthrosis OR “joint disease” OR “joint disorder” OR “joint diseases” OR “joint disorders” OR osteoarthritis OR “painful heel” OR “painful disorders” OR “skeletal soft tissues” Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2013/12/31 230766

Scopus

(TITLE-ABS-KEY(ozone)) AND ((TITLE-ABS-KEY(hernia* OR spondy* OR “low back pain” OR “neck pain” OR “spine pain” OR “spinal stenosis” OR epicondylitis OR “tennis elbow” OR epitrochleitis OR “golfer elbow” OR tendonit* OR tendinit*) OR TITLE-ABS-KEY(“painful shoulder” OR “pain shoulder” OR enthesitis OR bursitis OR “carpal tunnel” OR (tendon* AND syndrome*)) OR TITLE-ABS-KEY(chondromalacia OR gonarthrosis OR “joint disease” OR “joint disorder” OR “joint diseases” OR “joint disorders” OR osteoarthritis OR “painful heel” OR “painful disorders” OR “skeletal soft tissues”))) AND (LIMIT-TO(PUBYEAR, 2012) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2011) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2010) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2009) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2008) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2007) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2006))

Isi web of knowledge

Topic=(ozone*) AND Topic=(hernia* OR spondy* OR “low back pain” OR “neck pain” OR “spine pain” OR “spinal stenosis” OR epicondylitis OR “tennis elbow” OR epitrochleitis OR “golfer elbow” OR tendonit* OR tendinit* OR “painful shoulder” OR “pain shoulder” OR enthesitis OR bursitis OR “carpal tunnel” OR (tendon* AND syndrome*) OR chondromalacia OR gonarthrosis OR “joint disease” OR “joint disorder” OR “joint diseases” OR “joint disorders” OR osteoarthritis OR “painful heel” OR “painful disorders” OR “skeletal soft tissues”)

Ovid ebm

EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to March 2013, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2013, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to February 2013, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2013, EBM Reviews - Health Technology Assessment 1st Quarter 2013, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2013, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2012

(105)

ozon*”.hw,sh,ti.

UK crd databases

Ozon* OR ozone in Mesh

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica (RSEC).

Anexo II. Niveles de evidencia SIGN para la clasificación de la evidencia

1++	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgos.
1+	Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos, series de casos o estudios descriptivos.
4	Opinión de expertos.

Anexo III. Motivos de exclusión de los estudios

Motivos de exclusión	
Idioma	38
Diseño	15
Serie de casos con menos de 10 pacientes	12
Medicina alternativa	1
Artículos de opinión o de carácter narrativo, cartas al director, editoriales o resúmenes de congresos	46
No evalúa efectividad/seguridad de la ozonoterapia	11
No patología musculoesquelética	21
Estudios experimentales realizados en animales	10
Denegado	5
Estudios realizados sobre ozono ambiental	20
Hay una actualización posterior	1
Incluido en un metaanálisis	3
Duplicado	4
No menciona nada de seguridad	3
Incluido en el informe de Andalucía	2
TOTAL	192

Anexo IV. Tablas de evidencia

Tabla 1. Características estudios de eficacia						
Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Grupos de comparación	VARIABLES de resultado	Resultados
Magalhaes 2012 ⁷ Italia Pain Physician	Metaanálisis 1++	861 participantes ≥ 18 años con dolor de espalda secundario a hernia discal lumbar o enfermedad degenerativa de disco. 451 pacientes en el grupo experimental y 410 en el grupo control. Seguimiento: 6 meses.	Inclusión: Para el metaanálisis se incluyeron ECA que fueron evaluados según su calidad metodológica con un instrumento modificado basado en los criterios para revisiones de la Cochrane y adaptados de Koes et al.	Inyecciones de O ₂ -O ₃ aplicadas en el músculo paravertebral y a nivel del disco herniado de manera yuxtaraquílica (técnica guiada por fluoroscopia o tomografía) en comparación con un grupo activo (inyecciones de esteroides) o un grupo control (inyecciones simuladas).	Alivio del dolor a corto plazo (< 6 meses) y a largo plazo (> 6 meses): EVA, puntuación de Backill, ingesta de fármacos, criterios de MacNab y escala de Oswestry.	Alivio del dolor mayor en el grupo de tratamiento con ozono: OR 2,66 (IC 95%: 1,94-3,63; p-valor < 0,00001).

Tabla 1. Características estudios de eficacia (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Grupos de comparación	Variables de resultado	Resultados
Steppan J. 2010 ¹⁰ Italia, China y Austria J Vasc Interv Radiol	Metaanálisis 1-	7.859 pacientes de 13 a 94 años con todo tipo de hernias discales lumbares y que presentaban síntomas en consonancia con la evidencia de una hernia discal lumbar en una prueba de imagen (TAC o RM), con o sin enfermedad degenerativa de disco o vertebral. Seguimiento variable con un máximo de 28 meses.	Inclusión: No informada. Exclusión: Trabajos en los que no se administraran inyecciones intradiscuales de ozono o en los que se administraran inyecciones múltiples paravertebrales. Estudios que trataran discos cervicales. Estudios que no tenían traducción al inglés, aquellos en los que se sospechaba que contenían resultados publicados en varios artículos (solo se escogió el que recogía los resultados más recientes), los que empleaban escalas de resultados que no eran estándar, los que no proporcionaban datos suficientes o proporcionaban datos que no podían ser estimados con un método estadístico o trabajos fundamentados en discusiones sobre el tratamiento con O ₂ -O ₃ sin resultados de estudios clínicos.	Tratamiento con O ₂ -O ₃ a nivel intradiscal o extradiscal, guiado por fluoroscopia o TAC.	Dolor: EVA. Función: ODI y escala modificada de MacNab.	EVA: media de mejora preposttratamiento con O ₂ -O ₃ de 3,9 puntos. ODI: media de mejora preposttratamiento con O ₂ -O ₃ de 25,7 puntos. Escala modificada de MacNab: probabilidad de mejoría del 79,7%. Modelo de efectos aleatorios: media de mejoría para todos los brazos de tratamiento de 2,5 puntos para EVA, 21,0 puntos para ODI y un 78,2% de probabilidad de mejoría en la escala modificada de MacNab.

Tabla 1. Características estudios de eficacia (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad/ Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Grupos de comparación	Variables de resultado	Resultados
Melchionda D. 2012 ⁸ Italia J. Biol Regul Homeost Agents	Estudio experimental con grupo de comparación 1-	38 pacientes entre 24 y 75 años con monorradiculopatía de L5 o S1 secundaria a una hernia discal monolateral de L4-L5 o L5-S1. Duración media del dolor radicular en el momento del tratamiento: 1 mes. Dolor tan intenso como para causar una incapacidad total para trabajar. Seguimiento: 6 meses.	Inclusión: Dolor agudo radicular en la región L5-S1 de 1 mes de duración, parestesia o debilidad (< 4 escala MRC), alteración de los reflejos osteotendinosos con distribución radicular propia, valor positivo en el test de elevación de la pierna recta, examen neurofisiológico con signos radiculares (actividad espontánea, reducción de la activación máxima de músculos voluntarios, evidencia en la RM de hernia discal correspondiente al nivel de los síntomas y los signos neurológicos (la entidad de la hernia fue clasificada en 3 tipos: protrusión, extrusión y fragmentos libres, de acuerdo a la clasificación de Modic). Exclusión: Embarazo, alergia a los medicamentos propuestos, déficit cognitivos mayores, cirugía previa de columna, lesiones óseas, estenosis del canal espinal, debilidad intensa del mictoma que causa parálisis de la pierna, calcificación del disco.	Grupo A (n = 20): Inyección de O ₂ -O ₃ inyectada rápidamente (en aproximadamente 10 segundos), bajo condiciones estériles a una concentración de 40 µg/ml. La cantidad de gas inyectado fue de 20 ml, 10 ml por cada lado de la región paravertebral, a una distancia de 1,5 cm lateral al proceso espinoso de L4 (para radiculopatías de L5) o L5 (para radiculopatías de S1), usando una aguja de 22 G introducida perpendicularmente al cuerpo del axis. Sesiones: 3 veces a la semana hasta un total de 12 inyecciones. No se administró medicación previa ni anestesia. Grupo B (n = 18): terapia farmacológica compuesta por una inyección intramuscular de 100 mg de ketoprofeno diarias durante 15 días, seguida de 200 mg de ketoprofeno diarias durante otros 15 días. Todos los pacientes del grupo B se trataron con lansoprazol a una dosis de 30 mg/día durante 45 días.	Principales: Número de pacientes que mostraron una reducción del dolor (EVA < 4) y una reducción de la puntuación de ODI por debajo del 40% a las 2 semanas y a los 6 meses. Secundarias: Cambios en la RM y en el EMG a los 6 meses del tratamiento y tolerancia y viabilidad de la técnica.	1ª semana de tratamiento con inyecciones de O ₂ -O ₃ : reducción del dolor y el malestar (15% versus 5,5%; no significativo). 2ª semana de tratamiento: (50% versus 16,6%, p = 0,043). 3 meses y 6 meses de tratamiento (75% versus 38,9% y 80% versus 44,4%, respectivamente; p = 0,047 y 0,042). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las pruebas de imagen (RM) ni en las pruebas neurofisiológicas (EMG).

