

Ozonoterapia en el tratamiento de la hernia discal y otras patologías dolorosas de la zona lumbar

Ozonoterapia en el tratamiento de la hernia discal y otras patologías dolorosas de la zona lumbar

CT2006/01

Santiago de Compostela, marzo de 2006

Dirección de avalia-t

Teresa Cerdá Mota

Autora

Lucinda Paz Valiñas

Documentación

Teresa Mejuto Martí

Consulta técnica: informe de evaluación en el que la revisión sistemática se limita a una búsqueda nuclear o central de la evidencia científica, permitiendo orientar la toma de decisiones de una forma razonablemente precisa, sin profundizar en el impacto económico ni organizativo.

Para citar este informe:

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. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; Serie de avaliación de Tecnoloxías. Consultas Técnicas; 2006/01.

El presente informe es propiedad de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, quedando prohibida su reproducción, almacenamiento o transmisión, sin el permiso de esta Agencia.

**Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t
Dirección Xeral de Aseguramento e Planificación Sanitaria
Consellería de Sanidade**

C/ San Lázaro s/n

15781- Santiago de Compostela

Teléfono: 981 541831 Fax: 981 542854

Dirección electrónica: <http://avalia-t.sergas.es/>

Correo electrónico: avalia-t@sergas.es

LISTA DE ABREVIATURAS	3
RESUMEN	5
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. LUMBALGIA	7
1.1.1. Dolor lumbar no radicular	7
1.1.2. Dolor lumbar radicular	8
1.2. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA	10
2. OBJETIVOS	13
3. MÉTODOS	15
3.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	15
3.2. CRITERIO DE SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS	15
3.3. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS	16
4. RESULTADOS	17
4.1. RESULTADO DE LA BÚSQUEDA	17
4.2. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	17
4.2.1. Guías de Práctica Clínica	18
4.2.2. Revisiones sistemáticas	18
4.2.3. Estudios primarios	19
4.3. SEGURIDAD DE LA TÉCNICA	21
5. DISCUSIÓN	29
5.1. ASPECTOS METODOLÓGICOS	29
5.1.1. Diseño de los estudios	29
5.1.2. Prueba diagnóstica de la hernia y selección de pacientes	30
5.1.3. Medidas de resultados	30
5.2. EFICACIA/EFFECTIVIDAD	31
5.2.1. Tecnología a evaluar	31
5.2.2. Resultados de los estudios incluidos	31
5.3. SEGURIDAD DE LA TÉCNICA	33
5.4. ASPECTOS LEGALES	34
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	35
7. BIBLIOGRAFÍA	37
ANEXOS	41
ANEXO 1. PROTOCOLO Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA	41
ANEXO 2. CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA	44
ANEXO 3. IDONEIDAD DE LAS RECOMENDACIONES	45

LISTA DE ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebro-vascular

AGREE: *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*

DARE: *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*

HTA: *Health Technology Assessment*

INAHTA: *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*

OPRS: *Overall Patient Satisfaction Rating*

RM: resonancia magnética

RMDQ: *Roland-Morris Disability Questionnaire*

TC: tomografía computarizada

VAS: escala analógica visual

RESUMEN

Introducción

La lumbalgia se define como un dolor en la región inferior de la espalda que puede irradiar por la parte posterior del muslo. El dolor tiene características mecánicas empeorando con la actividad, es máximo a última hora del día, y mejora con el reposo. Prácticamente entre un 65 y un 90% de la población general sufrirá un episodio de lumbalgia en algún momento de su vida, ya que es una patología con una elevada prevalencia, sobretodo, en las edades que se corresponden con la vida laboral del individuo.

Según su presentación clínica, la lumbalgia se clasifica en dolor lumbar no radicular y radicular (lumbociatalgia). El tratamiento conservador de la lumbalgia y de la hernia discal se basa en la administración de diferentes fármacos, aunque en los últimos años se ofertan nuevas terapias como la ozonoterapia, que consiste en la administración de una mezcla gaseosa de oxígeno y ozono inyectado en la región paravertebral y/o intradiscal.

Objetivos

Evaluar la eficacia/efectividad y seguridad de la ozonoterapia en la hernia discal y otras patologías dolorosas que afectan a la zona lumbar.

Métodos

Se ha actualizado la consulta técnica realizada en el 2004 sobre hernias discales, ampliando el objetivo para localizar aquellos estudios recientes que abordaran la eficacia/efectividad y seguridad de esta técnica en otros procesos dolorosos de la región lumbar. Para esto se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica en diferentes bases de datos bibliográficas: **MEDLINE** y **PREMEDLINE**, **EMBASE**, **HTA**, **INAHTA**, **DARE**, etc.

Resultados

La metodología es poco rigurosa en la mayor parte de los estudios localizados presentando un nivel bajo de evidencia científica. En este tipo de estudios, los resultados, pese a ser óptimos en un porcentaje bastante elevado, llegando en algunos casos a superar el 80% de éxito, presentan numerosos sesgos, con lo que la validez de estos resultados carece de una base sólida. Los estudios de mayor calidad metodológica recuperados fueron un ensayo clínico aleatorizado y controlado, una revisión sistemática y una guía de práctica clínica pero presentan también, diferentes sesgos.

Conclusiones y recomendaciones

La aplicación de la ozonoterapia es igual de efectiva que la administración de esteroides, con lo que sería necesario que se realizara un ensayo a largo plazo en el que se evaluaran, además de la efectividad de ambas técnicas, las complicaciones de ambos tratamientos. También se hace necesaria la realización de estudios de análisis económicos que evalúen el coste-efectividad/utilidad de la técnica frente a los tratamientos convencionales.

En base a la calidad metodológica y al nivel de la evidencia científica de los estudios existentes se puede decir que no existen argumentos lo suficientemente sólidos para recomendar la implementación de la técnica de ozonoterapia en el tratamiento de la hernia discal y otras patologías dolorosas de la región lumbar.

Por todo ello se considera que, en la actualidad, no existe la suficiente evidencia científica que permita recomendar un uso generalizado de esta técnica. En el caso de su introducción en el sistema sanitario, debería realizarse dentro de un marco experimental, con previo establecimiento de criterios estrictos de selección, tanto de centros como de pacientes, realizando una estandarización de la técnica, con un estricto seguimiento, registro y evaluación de los resultados alcanzados.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Lumbalgia

El dolor de la región lumbar es una patología que afecta a la población general con una prevalencia elevada, sobretodo, en las edades que se corresponden con la vida laboral del individuo. La lumbalgia se define habitualmente como un dolor en la región inferior de la espalda que puede irradiar por la parte posterior del muslo. El dolor tiene características mecánicas: empeora con la actividad, es máximo a última hora del día, y mejora con el reposo. Prácticamente entre un 65 y un 90% de la población sufrirá un episodio de lumbalgia en algún momento de su vida (1).

La más simple de las clasificaciones se basa en el tiempo de evolución de la lumbalgia:

- ✓ Aguda: inferior a 14 días.
- ✓ Subaguda: más de 14 días y menos de tres meses.
- ✓ Crónica: más de tres meses.