Tabla 1. Características estudios de eficacia (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Grupos de comparación	Variables de resultado	Resultados
Gautam S. 2011 ⁹ India Pain Pract	Estudio experimental con grupo de comparación 1+	91 pacientes de 16 a 60 años con dolor de espalda secundario a hernia discal lumbar. Seguimiento: 12 meses.	Inclusión: Dolor radicular agudo (puntuación EVA superior a 40 mm), resistente a medidas conservadoras, de al menos 3 meses de duración acompañado de una prueba de imagen (RM) evidente de hernia de disco contenida en consonancia con los síntomas del paciente. Exclusión: Infección, tumor o fractura espinal, espondilolistesis, síntomas en más de 2 niveles, déficit motor severo, alteración del esfínter anal, hernia extruida, o secuestro o estenosis del canal en la RM, historia de cirugía abierta de disco a niveles no confirmados e historia de enfermedad médica no controlada.	Grupo A (n = 45): Terapia intradiscal con O ₂ -O ₃ aplicada en el lado sintomático. La cánula de radiofrecuencia se colocó dentro del disco pero el técnico no aplicó el generador de radiofrecuencia. Grupo B (n = 46): Combinación de terapia intradiscal con O ₂ -O ₃ y termocoagulación con radiofrecuencia percutánea intradiscal aplicado en el lado contrario al sintomático. En el caso de presentar síntomas bilaterales, la inyección de O ₂ -O ₃ se aplicó en el lado derecho y la terapia combinada con radiofrecuencia en el lado izquierdo. Ambos procedimientos se llevaron a cabo guiados por fluoroscopia. Se colocó una aguja espinal para la inyección de O ₂ -O ₃ en un lado y una cánula de radiofrecuencia para la termocoagulación en el interior del disco.	Primarias: Dolor (EVA) y función (ODI). Secundarias: Porcentaje de alivio del dolor, reducción del consumo de analgésicos y satisfacción del paciente. Todas las variables de resultado fueron evaluadas antes del procedimiento y a las 2 semanas, al mes, a los 3 meses, a los 6 meses y al año de seguimiento (p = 0,018 para EVA y 0,046 para ODI). Tras un año de seguimiento el valor de la EVA para el grupo B fue de 26,4 (SD: 12,4) frente a 33,1 (SD: 12,9) para el grupo A (p = 0,018); y el valor de la ODI fue de 21,4 (SD: 6,6) frente a 25,5 (SD: 11,3), con un p-valor de 0,046. Variables de resultado secundarias (p-valor < 0,05): Al año, la reducción del consumo de analgésicos fue mayor en el grupo B (38 participantes frente a 27), así como el alivio del dolor en más del 50 % (39 frente a 28) y el número de pacientes satisfechos (39 frente a 30).	

Tabla 1. Características estudios de eficacia (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Grupos de comparación	Variables de resultado	Resultados
Cánovas L. 2009 ¹² España Rev. Soc. Esp. Dolor	Estudio experimental con grupo de comparación 1-	30 pacientes con clínica de dolor lumbar severo de más de 3 meses de duración, resistente a tratamiento conservador (medicación oral y fármacos epidurales), con un valor en la EVA > 6, con signos de afectación radicular, con o sin parestesia e hipoestesia, y con distribución correspondiente al dermatoma afectado. Seguimiento: 6 meses.	Inclusión: Evidencia en la RM de hernia discal contenida con o sin degeneración discal. Exclusión: Presencia de fragmento discal en la RM y la existencia de un déficit neurológico mayor relacionado con el trastorno discal que indicara la necesidad de una intervención quirúrgica.	Grupo A (n = 10): 5-15 ml de ozono intradiscal, en el disco herniado, a 27 µg/ml de concentración y radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal correspondiente. Grupo B (n = 10): 5-15 ml de ozono intradiscal, en el disco herniado, a 27 µg/ml de concentración. Grupo C (n = 10): Técnica de radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal al nivel comprometido de la hernia.	Eficacia analgésica a los 15 días, al mes y a los 3 y 6 meses de la técnica mediante EVA. Valoración radiológica con RM a los 3 meses de la técnica.	El 90% de los pacientes del Grupo A presentó mejoría significativa ($p < 0,05$) en todas las revisiones: EVA basal 7,9 (SD: 0,88), a los 15 días 3,5 (SD: 0,9), al mes 3,2 (SD: 0,8), a los 3 meses 1,9 (SD: 1,1) y a los 6 meses 1,6 (SD: 1,2). En el 80% de los pacientes del Grupo B la mejoría se produjo más tardíamente, a partir de las 6 semanas, y se mantuvo a los 6 meses: EVA basal 8 (SD: 1,2), a los 15 días 7,9 (SD: 1,2), al mes 7,5 (SD: 0,9), a los 3 meses 2,2 (SD: 0,9) y a los 6 meses 1,9 (SD: 1,1). En el 90% de los pacientes del Grupo C la mejoría se inició de forma precoz, pero su duración fue significativamente más corta que la de los otros 2 grupos, sin llegar a los 6 meses de duración: EVA basal 8,1 (SD: 0,9), a los 15 días 4 (SD: 1,3), al mes 3,2 (SD: 1,2), a los 3 meses 3 (SD: 0,8) y a los 6 meses 6,7 (SD: 2,1). La RM a los 6 meses mostró una reducción significativa del volumen herniado en los Grupos A y B (65 y 70%, respectivamente).

Tabla 1. Características estudios de eficacia (cont.)						
Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Grupos de comparación	VARIABLES de resultado	Resultados
Wu Z. 2008 ¹¹ China Eur J Radiol	Estudio experimental con grupo de comparación 1+	216 pacientes de entre 20 y 70 años con dolor de espalda y dolor en una o ambas piernas. Seguimiento: 12 meses.	Inclusión: Evidencia de enfermedad de disco en una prueba de imagen (RM o TAC) que mostrara hernia no contenida a un único nivel. Fracaso de las terapias no quirúrgicas en los 6 meses previos (incluido terapia física, AINES, tratamiento epidural con esteroides). Exclusión: Déficits neurológicos (inestables) y síndrome de cola de caballo, estenosis del canal vertebral, calcificación de la protrusión, dislocación de la vértebra, estenosis del acceso lateral), trastorno mental, malignidad, otras enfermedades crónicas.	Grupo A (n = 108): Inyección intradiscal de 10-15 ml de O ₂ -O ₃ a 35-45 µg/ml de concentración, guiada por fluoroscopia en combinación con la inyección de 1.200 u (4 ml) de colagenasa en el área de protrusión dentro del espacio epidural. Grupo B (n = 108): Disección tradicional.	Dolor de pierna, dolor lumbar y discapacidad manifestada por el paciente, valorados a través de los criterios modificados de MacNab a las 2 semanas, 3 y 12 meses.	La tasa de éxito a los 3 y 12 meses (resultado excelente o bueno en el MacNab modificado) fue algo mayor en el Grupo B (86,11 % versus 92,59 % a los 3 meses y 88,89 % versus 95,37 % a los 12 meses), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,123; p = 0,08, respectivamente). En las primeras 2 semanas en el Grupo B se produjo una mayor mejoría del dolor de espalda y de la discapacidad respecto al Grupo A, donde sí fue estadísticamente significativa (51,86 % versus 85,18 %; p = 0,0001).

Tabla 1. Características estudios de eficacia (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad/ Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Grupos de comparación	Variables de resultado	Resultados
Ansed- Alonso J. C. 2007 ¹⁹ España Patología del Aparato Locomotor	Estudio experimental con grupo de comparación 1-	103 pacientes forman parte del estudio con una edad media de 40 años (88 hombres y 15 mujeres). En función de la patología se clasifican a los participantes en 2 grupos: 44 pacientes con lumbalgia y 59 con ciática o lumbociática.	Grupo A: Pacientes con lumbalgia Inclusión: Lumbalgia de al menos 30 días de evolución con tratamiento conservador previo sin resultados, sin presencia de clínica radicular y con RM con ausencia de efecto masa sobre saco o raíces y con valoración Oswestry < 70. Exclusión: Pacientes que cumplían criterios de fibromialgia o presentaban una dudosa radiculopatía. Grupo B: Pacientes con ciática o lumbociática Inclusión: Clínica de compresión de una o varias raíces, sin déficit motor agudo, tratamiento conservador previo de al menos 45 días sin resultado y con hernia discal contenida (protruida) o extruida (subligamentaria) con efecto masa en la RM. Exclusión: Ciática de origen desconocido, infiltraciones epidurales previas, déficit motor agudo, estenosis de canal o recesos y hernias discales extruidas no subligamentarias, migrañas o calcificadas. Ambos grupos Exclusión: Edad > 60 años o < 20 años, signos	Grupo A: Pacientes con lumbalgia El grupo de intervención se trató con inyecciones de ozono paravertebral bajo control escópico (20 ml en cada punto a infiltrar a una concentración de 23 µg/ml). Además, la analgesia se efectuó con paracetamol 500 mg cada 8 horas. Al grupo control se le recomendó reposo relativo, tratamiento analgésico con paracetamol 500 mg cada 8 horas y no rehabilitación. Grupo B: Pacientes con ciática o lumbociática El grupo de intervención se trató con ozono intradiscal y paravertebral (en el caso de 3 sesiones, 2 fueron paravertebrales y una intradiscal; en el caso de 5 sesiones, 3 fueron paravertebrales y 2 intradiscales. A una concentración de 30 µg/ml en cantidad de 7 a 10 ml en cada nivel. También se administró paracetamol 500 mg cada 8 horas como analgesia entre sesiones. Al grupo control se le indicó	Escala de intensidad del dolor de 11 casillas (EID). Cuestionario Oswestry (OD). Distancia mano-suelo. Lassègue. Incorporación laboral tras el tratamiento. Resultados clínicos por tipo de hernia no especificados. Cabe mencionar que se recogen otras variables de resultado como la distancia mano-suelo, los grados de Lassègue o la situación laboral.	Grupo A: Pacientes con lumbalgia Diferencias significativas ($p \leq 0,001$) entre el valor inicial y final de la Escala de Intensidad del Dolor (EID) tanto en el grupo de control como en el grupo de intervención. Comparación intervención/control: no se encontraron diferencias. ODI: En el grupo control se observa un 20,9% de mejora entre el valor al inicio del estudio y al final ($p \geq 0,018$), tras 6 meses de seguimiento, y una mejora significativa del 17,9% en el grupo que recibió ozonoterapia ($p \leq 0,001$). Grupo B: Pacientes con ciática o lumbociática EID: diferencias significativas ($p \leq 0,001$) en la diferencia del valor de la EID inicial y final (a los 6 meses) en el grupo tratado con ozono y una mejoría del 40,4% ($p \leq 0,001$) en el ODI en este mismo grupo de pacientes. El grupo control no mejoró el dolor y empeoró la escala ODI (resultados no estadísticamente significativos).

Tabla 1. Características estudios de eficacia (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad/ Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Grupos de comparación	Variables de resultado	Resultados
			de inestabilidad lumbar, cociente intelectual insuficiente para entender el consentimiento informado y presencia de patología psicosocial. Además, se siguieron los criterios generales de contraindicaciones para el uso de ozono: hemofilia, déficit de G6PD, anemia hemolítica, embarazo, HTA inestable o no controlada, anticoagulados e hipertiroidismo.	reposo con control ambulatorio y paracetamol 500 mg cada 6 horas.		
Zambello A. 2006 ²⁶ Italia Riv Ital Ossigeno- Ozonoter	Estudio experimental con grupo de comparación 1-	352 pacientes con dolor lumbar con irradiación sobre el nervio ciático de menos de 180 días de duración y con fracaso en la respuesta al tratamiento médico con esteroides, AINES, tramadol y relajantes musculares. Seguimiento: 6 meses.	Inclusión: Presentación del informe de una prueba de imagen (TAC o RM) de no más de 6 meses de antigüedad. Exclusión: Pacientes con características clínicas o electromiográficas de dolor neurológico o denervación.	Grupo A (n = 171): Inyección epidural de esteroides diluidos en 20 ml de solución salina administrada en el espacio intervertebral del disco herniado o en el espacio inmediatamente superior. Se administró un máximo de 3 inyecciones en intervalos de una semana tras respuesta parcial o no respuesta al tratamiento. Grupo B (n = 180): Tratamiento con una mezcla gaseosa de O ₂ -O ₃ (5 ml de O ₂ -O ₃ a una concentración de 10-20 µg/ml inyectados bilateralmente en el músculo paravertebral a 2 cm de la apófisis espinosa del disco herniado y en los espacios inmediatamente superior e inferior).	Método MacNab modificado (resultado excelente, bueno, satisfactorio o pobre); valoración a corto plazo (3 semanas) y a largo plazo (6 meses).	Grupo A versus Grupo B: Porcentaje de pacientes con un resultado excelente con remisión del dolor a corto (45,0% versus 72,7%; p < 0,05) y a largo plazo (31,5% versus 70,0%; p < 0,05). Porcentaje de pacientes que manifestaron resultados satisfactorios/pobres a corto plazo (26,9% versus 11,6%; p < 0,05) como a largo plazo (22,2% versus 4,4%; p < 0,05). *Falta el cross-over.