La lumbalgia aguda tiene buen pronóstico y generalmente se manifiesta como una entidad autolimitada, recuperándose el 90% de los pacientes en el plazo de unas seis semanas.

Según su presentación clínica, la lumbalgia se puede clasificar en:

1. Dolor lumbar no radicular: es regional, sin irradiación definida y sin evidencia de compromiso en el estado general del paciente.
2. Dolor lumbar radicular (lumbociatalgia): se acompaña de síntomas en el miembro inferior que sugieren un compromiso radicular.

1.1.1. Dolor lumbar no radicular

La lumbalgia no radicular, es la presentación más frecuente de dolor lumbar. La molestia es regional, no se irradia y se modifica con el movimiento o con cambios de posición. Es frecuente observar en muchos pacientes una falta de acondicionamiento físico, como debilidad de los músculos abdominales, acortamiento de los músculos isquiotibiales y trastorno postural. Otros pacientes experimentan una crisis dolorosa por sobreutilización: son personas normales que luego de una práctica exagerada en el deporte o en el trabajo y sin un acondicionamiento previo o entrenamiento, desarrollan dolor en la parte baja de la espalda. Los hallazgos radiológicos usualmente son negativos y la presencia de signos de espondilosis, en pacientes de edad avanzada, no necesariamente

explican el dolor. Para los pacientes con dolor lumbar, los factores sobreañegados como la obesidad y el tabaquismo, empeoran el pronóstico.

Así, la definición de la lumbalgia inespecífica, sería aquel dolor localizado en la zona de referencia y no causado por fracturas, traumatismos directos o enfermedades sistémicas, en el que no existe una compresión radicular demostrada y subsidiaria de tratamiento quirúrgico (como ocurre en una minoría de casos de hernia discal sintomática o estenosis espinal sintomática). La lumbalgia inespecífica no se debe a ninguna enfermedad grave subyacente (aunque el dolor pueda ser intenso), ni a ninguna lesión orgánica grave o irremediable. Habitualmente el dolor emana de los músculos, discos, articulaciones o ligamentos, y la mayoría de los casos se resuelven por sí mismos en menos de 2-6 semanas (2).

1.1.2. Dolor lumbar radicular

La lumbalgia con irradiación orienta al diagnóstico de patología radicular, representado únicamente el 1,5% de todas las lumbalgias. El 98% de los casos se presentan en los segmentos L4-L5 y L5-S1, que son los que están sometidos a mayor presión y movilidad

El dolor se irradia por debajo de la rodilla a lo largo del trayecto del nervio ciático por afectación de una raíz nerviosa. Por ello, aparecen tres tipos de síntomas:

- ✓ Sintomatología motora: debilidad en los músculos inervados por la raíz afectada.
- ✓ Sintomatología sensitiva: parestesias, hipoestesia o dolor en el dermatomo correspondiente a la raíz afectada.
- ✓ Afectación de los reflejos osteo-tendinosos: correspondientes a la raíz afectada.

Asimismo, si la afectación radicular es de larga duración, se podrán observar signos de atrofia muscular, junto con hipotonía muscular a la palpación (difícil de apreciar) y fasciculaciones musculares de denervación a la percusión del músculo afectado.

El dolor lumbar radicular, puede deberse a distintas patologías:

- ✓ **Enfermedad discal:**

Es producida, principalmente, por esfuerzos mecánicos repetitivos que sufre la columna vertebral a lo largo del tiempo y que pueden derivar en la degeneración de los discos intervertebrales, lo que puede producir una ruptura del anillo fibroso, y que conllevaría a la migración del núcleo pulposo. Esto puede, finalmente, originar una hernia discal que ocasiona una clínica de dolor al comprimir las raíces nerviosas (3).

Se distinguen tres tipos de presentación:

- ✓ protrusión discal: el anillo del disco intervertebral está intacto, pero se observa engrosado o abultado.
- ✓ extrusión discal: el núcleo pulposo ha penetrado el anillo fibroso y puede alojarse debajo del ligamento longitudinal posterior o aún romperlo.
- ✓ disco secuestrado: el material nuclear ha roto su contención en el anillo y ligamento y los fragmentos libres entran en contacto con la raíz nerviosa. El material secuestrado ocasionalmente migra a otros niveles, superior o inferior del disco inicialmente comprometido.

El diagnóstico de la hernia discal es fácil cuando se encuentran todos los síntomas y signos que indican una lesión del disco acompañada de radiculopatía. Cuando sólo hay un síntoma (especialmente dolor) el diagnóstico es difícil de especificar. La resonancia magnética (RM) de la columna proporciona imágenes detalladas de los tejidos intrarraquídeos u de las partes blandas vecinas, siendo más probable que permitan establecer un diagnóstico específico para el tratamiento quirúrgico que las radiografías simples. En ocasiones, las lesiones óseas de las fositas laterales o de los agujeros intervertebrales pueden verse con gran claridad con la técnica de la tomografía computarizada (TC).

✓ **Espondilolistesis:**

Es un desplazamiento de una vértebra lumbar sobre su vecina inferior. Muchas veces se encuentra asociada con una espondilolisis en el pedículo de la vértebra que se desliza.

✓ **Otras patologías:**

Como los tumores óseos, lesiones neoplásicas neurales o infecciones, etcétera.

1.1.3. Tratamiento

El tratamiento conservador de la lumbalgia y de la hernia discal se basa en la administración de diferentes fármacos, analgésicos antiinflamatorios, relajantes musculares y rehabilitación que suele ser suficiente para que en unas semanas el cuadro clínico remita. En el caso de la hernia discal, normalmente, el núcleo herniado se va desecando por pérdida del agua y se va haciendo más pequeño, con lo que deja de comprimir las estructuras vecinas, de forma que en una gran mayoría de casos (sobre el 80%) se resuelven sin recurrir a la cirugía. No obstante, ésta exige cautela y sólo debe ser indicada en aquellos casos que no responden a otros tipos de tratamiento (4). En los últimos años, las técnicas aplicadas en la zona lumbar han ido incrementándose con el objetivo encontrar posibles soluciones.

Desde aproximadamente una década, se ofertan nuevas terapias alternativas en diferentes países como Italia, país pionero en la aplicación de la ozonoterapia, que consiste en la administración de una mezcla de oxígeno y ozono inyectado en la región paravertebral y/o intradiscal.

1.2. Descripción de la tecnología

La técnica de ozonoterapia en el tratamiento de la lumbalgia y de la hernia discal consiste en la administración de una mezcla de oxígeno (O₂) y ozono (O₃) que es inyectada en los músculos paravertebrales o directamente en el interior del disco, utilizándose como guía, en este último caso, la tomografía computarizada (TC).

Esta técnica se basa en la hipótesis de que el origen del dolor podría ser debido a mecanismos bioquímicos de intoxicación ácida del nervio que podría ser en cierta medida independiente del problema mecánico y ser debido a una reacción autoinmune, produciendo como respuesta una inflamación crónica, y creando un ambiente ácido o una situación de isquemia (5).

En cuanto a la hernia discal, el origen del dolor estaría relacionado con dos componentes principales: la compresión mecánica junto con la inflamación radicular. Parece ser que la hernia del núcleo pulposo produce una reacción inmune, y que además, por otro mecanismo se incrementa el proceso inflamatorio debido a los histiocitos, fibroblastos del tejido circundante a la hernia y condrocitos de la protusión del disco. Estos procesos son capaces de producir citoquinas, lo que da lugar al incremento de prostaglandinas que causan dolor o que incrementan la sensibilidad de las raíces nerviosas (6). Todo ello conlleva, en último término, a la presentación de la sintomatología típica de estas afecciones (7).

No está del todo claro cómo actúa la técnica de oxígeno-ozonoterapia (8). Parece ser que esta mezcla de oxígeno-ozono a una concentración adecuada presenta los mismos efectos que los esteroides sobre la inhibición de la producción de citoquinas y por tanto inhibiendo el dolor producido por las mismas. Los mecanismos de acción de esta técnica serían (6-8):

- ✓ Oxigenación intra y trans-tejido en la localización afectada con hipoxia y éstasis.
- ✓ Reducción del proceso que libera proteinasas e incremento de citoquinas inmunosupresoras.
- ✓ Inhibición de inductores de la inflamación y de la producción de mediadores en el proceso del dolor.
- ✓ Efecto directo del ozono sobre los mucopolisacáridos del núcleo pulposo con ruptura de las moléculas de agua (deshidratación) y reducción de la porción del disco que ejerce presión sobre las raíces nerviosas.

Inyectado en la musculatura paravertebral, podría estimular la producción de enzimas antioxidantes, neutralizándose así los productos tóxicos responsables de la inflamación del nervio. Asimismo, la acción analgésica del ozono podría disminuir la contractura muscular de defensa que, de forma refleja, se activa para proteger la zona circundante a la hernia discal o a otros procesos dolorosos de la zona lumbar.

Estos hallazgos sugieren que el ozono en contacto con el disco causa degeneración de la matriz extracelular lo que conlleva una reducción y descompresión de las raíces nerviosas próximas. Por tanto, se puede pensar que inyectado en el disco acelera la degradación de los polisacáridos en el núcleo pulposo con lo que disminuye el volumen del material herniado causante de la compresión del nervio. Esto podría dar lugar, junto con la mejora de la circulación sanguínea (oxigenación de las raíces nerviosas), el descenso en el ácido láctico y de citoquinas inflamatorias, a una reducción del dolor lumbar y ciática.

2. OBJETIVOS

- Evaluar la eficacia/efectividad y seguridad de la ozonoterapia en la hernia discal, actualizando la consulta técnica realizada por la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia en el año 2004.
- Ampliar la consulta técnica a otras patologías dolorosas que afectan a la zona lumbar.

3. MÉTODOS

3.1. Búsqueda bibliográfica

Se ha procedido a la actualización de la consulta técnica realizada en el 2004 sobre hernias discales, ampliando el objetivo para localizar aquellos estudios recientes que abordaran la eficacia/efectividad y seguridad de esta técnica en otros procesos dolorosos de la región lumbar.

Para dar una respuesta a estos objetivos se ha llevado a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura científica en diferentes bases de datos bibliográficas, entre otras: **MEDLINE** y **PREMEDLINE** (desde 2004 hasta febrero de 2006), **EMBASE** (desde 2004), y sin limitación temporal en la **HTA** (Health Technology Assessment), **INAHTA** (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), **DARE** (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), etc. El listado completo de las bases de datos consultadas, así como la estrategia de búsqueda se referencian en el anexo 1.

La estrategia de búsqueda incluyó, entre otros, los términos: *disc, disk, cervical, hernia, herniation, intervertebral, lumbar, ozone therapy, ozonotherapy, sciatic y low back pain*.

A esta búsqueda hay que añadir otra general en internet en la que se incluyeron sólo aquellas páginas que presentaban parámetros e indicadores de calidad, excluyendo aquellas de carácter propagandístico.

Se realizó también, una búsqueda manual secundaria en la bibliografía de los artículos seleccionados.

3.2. Criterio de selección de los artículos

La selección de los artículos se realizó mediante los siguientes criterios:

En cuanto al diseño:

- ✓ Criterios de inclusión: meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y estudios descriptivos.

- ✓ Criterios de exclusión: estudios que incluyen un solo caso, revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales, comentarios y comunicaciones a congresos.

En cuanto a la población de estudio:

- ✓ Criterios de inclusión: estudios de pacientes con dolor en la zona lumbar o con hernia discal, y con un número de pacientes superior a 10.
- ✓ Criterios de exclusión: no se incluyeron estudios realizados en animales y/o "in vitro".

En cuanto a las variables de resultado:

- ✓ Criterios de inclusión: reducción del volumen del disco herniado, disminución o erradicación de los síntomas dolorosos.

En cuanto al tipo de intervención y patología:

- ✓ Criterios de inclusión: sólo se incluyeron individuos en los cuales la intervención terapéutica implicaba directamente a la oxígeno-ozonoterapia, independientemente de su localización.

En cuanto al idioma:

- ✓ Criterios de inclusión: se incluyeron los estudios publicados en los siguientes idiomas: castellano, inglés, francés, portugués e italiano.

3.3. Calidad de los estudios

La calidad de los estudios se valoró según el diseño de los mismos, siguiendo la jerarquía de evidencia científica de mayor a menor importancia de la clasificación según el diseño del estudio de la *U.S. Preventive Task Force* (9, 10) (anexo 2).

La idoneidad de las recomendaciones según la calidad de la evidencia científica se adaptó de los criterios de la *U.S. Preventive Task Force* (9) (anexo 3).

4. RESULTADOS

4.1. Resultado de la búsqueda

Del resultado de la búsqueda bibliográfica se recuperaron un total de 120 artículos de los cuales, tras la lectura de los resúmenes se seleccionaron 21 para su lectura crítica a texto completo. De estos, sólo 13 cumplieron los criterios de inclusión previamente establecidos.

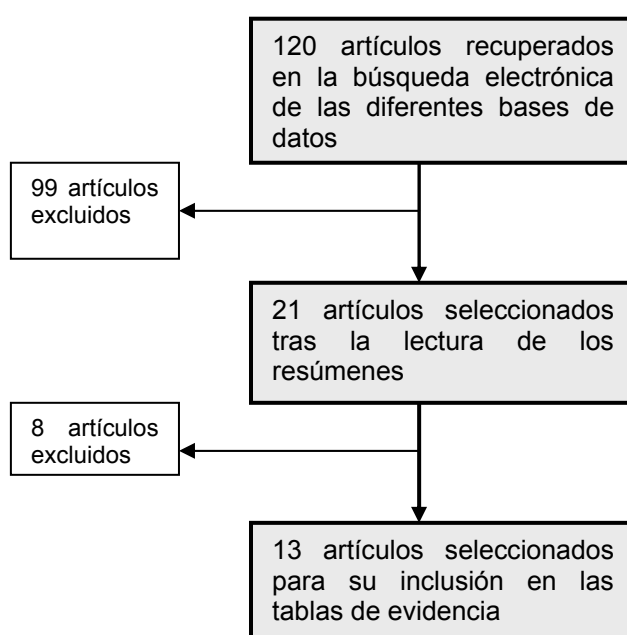


Fig. 1. Diagrama de flujo de los artículos seleccionados.