Tabla 1. Características estudios de eficacia (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Grupos de comparación	Variables de resultado	Resultados
Arena M. 2008 ²⁷ Italia International Journal of Ozone Therapy	Estudio experimental con grupo de comparación 1-	Grupo A: 135 pacientes con enfermedad articular degenerativa de la columna lumbar e insuficiencia funcional de la unidad motora vertebral. Ambos sexos, 50-75 años, tratados anteriormente con fármacos (FANS o COX), con mejoría transitoria pero disminución posterior. Seguimiento: 12 meses.	Inclusión: No informado. Exclusión: Diabetes, osteoporosis secundaria y osteoporosis en estadios 2 y 3, con sufrimiento neurológico mostrado electromiográficamente.	Biorresonancia por magnetoterapia, electroestimulación nerviosa transcutánea, rehabilitación postural e infiltraciones percutáneas paravertebrales de O ₂ -O ₃ . Grupo A (135): Electroestimulación nerviosa transcutánea y rehabilitación postural. Grupo B (139): Igual al Grupo A + biorresonancia por magnetoterapia. Grupo C (137): Igual al Grupo A + infiltraciones percutáneas paravertebrales de O ₂ -O ₃ . Grupo D (139): Igual al Grupo B + infiltraciones percutáneas paravertebrales de O ₂ -O ₃ . Las infiltraciones percutáneas paravertebrales consistían en la inyección bilateral de 10 ml de O ₂ -O ₃ a una concentración de 20 µg/ml. 15 sesiones, 2 a la semana durante las primeras 8 semanas y 1 a la semana desde la 9ª sesión en adelante.	Dolor (EVA) y, en los casos en los que era aplicable, también se evaluó el índice de Barthel; no dolor o vago (0-3 EVA y 81-100 Barthel); moderado o leve (4-7 EVA y 41-80 Barthel); grave o considerable (8-10 EVA y 0-40 Barthel).	Comparación Grupo B frente a Grupo C. Porcentaje de pacientes con dolor considerable o grave al mes de tratamiento (34% versus 22,45, a los 6 meses (40% versus 24,49%) y a los 12 meses (40% versus 43,88%). Grupo C: El 71,5% de los pacientes presentó una mejoría sólida en los 6 primeros meses del tratamiento.

Tabla 2. Características estudios de seguridad					
Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Intervención	Seguridad
Steppan J. 2010 ¹⁰ Italia, China y Austria J Vasc Interv Radiol	Metaanálisis 1-	7.859 pacientes de 13 a 94 años con todo tipo de hernias discales lumbares y que presentaban síntomas en consonancia con la evidencia de una hernia discal lumbar en una prueba de imagen (TAC o RM), con o sin enfermedad degenerativa de disco o vertebral. Seguimiento variable con un máximo de 28 meses.	Inclusión: No informada. Exclusión: Trabajos en los que no se administraran inyecciones intradiscales de ozono o en los que se administraran inyecciones múltiples paravertebrales. Estudios que trataran discos cervicales. Estudios que no tenían traducción al inglés, aquellos en los que se sospechaba que contenían resultados publicados en varios artículos (sólo se escogía el que recogía los resultados más recientes), los que empleaban escalas de resultados que no eran estándar, los que no proporcionaban datos suficientes o proporcionaban datos que no podían ser estimados con un método estadístico o trabajos fundamentados en discusiones sobre el tratamiento con O ₂ -O ₃ sin resultados de estudios clínicos.	Tratamiento con O ₂ -O ₃ a nivel intradiscal o extradiscal, guiado por fluoroscopia o TAC.	Tasa de complicaciones: La probabilidad de complicaciones fue del 0,064 %.

Tabla 2. Características estudios de seguridad (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Intervención	Seguridad
Melchionda D. 2012 ¹⁸ Italia J Biol Regul Homeost Agents	Estudio experimental con grupo de comparación 1-	38 pacientes entre 24 y 75 años con monorradiculopatía de L5 o S1 secundaria a una hernia discal monolateral de L4-L5 o L5-S1. Duración media del dolor radicular en el momento del tratamiento: 1 mes. Dolor tan intenso como para causar una incapacidad total para trabajar. Seguimiento: 6 meses.	Inclusión: Dolor agudo radicular en la región L5-S1 de 1 mes de duración, parestesia o debilidad (< 4 escala MRC), alteración de los reflejos osteotendinosos con distribución radicular propia, valor positivo en el test de elevación de la pierna recta, examen neurofisiológico con signos radiculares (actividad espontánea, reducción de la activación máxima de músculos voluntarios), evidencia en la RM de hernia discal correspondiente al nivel de los síntomas y los signos neurológicos (la entidad de la hernia fue clasificada en 3 tipos: protrusión, extrusión y fragmentos libres, de acuerdo a la clasificación de Modic). Exclusión: Embarazo, alergia a los medicamentos propuestos, déficit cognitivos mayores, cirugía previa de columna, lesiones óseas, estenosis del canal espinal, debilidad intensa del miotoma que causa parálisis de la pierna, calcificación del disco.	Grupo A (n = 20): Inyección de O ₂ -O ₃ inyectada rápidamente (en aproximadamente 10 segundos), bajo condiciones estériles a una concentración de 40 µg/ml. La cantidad de gas inyectado fue de 20 ml, 10 ml por cada lado de la región paravertebral, a una distancia de 1,5 cm lateral al proceso espinoso de L4 (para radiculopatías de L5) o L5 (para radiculopatías de S1), usando una aguja de 22 G introducida perpendicularmente al cuerpo del axis. Sesiones: 3 veces a la semana hasta un total de 12 inyecciones. No se administró medicación previa ni anestesia. Grupo B (n = 18): Terapia farmacológica compuesta por una inyección intramuscular de 100 mg de ketoprofeno diario durante 15 días, seguida de 200 mg de ketoprofeno diario durante otros 15 días. Todos los pacientes del Grupo B se trataron con lansoprazol a una dosis de 30 mg/ día durante 45 días.	Complicaciones: Para todos los pacientes tratados con O ₂ -O ₃ (Grupo A) no se observaron reacciones adversas ni efectos secundarios, a excepción de 1 paciente que tuvo un desvanecimiento temprano tras la inyección del gas. En el Grupo B 2 pacientes presentaron síntomas gastrointestinales (y abandonaron el estudio) y otros 2 participantes presentaron HTA.

Tabla 2. Características estudios de seguridad (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Intervención	Seguridad
Gautam S 2011 ⁹ India Pain Pract	Estudio experimental con grupo de comparación 1 +	91 pacientes de 16 a 60 años con dolor de espalda secundario a hernia discal lumbar. Seguimiento: 12 meses.	Inclusión: Dolor radicular agudo (puntuación EVA superior a 40 mm), resistente a medidas conservadoras, de al menos 3 meses de duración acompañado de una prueba de imagen (RM) evidente de hernia de disco contenida en consonancia con los síntomas del paciente. Exclusión: Infección, tumor o fractura espinal, espondilolistesis, síntomas en más de 2 niveles, déficit motor severo, alteración del esfínter anal, hernia extruida, o secuestro o estenosis del canal en la RM, historia de cirugía abierta de disco a niveles no confirmados e historia de enfermedad médica no controlada.	Grupo A (n = 45): Terapia intradiscal con O ₂ -O ₃ aplicada en el lado sintomático. La cánula de radiofrecuencia se colocó dentro del disco pero el técnico no aplicó el generador de radiofrecuencia. Grupo B (n = 46): Combinación de terapia intradiscal con O ₂ -O ₃ y termocoagulación con radiofrecuencia percutánea intradiscal aplicado en el lado contrario al sintomático. En el caso de presentar síntomas bilaterales, la inyección de O ₂ -O ₃ se aplicó en el lado derecho y la terapia combinada con radiofrecuencia en el lado izquierdo. Ambos procedimientos se llevaron a cabo guiados por fluoroscopia. Se colocó una aguja espinal para la inyección de O ₂ -O ₃ en un lado y una cánula de radiofrecuencia para la termocoagulación en el interior del disco.	Complicaciones: No hubo complicaciones asociadas con el procedimiento durante el periodo de seguimiento.