4.2. Resultados de los estudios incluidos

La mayor parte de los estudios localizados fueron publicados en el año 2005, de estos, uno se correspondió con una guía de práctica clínica (2), otro con una revisión sistemática (11) y el resto fueron estudios primarios. En general, todos abordan el papel de la ozonoterapia en afecciones como la lumbalgia, la hernia discal, e incluso en la hernia cervical (5, 12). Los resultados y conclusiones de los autores se resumen en la tabla 1 y las tablas de evidencia con las características descriptivas de los estudios se muestran en la tabla 2.

4.2.1. Guías de Práctica Clínica

Se localizó una guía de práctica clínica, realizada por el Grupo Español de Trabajo del Programa Europeo COST B13 (2) publicada en el año 2005. Su objetivo general fue el de realizar una guía de práctica clínica completa que definiera el manejo clínico de la lumbalgia inespecífica aguda y crónica indicando lo que recomienda la evidencia científica disponible, teniendo en cuenta aspectos de eficacia, efectividad, seguridad y coste/efectividad, así como determinar las estrategias enfocadas a la prevención de la cronificación y complicaciones de la afección. Para su realización, tuvieron en cuenta los elementos esenciales de los estándares establecidos por el instrumento AGREE (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*).

Con respecto a la ozonoterapia, está incluida dentro de los tratamientos no recomendados porque no ha sido adecuadamente evaluada. Ningún estudio ha analizado la eficacia o efectividad de la ozonoterapia (nivel D: mínimo nivel de evidencia, se corresponde a una aseveración que carece de fundamento científico puesto que no existen estudios al respecto, y se basa sólo en el consenso entre expertos). Por tanto, según los criterios de esta guía, no se recomienda prescribir ozonoterapia para el tratamiento de la lumbalgia inespecífica.

4.2.2. Revisiones sistemáticas

En cuanto a revisiones sistemáticas, sólo se localizó la realizada por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de la ciudad de Buenos Aires (Argentina) y se corresponde con un Informe Técnico Breve (11). Su objetivo fue evaluar la eficacia de la ozonoterapia para el tratamiento de la discopatía de columna. Encontraron un total de 15 estudios relevantes, pero sólo incluyeron siete en las tablas resumen. De estos, sólo uno era un ensayo clínico aleatorizado y controlado, que se correspondía con el estudio de Bonnetti 2005 (13) (ya incluido en este trabajo, ver más adelante), cuyo objetivo fue comparar la aplicación de ozonoterapia frente a la administración de esteroides, no encontrándose diferencias en los resultados globales, aunque a largo plazo se observa un mejor resultado sobre el dolor en aquellos pacientes tratados con la mezcla gaseosa de O₂-O₃. Las series de casos incluidas, informan de un porcentaje de éxito que oscila entre un 68 y un 90%.

Como efectos adversos comunicaron la pérdida de sensibilidad homolateral en miembro inferior, mareos, palidez, taquicardias y dolor cervico-nucal intenso. Se detectó además, un caso de ACV vertebrobasilar y un caso de pérdida de visión por hemorragias retinianas premaculares tras un procedimiento de ozonoterapia en la zona lumbar.

Concluyen que no se pueden extraer conclusiones sobre la efectividad de los procedimientos y su seguridad a mediano y largo plazo. Además, la política de cobertura hallada consideró esta técnica de carácter experimental sin evidencia de efectividad probada.

4.2.3. Estudios primarios

- **Estudios aleatorios**

El único ensayo clínico aleatorio y controlado recuperado de la búsqueda fue el realizado por Bonetti M, et al (13) en el año 2005, y cuyo objetivo fue comparar los resultados clínicos en pacientes tratados con infiltraciones gaseosas de O₂-O₃ o esteroides a corto, medio y largo plazo. Incluyeron a un total de 306 pacientes con lumbalgia aguda o crónica y ciática (166 presentaban enfermedad primaria discal y 140 enfermedad vertebral no discal). De los 166 pacientes con enfermedad discal, 86 recibieron oxígeno-ozonoterapia y 80 esteroides; de los 140 pacientes sin enfermedad discal, 70 recibieron oxígeno-ozonoterapia y 70 esteroides. Las infiltraciones intraforaminales de la mezcla gaseosa de O₂-O₃, fueron guiadas por tomografía computarizada. Los evaluadores fueron ciegos a los resultados, y se realizó el seguimiento tras una semana, a los tres meses y a los seis meses del tratamiento. Clasificaron los resultados como: 1) excelentes cuando el dolor remitió y se retomó la actividad sin reaparición del dolor; 2) buenos o satisfactorios cuando se redujo el dolor en un 50% o más; y 3) pobre o mediocre cuando se produjo una reducción parcial del dolor o menor del 30%. A la semana de la administración del tratamiento, el dolor remitió en la mayor parte de los pacientes independientemente del tratamiento aplicado. A los seis meses se observaron diferencias a favor de la ozonoterapia para los pacientes con enfermedad discal. Los resultados se presentan en la tabla 1 y las características descriptivas en la tabla 2.

- **Estudios no aleatorios. Series de casos.**

El estudio realizado por Alexandre et al (5) es el único en que participa un centro de España (*Molding Spine Institute*, Sevilla) y presentó los resultados de una serie de pacientes afectados de patología discal cervical, tratados con inyecciones intradiscales y paravertebrales de O₂-O₃. En un periodo de cinco años trataron a un total de 252 pacientes a los cuales investigaron electrofisiológica y neurorradiológicamente para establecer un diagnóstico preciso previo al tratamiento. En todos los casos se demostró la presencia de hernia discal, observándose en el 39,8% de los casos, que las hernias se localizaban a diferentes niveles. Todos los pacientes recibieron terapia farmacológica y física previamente sin resultados positivos. El tratamiento administrado consistió en una inyección intradiscal de una mezcla de O₂-O₃ precedida y seguida de cinco inyecciones paravertebrales. Indicaron la necesidad de disponer de un equipo radiológico de visión directa de la columna para la realización del tratamiento. El control de los pacientes se realizó a los siete meses del tratamiento mediante tomografía computarizada y/o resonancia magnética, observándose una reducción del volumen de la hernia en el 39,6 % de los pacientes que no estuvo relacionada con los signos clínicos, ya que observaron una reducción de la sintomatología en el 79,3%.

La mayor parte de los estudios localizados fueron realizados en Italia. Bonetti et al (14) publicaron también un estudio en el que se evalúan los resultados del tratamiento con O₂-O₃ en pacientes con primer grado de espondilolistesis y espondilolisis. Para esto, incluyeron a 18 pacientes con lumbalgia y ciática secundaria a una espondilolistesis y espondilolisis de primer grado. A todos ellos se les realizó previamente una radiografía de la columna vertebral, incluyendo pruebas morfodinámicas (flexión, extensión) y verificando con tomografía computarizada la espondilolistesis complicada por espondilolisis. Los resultados fueron evaluados antes del tratamiento, al mes, a los tres y seis meses posteriores a éste mediante una versión modificada del método de MacNab (cuestionario realizado a los pacientes y que clasifica los resultados en excelentes, buenos o mediocres), encontraron que en el 83,3% de los pacientes el dolor remitió de forma completa.

Buric et al (15) en su estudio observaron los resultados clínicos y morfológicos obtenidos tras el tratamiento de quimionucleolisis intradiscal con ozono en hernias de disco lumbar no contenido. Los pacientes fueron seguidos mediante cuestionarios realizados antes y después del tratamiento. El dolor fue evaluado mediante la escala VAS (Escala Analógica Visual) y la disfunción y la invalidez mediante el autocuestionario RMDQ (*Roland-Morris Disability Questionnaire*). La satisfacción global al tratamiento fue evaluada mediante la escala de 100 puntos OPSR (*Overall Patient Satisfaction Rating*). Este mismo autor, en el mismo año publicó también otro estudio con la misma metodología, y comparó los resultados de estos pacientes con otro grupo tratado con microdiscectomía a los 18 meses de seguimiento (16).

He et al (12) evaluaron la seguridad y el efecto terapéutico de una mezcla de O₂-O₃ en el tratamiento de la hernia discal cervical verificada por RM en 58 pacientes. Posteriormente, basándose en la TC, la RM, los síntomas y los signos clínicos, clasificaron a los pacientes en: 1) hernias cervicales simples, 2) con afección a la raíz nerviosa, 3) con afección a la arteria vertebral y 4) con afección a la médula espinal. En total encontraron 126 lesiones discales. Los pacientes procedían de dos hospitales y fueron seguidos desde tres a 30 meses y observando una completa recuperación en el 56,9%.

Paradiso et al (17) determinaron si la inyección intradiscal con ozono era efectiva y útil. Para ello, de una serie de 1.180 pacientes tratados con microdiscectomía y de 1.050 tratados mediante discolisis con ozono, seleccionaron a 150 pacientes de cada grupo que presentaban características similares. Los grupos fueron homogéneos en cuanto a la distribución de la localización de la patología (a nivel vertebral), así como el tipo (contenida, extruída) y el lugar de la hernia (mediana posterior, paramediana posterior, mediana-paramediana posterior, posterolateral o intraforaminal). Todos los pacientes fueron examinados mediante radiografía simple lumbosacra o tomografía computarizada/resonancia magnética lumbosacra, antes de la cirugía, a los 4-6 meses y a uno y tres años tras la intervención. En hernias de disco contenido encontraron resultados favorables en el grupo tratado con la mezcla de O₂-O₃ (ver tabla 1 de resultados).

Muto et al (18) comunicaron los resultados de pacientes con lumbalgia y ciática debido a hernia discal tratados con inyecciones intraforaminales e intradiscales de O₂-O₃. Para ello, trataron a un total de 2.200 pacientes realizándose en todos los casos una TC para confirmar la inyección intradiscal y la difusión de la mezcla de O₂-O₃ intraforaminal y epiduralmente. Los resultados fueron evaluados siguiendo el método de Mac Nab modificado en las siguientes situaciones: enfermedad degenerativa complicada por hernia discal, hernia de disco en L4-L5 o L5-S1, hernia discal múltiple, "Síndrome Cirugía Fallida de hernia discal", hernias de disco calcificadas y hernias de disco asociadas a estenosis vertebral. Las tres primeras situaciones representaron un 78% del total de los pacientes tratados. La evaluación clínica fue realizada en los 2.200 pacientes a los seis meses mientras que a los 18 meses sólo se realizó en 1.400. El seguimiento con RM fue obtenida en 420 pacientes, en los que se observó un 63% de reducción en el tamaño del disco herniado.

Venza et al (19) presentaron los resultados de 275 pacientes con hernia discal lumbar, encontrando resultados de curación clínica alrededor del 85%.

Finalmente, se localizaron dos estudios llevados a cabo en China. Qing et al (20) estudiaron la viabilidad, seguridad y utilidad del tratamiento de la ozonoterapia en la protusión discal lumbar y comparándola con otros tratamientos poco traumáticos. Trataron a 602 pacientes los cuales presentaron 1.078 discos herniados y evaluaron los resultados de acuerdo con el método Mac Nab modificado. Los pacientes fueron tratados con ozonoterapia realizando una inyección intra y extradiscal y encontraron un 56,6% de resultados excelentes tras un seguimiento de 3-24 meses. También en este país, Ying et al (21) estudiaron el efecto del O₂-O₃ en hernias discales lumbares, encontrando un porcentaje del 39,31% de resultados excelentes.

4.3. Seguridad de la técnica

Se localizaron dos estudios publicados en el año 2004 que notificaron complicaciones tras el tratamiento de la oxígeno-ozonoterapia. Corea et al (22) comunicaron un caso de ACV (ictus vertebrobasilar) durante la aplicación de esta técnica en hernias discales lumbares. Igualmente, Lo Guidice et al (23) describieron un caso de hemorragia intraocular bilateral tras el tratamiento de ozonoterapia para el tratamiento de una hernia discal, y señalan que, este tipo de complicaciones, aunque poco comunes, son importantes y deberían tenerse en cuenta cuando se recomienda este tratamiento.

Con respecto a los estudios incluidos en las tablas de evidencia de esta revisión sistemática, indicar que algunos no referencian la existencia o no de complicaciones (5, 17, 19).

Un estudio informó de diversas complicaciones como fue la existencia de un caso de infección discal, pero no observaron complicaciones serias como consecuencia

de la inyección a nivel cervical como daño en la médula espinal, arteria carótida, vena yugular o daño en la tráquea (12).

Según Ying (21) no observaron complicaciones serias en su estudio, no obstante, algunos pacientes sufrieron dolor leve en la zona lumbar o en la pierna tras la inyección de ozono, que desapareció prontamente. Además, encontraron en ocho pacientes una leve insuficiencia pulmonar, disnea e irritación de la cornea similar a los efectos alérgicos del ozono.

En el resto de los estudios, los autores declaran que no encontraron complicaciones (14, 15, 18). Así, Bonetti en su ensayo clínico (13), no observó efectos adversos tras el tratamiento con ozonoterapia ni tras el tratamiento con esteroides. No obstante, indican que este último tratamiento puede producir reacciones graves no deseadas como aracnoiditis, meningitis, paraparesia, paraplejia, desórdenes sensoriales, intestinales y urinarios, dolores de cabeza y epilepsia.

Tabla 1. Resultados, protocolo terapéutico utilizado en la intervención y conclusiones de los autores (por orden de calidad metodológica).