Tabla 2. Características estudios de seguridad (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Intervención	Seguridad
Cánovas L. 2009 ¹² España Rev Soc Esp Dolor	Estudio experimental con grupo de comparación 1-	30 pacientes con clínica de dolor lumbar severo de más de 3 meses de duración, resistente a tratamiento conservador (medicación oral y fármacos epidurales), con un valor en la EVA > 6, con signos de afectación radicular, con o sin parestesia e hipoestesia, y con distribución correspondiente al dermatoma afectado. Seguimiento: 6 meses.	Inclusión: Evidencia en la RM de hernia discal contenida con o sin degeneración discal. Exclusión: Presencia de fragmento discal en la RM y la existencia de un déficit neurológico mayor relacionado con el trastorno discal que indicara la necesidad de una intervención quirúrgica.	Grupo A (n = 10): 5-15 ml de ozono intradiscal, en el disco herniado, a 27 µg/ml de concentración y radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal correspondiente. Grupo B (n = 10): 5-15 ml de ozono intradiscal, en el disco herniado, a 27 µg/ml de concentración. Grupo C (n = 10): Técnica de radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal al nivel comprometido de la hernia.	Complicaciones: No se observó ningún tipo de complicación asociada a las técnicas.
Wu Z. 2008 ¹¹ China Eur J Radiol	Estudio experimental con grupo de comparación 1+	216 pacientes de entre 20 y 70 años con dolor de espalda y dolor en una o ambas piernas. Seguimiento: 12 meses.	Inclusión: Evidencia de enfermedad de disco en una prueba de imagen (RM o TAC) que mostrara hernia no contenida a un único nivel. Fracaso de las terapias no quirúrgicas en los 6 meses previos (incluida terapia física, AINES, tratamiento epidural con esteroides). Exclusión: Déficits neurológicos (inestables) y síndrome de cola de caballo, estenosis del canal vertebral, calcificación de la protrusión, dislocación de la vértebra, estenosis del acceso lateral, trastorno mental, malignidad, otras enfermedades crónicas.	Grupo A (n = 108): Inyección intradiscal de 10-15 ml de O ₂ -O ₃ a 35-45 µg/ml de concentración, guiada por fluoroscopia en combinación con la inyección de 1.200 u (4 ml) de colagenasa en el área de protrusión dentro del espacio epidural. Grupo B (n = 108): Discectomía tradicional.	Complicaciones: No se produjeron complicaciones serias en ninguno de los 2 grupos.

Tabla 2. Características estudios de seguridad (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Intervención	Seguridad
Ansedo- Alonso J. C. 2007 ¹⁹ España Patología del Aparato Locomotor	Estudio experimental con grupo de comparación 1-	103 pacientes forman parte del estudio con una edad media de 40 años (88 hombres y 15 mujeres). En función de la patología se clasifican a los participantes en 2 grupos: 44 pacientes con lumbalgia y 59 con ciática o lumbociática. Seguimiento: 6 meses	<p>Grupo A: Pacientes con lumbalgia Inclusión: Lumbalgia de al menos 30 días de evolución con tratamiento conservador previo sin resultados, sin presencia de clínica radicular y con RM con ausencia de efecto masa sobre saco o raíces y con valoración Oswestry < 70. Exclusión: Pacientes que cumplieran criterios de fibromialgia o presentaban una dudosa radiculopatía.</p> <p>Grupo B: Pacientes con ciática o lumbociática Inclusión: Clínica de compresión de una o varias raíces, sin déficit motor agudo, tratamiento conservador previo de al menos 45 días sin resultado y con hernia discal contenida (protruida) o extruida (subligamentaria) con efecto masa en la RM. Exclusión: Ciática de origen desconocido, infiltraciones epidurales previas, déficit motor agudo, estenosis de canal o recesos y hernias discales extruidas no subligamentarias, migrañas o calcificadas.</p> <p>Ambos grupos Exclusión: Edad > 60 años o < 20 años, signos de inestabilidad lumbar, cociente intelectual insuficiente para entender el consentimiento informado y presencia de patología psicosocial. Además, se siguieron los criterios generales de contraindicaciones para el uso de ozono: hemofilia, déficit de G6PD, anemia hemolítica, embarazo, HTA inestable o no controlada, anticoagulados e hipertiroidismo.</p>	<p>Grupo A: Pacientes con lumbalgia El grupo de intervención se trató con inyecciones de ozono paravertebral bajo control escópico (20 ml en cada punto a infiltrar a una concentración de 23 µg/ml). Además, la analgesia se efectuó con paracetamol 500 mg cada 8 horas. Al grupo control se le recomendó reposo relativo, tratamiento analgésico con paracetamol 500 mg cada 8 horas y no rehabilitación.</p> <p>Grupo B: Pacientes con ciática o lumbociática El grupo de intervención se trató con ozono intradiscal y paravertebral (en el caso de 3 sesiones, 2 fueron paravertebrales y una intradiscal; en el caso de 5 sesiones, 3 fueron paravertebrales y 2 intradiscales). A una concentración de 30 µg/ml en cantidad de 7 a 10 ml en cada nivel. También se administró paracetamol 500 mg cada 8 horas como analgesia entre sesiones. Al grupo control se le indicó reposo con control ambulatorio y paracetamol 500 mg cada 6 horas.</p>	<p>Complicaciones/efectos secundarios: Infiltración paravertebral (752 infiltraciones en 75 pacientes); 5 cefaleas que desaparecieron a las 24-48 horas y 2 pacientes presentaron dolor persistente en el punto de entrada. Infiltración discal (72 infiltraciones): 7 cefaleas de 24-48 horas de duración, aunque 1 presentó cefalea persistente que duró 7 días y se resolvió con la toma de un vasodilatador. 2 pacientes presentaron reagudización de su ciatalgia.</p>

Tabla 2. Características estudios de seguridad (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Intervención	Seguridad
Alexandre A. 2012 ²⁰ Italia Ozone- Science & Engineering	Serie de casos 3	1.920 pacientes (26,5% hombres y 56,4% mujeres) con dolor lumbociático divididos en 3 grupos en función del diagnóstico definido mediante investigaciones neuroradiológicas y electromiográficas. Grupo A: Pacientes con enfermedad degenerativa del disco y artropatía (509; 26,5 %). Grupo B: Pacientes con síndrome de cirugía fallida de espalda (1.027; 53,489 %). Grupo C: Pacientes con hernia discal lumbar pura (384; 20 %).		Grupo A: Inyección paravertebral y fleboclisis (2 ciclos de 6 sesiones, 1 cada 3 días) + neurolysis endoscópica. Grupo B: Inyección paravertebral y fleboclisis (2 ciclos de 6 sesiones, una cada 3 días) + neurolysis endoscópica con procedimiento intradiscal (denominado peridurodiscollisis percutánea). Grupo C: Inyección paravertebral y fleboclisis (2 ciclos de 6 sesiones, 1 cada 3 días) + discollisis percutánea.	Complicaciones: En el Grupo B, 2 pacientes (0,194 %) no toleraron el tratamiento aplicado. Presentaron reacciones de intolerancia al ozono con repentinos cambios en la tensión arterial, hipertensión e hipotensión respectivamente, que fueron controlados y resueltos inmediatamente con el apropiado tratamiento de emergencia. Estas reacciones fueron estudiadas y son debidas muy probablemente a cambios enzimáticos en los mecanismos de hiperoxidación que podrían a su vez estar provocados por situaciones clínicas latentes como formas de favismo con ausencia de determinadas cadenas enzimáticas para la antihiperoxidación.

Tabla 2. Características estudios de seguridad (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Intervención	Seguridad
Masini M. 2011 ²¹ Brasil Acta Neurochir Suppl	Serie de casos 3	32 pacientes con dolor lumbar refractario a ≥ 6 semanas de tratamiento basado en fármacos antiinflamatorios y analgésicos, fisioterapia y esteroides epidurales y/o inyecciones en la unión facetaria. Todos los pacientes tenían un estudio de imagen con radiografías en posición anteroposterior y lateral/oblicua, RM y/o TAC (o ambos) de la columna lumbar. A los pacientes que además presentaban irradiación del dolor asociada, se les realizó una EMG de miembros inferiores.	Exclusión: Pacientes con dolor en la unión facetaria o en la articulación sacroiliaca como principales causantes de discapacidad.	Inyección de clonidina (0,5 µg/kg); marcaína 0,5 % 4 ml; depomedrol (esteroides) 2 ml (80 mg); fentanilo 0,5 ml (25 µg/ml). Finalmente, se inyectó ozono (mezcla O ₂ -O ₃), 20 ml a una concentración de 20 µg/ml a nivel epidural. Todo ello guiado por visualización endoscópica y fluoroscópica.	Complicaciones y efectos adversos: No hubo complicaciones importantes relacionadas con la intervención. Los fármacos usados en la inyección no produjeron efectos adversos. No se produjeron infecciones. No déficit motor ni alteración del esfínter (anal).

Tabla 2. Características estudios de seguridad (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Intervención	Seguridad
Lu W. 2010 ¹³ China World J Radiol	Serie de casos 3	58 pacientes con hemia discal lumbar. Seguimiento: 18 meses.		Inyección percutánea de ozono a través de la ruta posterolateral (5-10 ml de O ₂ -O ₃ a una concentración de 30-40 µg/ml) y a través del margen interno de la unión facetaria (5-6 ml de O ₂ -O ₃ a una concentración de 30-40 µg/ml) mediante angiografía de sustracción digital. Guiado por fluoroscopia.	Complicaciones: No se observaron complicaciones tales como infección del disco o daño vascular o nervioso.

Tabla 2. Características estudios de seguridad (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Intervención	Seguridad
Di Donato A. 2010 ²² Italia Clinical Regulatory Affairs	Serie de casos 3	350 pacientes con dolor de espalda atribuido al síndrome de cirugía fallida de espalda. espondilolistesis, estenosis o hernia. Estos pacientes recibieron terapias conservadoras durante al menos 6 meses pero el tratamiento fracasó y rechazaron la intervención quirúrgica. EVA ≥ 5 y ODI entre 0 y 60%. La edad media de los pacientes fue de 68 años. Seguimiento: 60 meses.	Exclusión: Síndrome de la cola de caballo (<i>cauda equina syndrome</i>), intervención quirúrgica en los 6 meses previos, abuso de opioides y dependencia de los mismos, depresión mayor no controlada o trastornos psiquiátricos, condiciones crónicas que pudieran interferir con la interpretación en la evaluación de resultados como artrosis grave de cadera o rodilla, neuropatía, mujer embarazada o en lactancia, historia de reacción adversa a anestésicos locales, incapacidad para entender el consentimiento informado o el protocolo, o incapacidad para colocarse en posición de decúbito prono durante el procedimiento.	Epidurolysis endoscópica con un endoscopio Myelotec y a través de la instilación intermitente epidural de solución salina (administración media de 110 ml) con hialuronidasa (150 IU). Además, se aplicó ozono (8 ml; 38 gamma/ml) y ciprofloxacino (50 mg) en la zona próxima a las áreas afectadas. El procedimiento se llevó a cabo bajo anestesia local con sedación mínima.	Efectos adversos: Modificaciones temporales en el dolor a nivel sacro de al menos 2 semanas de duración relacionadas con el ¿estrés? previo en el hiato del conducto sacro y el pequeño conducto sacro (14 %). Parestesia no dolorosa relacionada con los dermatomas de la raíz nerviosa sobre la que se intervino (6 %). Se resolvió a los 6 días tras la intervención de manera espontánea. Parestesia muy dolorosa (EVA 9-10) con alteración en la transmisión neurológica y áreas de hiperestesia e hipoestesia (0,85 %). Se trató de 2 casos que se resolvieron espontáneamente a las 4 y 8 horas tras la intervención, respectivamente, sin dejar secuelas.

Tabla 2. Características estudios de seguridad (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Intervención	Seguridad
Das G. 2009 ¹⁴ India Interv Neuroradiol	Serie de casos 3	53 pacientes (edad media: 46,04 años; 32 hombres y 21 mujeres) con hernia discal lumbar con fallo en la respuesta al tratamiento conservador durante 4 semanas y con rechazo o no viabilidad de la intervención quirúrgica. Seguimiento: 24 meses.	Inclusión: EVA \geq 6, dolor radicular (en relación con los resultados de una prueba de imagen) de más de 4 semanas y menos de 1 año de duración, discapacidad funcional. Exclusión: Signos alerta positivos, trastorno de la coagulación, infección local, deficiencia de G6PD, diabetes no controlada, hiperparatiroidismo, embarazo, rechazo del paciente.	Midazolam 0,05 mg/kg intravenoso para sedación consistente. Se inyectó una mezcla 3-7 ml de O ₂ -O ₃ a una concentración de 29-32 µg/ml a nivel del disco durante un periodo de 15-20 segundos.	Complicaciones (seguimiento a las 3 semanas y a los 3, 6, 12 y 24 meses). No se observaron complicaciones tales como hipotensión sistémica, bradicardia, shock vagal, irritación meníngea o déficit neurológico.
Torres L. M. 2009 ²³ España Rev Soc Esp Dolor	Serie de casos 3	100 pacientes con clínica de dolor lumbociático intenso con EVA > 6, de más de 3 meses de duración, que no respondieron al tratamiento con analgésicos y corticoides por vía sistémica durante un periodo mínimo de 1 mes, con signos de dolor radicular e irradiación al dermatoma afectado. Seguimiento: 24 meses.	Inclusión: Dolor radicular, hipoestesia en el territorio de la raíz afectada, signo de Lasegúe positivo, reflejos abolidos y con diagnóstico de hernia discal contenida en RM. Exclusión: Toma de analgésicos opioides, corticoides o anticonvulsivos, presencia de déficit neurológico mayor relacionado con el trastorno discal que indicara la necesidad de una intervención quirúrgica y presencia de hernia extruida o fragmento discal en la RM.	1ª sesión: Administración epidural de 10 ml de O ₃ a 30 µg/ml, 4 ml de tramcinolona y 5 ml de bupivacaína al 0,25 %, más administración paravertebral de 10 ml de O ₃ a 30 µg/ml, 4 mg de triamcinolona en el lado afectado. 2ª sesión: Entre 7 y 10 días de la 1ª, mismo tratamiento. 3ª sesión: Administración intradiscal de 10-20 ml de O ₃ a 50 µg/ml más antibioterapia profiláctica.	Complicaciones: Las complicaciones asociadas a las técnicas fueron: 1 caso de discitis que se resolvió con reposo y antibioterapia, 11 casos de cefalea pospunción (todos en pacientes con discólisis de L5-S1) y 4 con dolor lumbar que requirió tratamiento analgésico.

Tabla 2. Características estudios de seguridad (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Intervención	Seguridad
Castro M. 2009 ¹⁵ España Rev Soc Esp Dolor	Serie de casos 3	41 pacientes con diagnóstico de hernia discal lumbar sintomático realizado por RM. Seguimiento: 6 meses.	Inclusión: Criterios clínicos a Dolor lumbar con signos de afectación radicular en el dermatoma correspondiente, resistente a tratamiento conservador de al menos 3 meses de duración. Criterios radiológicos a Hernia discal contenida, que se corresponde con la sintomatología del paciente, con o sin degeneración discal. Exclusión: Hernia discal con fragmento libre y déficit neurológico mayor asociado.	Discólisis percutánea con ozono realizada en quirófano bajo control radioscópico con medidas de asepsia habituales, anestesia local y sedación. Se administró ozono intradiscal (5-7 ml), epidural (5-7 ml) y perirradicular (5-7 ml) a una concentración de 27 µg. Además, se administró quimioprofilaxis con 1.500 mg de cefuroxima.	Efectos adversos: 5 pacientes (12,2 %) presentaron efectos adversos que consistieron en 4 cefaleas transitorias leves y 1 neuroencefalo bastante incapacitante que obligó al paciente a guardar reposo en cama durante 1 semana hasta su reabsorción espontánea completa.