1 ^{er} autor, año (referencia) País	Grupo intervenido	Grupo de comparación	Resultados	Conclusiones de los autores
Bonetti, 2005 (13) Italia	<p><u>Con enfermedad discal:</u> •n=86: infiltración de 3mL de O₂-O₃ a una concentración de 25µg/mL próximo al foramen neural y 5mL en la región de la superficie articular.</p> <p><u>Sin enfermedad discal:</u> •n=70: infiltraciones de O₂-O₃ igual que en el caso anterior.</p>	<p><u>Con enfermedad discal:</u> •n=80: infiltración de 2mL de esteroides (80 mg de acetato de metilprednisolona).</p> <p><u>Sin enfermedad discal:</u> •n=70: infiltraciones de acetato de metilprednisolona igual que en el caso anterior.</p>	A la semana de la administración del tratamiento, el dolor remitió en la mayor parte de los pacientes independientemente del tratamiento aplicado. A los seis meses se observó una diferencia a favor de la ozonoterapia que fue estadísticamente significativa para el grupo de pacientes con enfermedad discal (p=0.0021) pero no para aquellos sin dicha patología (p=0.0992). Los resultados fueron pobres en el 15,1% de los pacientes que recibieron infiltraciones de O ₂ -O ₃ y en el 22,5% de los que recibieron la administración de esteroides.	Según los autores, el tratamiento de O ₂ -O ₃ es efectivo en mitigar la lumbalgia crónica y la ciática y puede ser utilizado como primer tratamiento para sustituir a los esteroides epidurales.
Alexandre, 2005 (5) Italia, España, Argentina	n=252 Una inyección de 2-3mL de una mezcla de O ₂ -O ₃ intradiscal a una concentración de 20µg/mL y 5 inyecciones de 20 mL en la zona paravertebral a una concentración de 10µg/mL.	Sin grupo de comparación	En el 79,3% la sintomatología desapareció por completo, en el 9,9% se observó mejoría y en el 10,7% los resultados fueron pobres. La disfunción sensorial, desapareció en el 78,1%, mejoró en el 16,6% y permaneció sin cambios en el 5,1%. El 78,9% de los pacientes presentaba diferentes grados de disfunción motora con una media de duración de 14 días. En el 61,9% de estos pacientes observaron una regresión total de esta disfunción, en el 21,4% fue parcial e insuficiente en el 13,4%. En el 39,6% se produjo una reducción importante en el volumen de la hernia, pero la correlación con los signos clínicos no fue estadísticamente significativa.	Este tratamiento podría ser una opción en pacientes que no responden a la terapia convencional y antes de ser intervenidos quirúrgicamente. Indican que es una técnica simple que no conlleva riesgos.
Bonetti, 2005 (14) Italia	n=18 Infiltraciones periganglionares en los puntos de separación en el arco neural, inyectándose 30-40 mL de O ₂ -O ₃ a una concentración de 25µg/mL.	Sin grupo de comparación	El 83,3% de los pacientes presentaron una completa remisión del dolor inmediatamente tras el tratamiento, pero disminuyó a un 72,2% a los tres y seis meses posteriores, el 11,1% presentó una ligera mejoría y el 5,6% no obtuvo beneficio alguno tras el tratamiento.	La ozonoterapia es una alternativa válida al tratamiento convencional de la espondilolistesis de primer grado con espondilolisis.
Buric, 2005 (15) Italia	n=30 Infiltraciones dentro del espacio discal de 10-15mL una mezcla de O ₂ -O ₃ a una concentración de 40µg O ₃ /mL (flujo 10mL/min).	Sin grupo de comparación	VAS. 12 meses de seguimiento: el 90% de los pacientes mostraron una mejora del dolor, el 3,3% no detectó ningún cambio y el 6,6% empeoraron y tuvieron que ser intervenidos quirúrgicamente. El valor medio previo al tratamiento fue de 5,3 pasando a 1,3 tras doce meses del tratamiento (p<0,001).	La ozonoterapia tiene importantes efectos en el tratamiento de los síntomas de la hernia discal, pero no significa que sustituya a otros tratamientos considerados como <i>gold estándar</i> (farmacológicos, psiquiátricos, o

1 ^{er} autor, año (referencia) País	Grupo intervenido	Grupo de comparación	Resultados	Conclusiones de los autores
			<p>RMDQ: mismos resultados que con VAS. Antes del tratamiento, el valor fue del 9,1 pasando a los doce meses al 2,2 ($p < 0,001$). La mejoría máxima se observó a los seis primeros meses.</p> <p>OPRS: a los 12 meses del tratamiento el 79,3% estaba satisfechos, el 80% indicó una mejora igual o superior al 80% y el 10% entre el 50 y 80% y el 10% no estuvieron satisfechos con el tratamiento.</p> <p>Cambios morfológicos: en el 56,7% de los pacientes, de los que se observó mejoría clínica, se les realizó un control por RM. En ocho de ellos se encontró una reducción de más del 50% del volumen herniado. En dos, esta reducción fue inferior al 50% mientras que en cinco no se observó variación alguna en el volumen del disco herniado.</p>	<p>quirúrgicos) sino que puede ser una opción mínimamente invasiva a tener en cuenta en situaciones intermedias entre el tratamiento convencional y la intervención quirúrgica.</p>
Buric, 2005 (16) Italia	n=30 Infiltraciones dentro del espacio discal de 10-15mL una mezcla de O ₂ -O ₃ a una concentración de 40µg O ₃ /mL (flujo 10mL/min).	n=15 Microdissectomía	<p>VAS: ambos grupos presentaron una mejora del dolor estadísticamente significativa ($p < 0,001$) a los 18 meses de seguimiento.</p> <p>RMDQ: no se encontraron diferencias entre ambos grupos en la mejora de la función ($p < 0,001$).</p> <p>OPRS: no se encontraron diferencias entre ambos grupos con respecto a la satisfacción con el tratamiento.</p> <p>Cambios morfológicos: en el grupo de ozonoterapia se observó una reducción del volumen del 49% (D.E. \pm 42,5%).</p>	<p>No existen diferencias en los resultados clínicos entre los tratamientos por ozonoterapia y microdesectomía en pacientes con hernia de disco no contenida y con síntomas de dolor y sin déficits neurológicos.</p>
He, 2005 (12) China	n=58 Inyección de 2-3mL de O ₂ -O ₃ en el área discal central a una concentración de 30-40µg/mL, o 3 mL de O ₂ -O ₃ en el espacio paraespinal. Se administraron antibióticos y corticoides durante los tres días posteriores al tratamiento	Sin grupo de comparación	<p>La evaluación de la efectividad terapéutica fue realizada siguiendo el método de Mac Nab modificado, observándose una completa recuperación en el 56,9% de los casos, una significativa mejoría en el 19% y en el 24,1% no se observó ninguna mejoría.</p>	<p>La ozonoterapia puede ser aceptada como un método alternativo a la cirugía, en pacientes seleccionados de forma correcta lo que permite que las indicaciones clínicas y neurorradiológicas así como las contraindicaciones puedan ser seguidas para lograr buenos resultados y evitar complicaciones.</p>
Paradiso, 2005 (17) Italia	n=150 Discolisis percutánea con O ₂ -O ₃ . No se indica el tratamiento administrado.	n=150 Microdissectomía	<p>Resultados favorables en el grupo tratado mediante discolisis con O₂-O₃ en las hernias de disco contenidas. En fragmentos grandes migrados, la microdissectomía presentó mejores resultados. En el resto de las hernias,</p>	<p>Regresión del dolor y de la disfunción motora similar en los dos grupos a los tres años de la cirugía. La discolisis es un método sencillo y seguro. La técnica se</p>