Tabla 2. Características estudios de seguridad (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Intervención	Seguridad
Muto M. 2008 ⁶ Italia Radiol Med	Serie de casos 3	2.900 pacientes (1.753 hombres y 1.147 mujeres entre 19 y 86 años) con hernia de disco leve (2.650), hernia calcificada (250), múltiples hernias (350) y síndrome fracaso de la cirugía lumbar (200). Seguimiento: 12 meses.	Inclusión: Criterios clínicos: Dolor lumbar y/o ciática refractarios a tratamiento médico, fisioterapia y otros tratamientos (manipulaciones, acupuntura, etc.) de al menos 2-3 meses de duración. Criterios neurológicos: Parestesia con distribución del dermatoma congruente, leve debilidad muscular con distribución del miotoma congruente, signos de irritación de la raíz ganglionar. Criterios psicológicos: Determinación firme del paciente de recuperarse, con un compromiso de cooperar y realizar la posterior fisioterapia con rehabilitación postural y motora. Criterios neurorradiológicos: TAC o RM con evidencia de hernias de disco de pequeño o medio tamaño consistentes con los síntomas, con o sin enfermedad degenerativa de la unidad disco-vertebral. Exclusión: Hernia extruida o fragmento discal libre, déficit motor grave de la extremidad y/o trastornos del esfínter, ciática hiperálgica e incapacidad neurológica progresiva del miembro afectado.	Inyecciones de mezcla de O ₂ -O ₃ en el disco (3-4 ml) y en los espacios epidural e intratecal (10 ml) a una concentración de 30-40 µm/ml. Todos los procedimientos fueron llevados a cabo guiados por TAC.	Complicaciones: No se detectaron complicaciones neurológicas ni infecciosas durante el seguimiento a corto (6 meses) y a largo plazo (12 meses).

Tabla 2. Características estudios de seguridad (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Intervención	Seguridad
Bonetti M. 2008 ²⁴ Italia International Journal of Ozone Therapy	Serie de casos 3	58 pacientes de 49-82 años (media de 68,7), 42 hombres y 16 mujeres, con síndrome de la unión facetaria. Seguimiento: 6 meses.		Infiltración de 3-4 ml de O ₂ -O ₃ a una concentración de 25 µg/ml en la unión facetaria; guiada por TAC.	Efectos secundarios: El tratamiento no presentó efectos secundarios.
Baeza-Noci J. 2007 ²⁵ España International Journal of Ozone Therapy	Serie de casos 3	72 pacientes con estenosis leve o moderada del canal lumbar. Seguimiento: 12 meses o 2 o 3 años?	Inclusión: Edad > 50 años, claudicación neurológica intermitente +/- dolor lumbar, con tratamiento conservador durante > 3 meses. Exclusión: Cirugía previa, claudicación vascular, neuropatía periférica (diabetes), indicaciones de cirugía urgente (déficit motor progresivo), síndrome cola de caballo), contraindicación para ozonoterapia.	Inyecciones de 10 cc - 20 µg/ml de ozono en 10 sesiones bisanales + 5 sesiones semanales. Se realizaban dos inyecciones perforaminales (derecha e izquierda) por cada nivel afectado.	Complicaciones: No se observaron complicaciones mayores. Solo hubo una pérdida en el seguimiento por causas fallecimiento por causas naturales. Pérdidas: 13 pacientes en el primer año sin clarificar el motivo.

Tabla 2. Características estudios de seguridad (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Intervención	Seguridad
Pellicanò G. 2007 ¹⁷ Italia International Journal of Ozone Therapy	Serie de casos 3	12.000 pacientes con hernia discal lumbar de 2 años de evolución y que no fueran candidatos a tratamiento quirúrgico por razones clínicas o anatómicas. Seguimiento: 6 meses.	Inclusión: Dolor lumbar resistente a tratamiento conservador (fármacos, fisioterapia y otros) de al menos 3 meses de evolución, y dolor lumbar con signos positivos de afectación de la raíz nerviosa, con o sin parestesia o hipoestesia, con distribución al dermatoma correspondiente. Criterios neurorradiológicos: Evidencia en TAC/RM de hernia de disco contenida, en consonancia con los síntomas clínicos del paciente, con o sin degeneración del disco, y pacientes operados mediante microdiscectomía con hernia recurrente. Exclusión: Evidencia neurorradiológica de prolapso discal o fragmentos libres del disco herniado, y déficit mayor neurológico correlacionado con la enfermedad del disco.	Inyección intradiscal de 3 ml de O ₂ -O ₃ a una concentración de 25 µg/ml, muy cerca del foramen neural. A continuación se extrajo la aguja unos pocos milímetros y se inyectaron otros 5 ml de O ₂ -O ₃ en la región de la unión facetaria. Técnica guiada por TAC.	Seguimiento a las 2 semanas, 2 meses y 6 meses tras el tratamiento para valorar algunas complicaciones o efectos adversos: No se produjeron complicaciones neurológicas ni infecciosas, tempranas ni tardías. Solo se han observado unos pocos casos de crisis vagas resueltas sin tratamiento médico, manteniendo al paciente en posición de Trendelenburg.
Calunga J. L. 2012 ²⁸ Cuba Ozone- Science & Engineering	Serie de casos 3	42 pacientes (45-65 años) de ambos sexos y de diferentes orígenes étnicos con diagnóstico clínico y radiológico de artrosis de rodilla. Seguimiento: 12 meses.	Exclusión: HTA grave, condiciones sépticas, complicaciones diabéticas, enfermedades cardiovasculares, hepáticas o hematológicas, hipersensibilidad a la medicación que iba a ser administrada, incapacidad para cooperar con los requerimientos del estudio o historia reciente de abuso de alcohol o drogas. También se excluyeron los pacientes que hubieran tomado en los últimos 3 meses suplementos vitamínicos antioxidantes o fármacos antiinflamatorios.	Ozono administrado por vía rectal (20 sesiones diarias de lunes a viernes), con escalado de dosis (a concentraciones entre 25 y 40 mg/l y volúmenes de 100 a 200 ml; y ozono administrado intraarticularmente (15 sesiones, 2 a la semana) a una concentración de 20 mg/l y volúmenes entre 5 y 10 ml.	Efectos secundarios: No se observaron efectos secundarios.

Tabla 2. Características estudios de seguridad (cont.)

Estudio: Primer autor, año, país y revista	Diseño Calidad / Nivel evidencia	Características de los pacientes, tamaño muestral y seguimiento	Criterios de selección de los participantes	Intervención	Seguridad
Milanés J. R. 2009 ³⁹ Cuba Dolor, Clínica y Terapia	Serie de casos 3	321 pacientes mayores de 50 años, de ambos sexos y con diagnóstico de artrosis de rodilla. Seguimiento: 3 meses.	Inclusión: Pacientes activos laboralmente o no con diagnóstico de artrosis de rodilla, con independencia del tiempo de evolución de la sintomatología y tratamiento realizado anteriormente, y deformidad angular de la rodilla en varus o valgus no mayor de 140. Exclusión: Pacientes con otras enfermedades en fase aguda o subaguda, tumoraciones malignas o fases terminales de enfermedades, padecimientos de los órganos hematopoyéticos o de la sangre, afecciones hemorragiáparas, tuberculosis de cualquier localización, HTA descompensada, enfermedades cardiovasculares descompensadas, insuficiencia renal o hepática, osteomielitis, varices muy voluminosas, diabetes mellitus descompensada y edades muy avanzadas (> 90 años).	Inyección de una masa de 10 ml de ozono a una concentración de 24 µg/ml en el borde infrarrotuliano externo. Se aplicó como máximo entre 5 y 7 sesiones a razón de 2 por semana.	Reacciones indeseables: Se produjo dolor tras la aplicación en el 9,03 % de los pacientes y no hubo ningún caso de sepsis local.
Al-Jaziri A. A. 2008 ³⁰ Dubai, Emiratos Árabes Unidos Saudi Med J	Serie de casos 3	220 pacientes (122 mujeres de 47,05 años de edad media de 98 hombres de 52,8 años de media) con artrosis de las extremidades o de la columna vertebral documentada radiográficamente. Seguimiento medio: 8,48 meses.	Exclusión: Hipertiroidismo, trombocitopenia, infarto de miocardio reciente, propensión al sangrado, sensibilidad a la ozonoterapia y embarazo.	Inyecciones intraarticulares y en los músculos paravertebrales a una concentración de 20 µg/ml con una periodicidad de 2 veces a la semana y una intervención mínima de 12 sesiones. Seguimiento medio de 8,48 meses.	Complicaciones: No se detectó ningún caso de complicación infecciosa, hipersensibilidad u otros efectos adversos clínicamente detectables en más de 2.800 inyecciones de O ₂ -O ₃ llevadas a cabo durante el estudio.