1 ^{er} autor, año (referencia) País	Grupo intervenido	Grupo de comparación	Resultados	Conclusiones de los autores
			los resultados de ambos grupos fueron similares con respecto al déficit motor neurológico. Tras un tiempo, la discosis conlleva a una situación inestable con respecto a la morfología, ya que la eliminación total de la hernia se observó solo en el 38,6% de los pacientes en los primeros meses, pasando a un 57,3% y 68% tras uno y dos años respectivamente, pero esta evolución no se correlacionó con el curso clínico.	puede considerar una práctica alternativa en aquellos casos en los que se puede evitar la cirugía.
Qing, 2005 (20) China	n=602 Inyección intradiscal de O ₂ -O ₃ (4-9mL) y externa al disco intervertebral (10mL) a una concentración de 45-55mg/L.	Sin grupo de comparación	En el 56,6% de los pacientes los resultados fueron excelentes, el 32,2% buenos, tolerables en el 8,64% y pobres en el 3,49%.	No realizan unas conclusiones específicas, indican que comparada con otras técnicas mínimamente invasivas, la ozonoterapia es segura, fácil de realizar, no estresante, directa y de bajo coste
Venza, 2005 (19) Italia	n=275 (sin especificar tratamiento)	Sin grupo de comparación	Encontraron un 85% de mejora clínica.	Sin especificar.
Ying, 2005 (21) China	n=322 Inyección intradiscal (de O ₂ -O ₃ (6-15mL) y externa al disco intervertebral (5-10mL) a una concentración de 35-45mg/L.	Sin grupo de comparación	El porcentaje total de resultados efectivos fue del 60% a la semana del tratamiento. A los 12 meses, el porcentaje de resultados excelentes fue del 39,31%, buenos del 38,39%, satisfactorios del 15,17% y pobres en el 12,69%).	Los efectos de mejora del tratamiento están relacionados con el estado del anillo fibroso. Encontrándose un porcentaje de curación mayor en aquellos pacientes con rotura del anillo fibroso que en aquellos que no lo presentan.
Muto, 2004 (18) Italia	n=2002 Inyecciones intradiscales de 3-4mL de O ₂ -O ₃ , y 10mL en los espacios epidurales e intraforaminales, a una concentración de 30µg/mL.	Sin grupo de comparación	Se observó un porcentaje de resultados excelentes del 40%, buenos o leves del 40% y un 20% de fracaso en 1.750 pacientes a los seis meses pasando a un 75% de resultados positivos y a un 25% de fracasos a los 18 meses en 1.400 pacientes seguidos hasta los 18 meses. Se atribuye el fracaso en el tratamiento a las hernias de disco calcificadas, estenosis del canal vertebral, disco herniado recurrente con fibrosis epidural, con disco herniado pequeño descendiente al nivel del seno lateral.	Recomiendan una exhaustiva selección de los pacientes para evitar la ampliación de las indicaciones del tratamiento, y de esta forma asegurar el éxito del mismo. La técnica debe ser realizada bajo TC o fluoroscopia por profesionales expertos, y realizar el seguimiento de los pacientes por neurorradiólogo después del tratamiento.

Tabla 2. Características descriptivas y nivel de evidencia científica de los estudios (por orden cronológico y alfabético).

1 ^{er} autor, año (referencia) País	NEC	Diseño del estudio	Periodo del estudio	Características de la población			Criterios de inclusión/exclusión
				Tamaño	Edad	Sexo	
Alexandre, 2005 (5) Italia, España, Argentina	II.3	Serie de casos multicéntrico	1997-2003	252	Media de edad: 38 años	47% hombres	Se incluyeron pacientes con patología discal cervical. Se excluyeron a aquellos pacientes que presentaban estenosis del canal, con artrosis discal, con osteofitos, o patologías concomitantes del sistema nervioso central.
Bonetti, 2005 (13) Italia	II.1*	Ensayo clínico aleatorizado y controlado	2001-2003	306	Media de edad: 48 años	178 hombres 128 mujeres	Se incluyeron pacientes con lumbalgia crónica y ciática, unilateral o que irradiaba a lo largo de la inervación de los territorios de L3, L4, L5 o S1. Con una duración de los síntomas de 1-20 meses. Se excluyeron a los pacientes con lumbalgia y ciática bilateral y aquellos con daños neurogénicos.
Bonetti, 2005 (14) Italia	III	Serie de casos	2001-2002	18	Media de edad: 32,6 años	12 hombres 6 mujeres	Se incluyeron pacientes con lumbalgia y ciática secundaria a un primer grado de espondilolistesis con espondilólisis.
Buric, 2005 (15) Italia	III	Serie de casos	2002-2002	30	Media de edad: 45 años	16 hombres 14 mujeres	<u>Criterios de inclusión:</u> lumbalgia y dolor de miembro inferior que no respondieron al tratamiento convencional; con hernia de disco no contenida a uno o más niveles entre la L3 S1; grado de la hernia de disco que se corresponde con el grado sintomatológico; con discografía positiva para la alteración anular; confirmación de la patología por Resonancia Magnética. <u>Criterios de exclusión:</u> parálisis motora severa (Fisher < 4); hernia de disco contenido; otro tipo de patologías espinales como tumores, fracturas, estenosis, deformidad, etc; cirugía espinal previa; uso de drogas o historia de enfermedad mental.
Buric, 2005 (16) Italia	III	Series de casos comparadas	2001-2002	45	Media de edad: 45 años	23 hombres 22 mujeres	<u>Criterios de inclusión:</u> lumbalgia y dolor de miembro inferior que no respondieron al tratamiento convencional; con hernia de disco no contenida a uno o más niveles entre la L3 S1; grado de la hernia de disco que se corresponde con el grado sintomatológico; con discografía positiva para la alteración anular; confirmación de la patología por Resonancia Magnética. <u>Criterios de exclusión:</u> parálisis motora severa (Fisher < 4); hernia de disco contenido; otro tipo de patologías espinales como tumores, fracturas, estenosis, deformidad, etc; cirugía espinal previa; uso de drogas o historia de enfermedad mental.
He, 2005 (12) China	III	Serie de casos (dos centros)	2002-2005?	58	Media de edad: 52 años	35 hombres 23 mujeres	Incluyeron a pacientes con hernia discal cervical verificada por resonancia magnética.

* No cumple con todos los criterios de calidad.