Bibliografía

1. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. Arch Med Res. 2006;37(4):425-35.
2. Scwhartz A, Martínez-Sánchez G. La ozonoterapia y su fundamentación científica. Revista Española de Ozonoterapia. 2012;2(1):163-98.
3. Declaración de Madrid sobre la ozonoterapia. Madrid: International Scientific Committee of Ozonotherapy (ISCO3); 2013.
4. Vidal S, Hermosilla T. Efectividad clínica de las intervenciones con ozono. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Consejería de Salud-Junta de Andalucía; 2008.
5. Paz-Valiñas L. Ozonoterapia en el tratamiento de la hernia discal y otras patologías dolorosas de la zona lumbar. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2006. Serie de avaliación de Tecnoloxías. Consultas Técnicas; 2006/01.
6. Paz-Valiñas L. Oxígeno-ozonoterapia en el tratamiento de la hernia discal. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2004. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Consultas técnicas; 2004/03.
7. Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pain Physician. 2012;15(2):E115-E129.
8. Melchionda D, Milillo P, Manente G, Stoppino L, Macarini L. Treatment of radiculopathies: a study of efficacy and tollerability of paravertebral oxygen-ozone injections compared with pharmacological anti-inflammatory treatment. J Biol Regul Homeost Agents. 2012;26(3):467-74.
9. Gautam S, Rastogi V, Jain A, Singh AP. Comparative evaluation of oxygen-ozone therapy and combined use of oxygen-ozone therapy with percutaneous intradiscal radiofrequency thermocoagulation for the treatment of lumbar disc herniation. Pain Pract. 2011;11(2):160-6.
10. 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. 2010;21(4):534-48.
11. Wu Z, Wei LX, Li J, Wang Y, Ni D, Yang P, et al. Percutaneous treatment of non-contained lumbar disc herniation by injection of oxygen-ozone combined with collagenase. Eur J Radiol. 2009;72(3):499-504.
12. Cánovas L, Castro M, Martínez-Salgado J, Vila S, Centeno J, Rocha F. Sciatica: Intradiscal ozone administration associated with pulsed radio-

frequency of the dorsal root ganglia compared with the isolated use of each of these two techniques. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2009;16(3):141-6.

13. Lu W, Li YH, He XF. Treatment of large lumbar disc herniation with percutaneous ozone injection via the posterior-lateral route and inner margin of the facet joint. *World J Radiol*. 2010;2(3):109-12.
14. Das G, Ray S, Ishwarari S, Roy M, Ghosh P. Ozone nucleolysis for management of pain and disability in prolapsed lumbar intervertebral disc. A prospective cohort study. *Interv Neuroradiol*. 2009;15(3):330-4.
15. Castro M, Cánovas L, Martínez J, Pastor A, Segado I, Rocha F. Percutaneous ozone discolysis: our experience. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2009;16(7):405-9.
16. Muto M, Ambrosanio G, Guarnieri G, Capobianco E, Piccolo G, Annunziata G, et al. Low back pain and sciatica: treatment with intradiscal-intraforaminal O₂-O₃ injection. Our experience. *Radiol Med*. 2008;113(5):695-706.
17. Pellicana G, Martinelli F, Tavanti V, Bonetti M, Leonardi M, Muto M. The Italian oxygen-ozone therapy federation (FIO) study on oxygen-ozone treatment of herniated disc. *International Journal of Ozone Therapy*. 2007;6(1):7-15.
18. Fernandez J, Ramos Parra T, Castillo P, Menendez S, Carballo A, Cespedes J. Combined ozone therapy in the treatment of the patient with lumbar herniated disc: Preliminary study. *Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas*. 2007;26(1).
19. Ansele Alonso JC. Prospective and randomized study in patients with low back pain or sciatic pain with ozonotherapy treatment. *Patologia del Aparato Locomotor*. 2007;5(1):46.
20. Alexandre A, Coro L, Paradiso R, Dall'aglio R, Alexandre AM, Franchini F. Symptomatic Spinal Degenerative Pathologies: Clinical Results with the Application of Conservative Biochemical Treatments. *Ozone-Science & Engineering*. 2012;34(6):459-68.
21. Masini M, Calaca A. Minimally invasive treatment for refractory low back pain, targeted by epidural endoscopy with O₂/O₃ and steroid therapy. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;108:33-7.
22. Peng Y, Ewi MQ, Wu J, Zhou JS, Yang Y, Zhao HL. Ozone therapy for the complex prolapse of lumbar intervertebral disc: A clinical observation. *Journal of Interventional Radiology*. 2010;19(1):62-5.
23. Torres LM, Terrejo JJ, Vidal M, Aragon F, Martinez J. Discólisis con ozono intradiscal en el tratamiento de la ciática por hernia discal. Seguimiento de 100 pacientes en 24 meses. *Rev de la Sociedad Esp del Dolor*. 2009;16(3):147-52.
24. Bonetti M, Fontana A, Martinelli F, Pellicana G. Ozone injection thera-

- py for lumbar facet joint syndrome. A prospective study. *International Journal of Ozone Therapy*. 2008;7(1):16-20.
25. Baeza-Noci J. Spinal ozone therapy in lumbar spinal stenosis. *International Journal of Ozone Therapy*. 2007;6(1):17-24.
 26. Zambello A, Fara B, Tabaracci G, Bianchi M. Epidural steroid injection vs paravertebral O₂O₃ infiltration for symptomatic herniated disc refractory to conventional treatment: A prospective randomized study. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2006;5(2):123-7.
 27. Arena M, Savoca G, Ledniczky G. Percutaneous paravertebral infiltration of O₂-O₃, bioresonance magnetotherapy, transcutaneous electrical nerve stimulation and psychosomatic postural rehabilitation in the treatment of degenerative joint disease of the lumbar spine with functional insufficiency of the vertebral motor unit. *International Journal of Ozone Therapy*. 2008;7(1):29-36.
 28. Luis Calunga J, Menendez S, Leon R, Chang S, Guanche D, Balbin A. Application of Ozone Therapy in Patients with Knee Osteoarthritis. *Ozone-Science & Engineering*. 2012;34(6):469-75.
 29. Milanos JR, Rivera WA, Ayala ET, Rosales FH. The ozonotherapy/ results of the treatment in patients with symptomatic degenerative arthrosis of the knee. *Dolor, Clinica y Terapia*. 2009;6(4):18-24.
 30. Al-Jaziri AA, Mahmoodi SM. Painkilling effect of ozone-oxygen injection on spine and joint osteoarthritis. *Saudi Med J*. 2008;29(4):553-7.
 31. Trofimov A, Nguyen PL, Efstathiou JA, Wang Y, Lu HM, Engelsman M, et al. Interfractional variations in the setup of pelvic bony anatomy and soft tissue, and their implications on the delivery of proton therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(3):928-37.
 32. Santoni R, Liebsch N, Finkelstein DM, Hug E, Hanssens P, Goitein M, et al. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(1):59-68.
 33. Alberto PO. Ozone the one and only drug. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;108:143-6.
 34. Baabor MG, Vazquez PF, Sanchez JA. Automated nucleotomy and nucleolysis with ozone. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;108:97-101.
 35. Bonetti M, Fontana A, Martinelli F, Andreula C. Oxygen-ozone therapy for degenerative spine disease in the elderly: a prospective study. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;108:137-42.