Resultados

1 ^{er} autor, año (referencia) País	NEC	Diseño del estudio	Periodo del estudio	Características de la población			Criterios de inclusión/exclusión
				Tamaño	Edad	Sexo	
López, 2005 (11) Argentina	I	Revisión sistemática	Búsqueda bibliográfica hasta 2005?	-	-	-	Pacientes con discopatías en general, sin especificar.
Paradiso, 2005 (17) Italia	II.3	Serie de casos comparados retrospectivo	3 años	300	mayoría comprendida entre 30-60 años	154 hombres 145 mujeres	Solo incluyeron pacientes afectados por hernia discal lumbar a un único nivel.
Programa Europeo COST B13, 2005 (2)	I	Guía de Práctica Clínica	Búsqueda bibliográfica hasta 2002	-	-	-	Esta guía está dirigida a la prevención u manejo clínico de los pacientes con lumbalgia inespecífica, de todo rango de cronicidad y gravedad.
Qing, 2005 (20) China	III	Serie de casos	2002-2005?	602	18-63 años	346 hombres 256 mujeres	Incluyeron a pacientes con protusión discal lumbar.
Venza, 2005 (19) Italia	III	Serie de casos	2004-2005	275	Media de edad: 45,6 años	156 hombres 119 mujeres	<u>Criterios de inclusión:</u> lumbalgia y ciática. <u>Criterios de exclusión:</u> pacientes con dolor bilateral o electromiografía de inflamación neurológica y/o denervación.
Ying, 2005 (21) China	III	Serie de casos	-	322	Media de edad: 46 años	185 hombres 138 mujeres	Incluyeron pacientes con hernia discal lumbar.
Muto, 2004 (18) Italia	III	Serie de casos	1997-2003	420	13-89 años	Sin especificar	<p>•Criterios de selección:</p> <p>-<u>Clínicos:</u> lumbalgia o dolor de la raíz nerviosa persistente a tratamientos previos, durante un periodo no inferior a dos meses.</p> <p>-<u>Psicológicos:</u> compromiso por parte del paciente de cooperar y realizar terapia de rehabilitación.</p> <p>-<u>Neurológicos:</u> parestesia o hipoestesia sobre el dermatoma involucrado, ligera debilidad muscular y signos de irritación de la raíz ganglionar.</p> <p>-<u>Neurorradiológicos:</u> evidencia (mediante TC o MR) de hernia discal de tamaño pequeño o medio que se correlacionan con los síntomas de los pacientes. Con o sin enfermedad degenerativa vertebral complicada con cambios en los discos intervertebrales. Residuos de la cirugía por discectomía con hernia recurrente y/o cicatrices fibrosas hipertróficas.</p> <p>•Criterios de exclusión:</p> <p>-Evidencia, mediante TC/RM, de fragmentos de disco herniado con síntomas de alteración motora y/o de esfínteres.</p> <p>-Evidencia, mediante TC/RM, de hernia de disco que se corresponde clínicamente con déficit motor grave y/o alteración de esfínteres.</p>

5. DISCUSIÓN

5.1. Aspectos metodológicos

5.1.1. Diseño de los estudios

La metodología de la mayor parte de los estudios localizados son de tipo descriptivo observacional y se corresponden con series de casos, sin grupo de comparación, no pudiendo equiparar la técnica de la ozonoterapia con un grupo control u otros tratamientos de referencia. Además, prácticamente ninguno presentan un análisis estadístico de los datos obtenidos, con lo cual la fuerza de sus resultados es más que discutible. Por tanto, de esos estudios sólo se puede señalar que presentan un nivel bajo de la calidad científica.

Los estudios de mayor calidad metodológica recuperados fueron un ensayo clínico aleatorizado y controlado (13), una revisión sistemática (11) y una guía de práctica clínica (2), no obstante, presentan diferentes sesgos que se exponen a continuación:

- ✓ El ensayo clínico aleatorizado y controlado realizado por Bonetti et al (13) en el año 2005, presenta ciertos puntos débiles que podrían dar lugar a sesgos, como es el hecho de no especificar cómo se realizó la aleatorización, ni el tiempo transcurrido desde el inicio del dolor hasta que los pacientes fueron tratados. Además, aunque los resultados fueron enmascarados a los neurocirujanos que analizaron los datos, los pacientes no fueron enmascarados al tratamiento recibido. Asimismo, el periodo de seguimiento fue solo de seis meses.
- ✓ En cuanto a la revisión sistemática, sería interesante comentar se corresponde con un Informe Técnico Breve (11), y no se indica la estrategia de búsqueda ni el periodo temporal en la que fue realizada.
- ✓ Con respecto a la Guía de Práctica Clínica del manejo de la lumbalgia inespecífica aguda o crónica (2) publicada en el año 2005, presenta una metodología adecuada, puesto que sigue los estándares establecidos por el instrumento AGREE. Sin embargo fecha en la que fue realizada la búsqueda se corresponde con diciembre del año 2001, con lo que quedan fuera estudios de estos últimos años.

5.1.2. Prueba diagnóstica de la hernia y selección de pacientes

De los diferentes estudios, se podría indicar que la técnica de imagen más utilizada es la tomografía computarizada (5, 12-14, 17), y la resonancia magnética nuclear (5, 12, 15-18).

Cada estudio presenta sus propios criterios de inclusión/exclusión de los pacientes seleccionados para el tratamiento, pero a la vista de los diferentes estudios, se puede realizar para cualquier tipo de hernia y localización. No obstante, algunos autores señalan una serie de contraindicaciones, tales como, hernia discal lumbar combinada con alteración grave de la función nerviosa, estenosis grave del canal vertebral, calcificación en la hernia, hernia que supere el 30% del canal vertebral y hernia libre dentro del canal vertebral con desplazamiento de la vértebra. También está contraindicado en casos de riesgo quirúrgico y enfermedad mental (21).

En cuanto a la edad del paciente, se observa que la intervención se realiza en un amplio rango que abarca desde los 13 a los 89 años, según el estudio (ver tabla 2).

5.1.3. Medidas de resultados

Al igual que en la consulta técnica realizada en el 2004, existe una gran disparidad de las medidas de los resultados de los distintos estudios. Desde la remisión de la sintomatología (5, 13, 14), la disfunción sensorial y motora (5), o la reducción del volumen intervertebral herniado (5, 15, 16). No obstante, la confirmación mediante TC o RM de esta reducción no es realizada en todos los estudios, e incluso en aquellos en los que se lleva a cabo, no es efectuada a todos los pacientes.

La evaluación de los resultados de la técnica es realizada en la mayoría de los casos mediante la percepción del dolor por parte del paciente, utilizando para ello el método Mac Nab, la escala visual analógica (VAS), el *Roland-Morris Disability Questionnaire* (RMDQ) y el *Overall Patient Satisfaction Rating* (OPRS), que no dejan de ser escalas subjetivas.

En relación a la hernia discal, generalmente se realiza una TC o una RM para comprobar la reducción del volumen herniado tras el tratamiento con oxígeno-ozonoterapia.

5.2. Eficacia/efectividad

5.2.1. Tecnología a evaluar

La ozonoterapia, es una técnica muy extendida en Italia, en donde se práctica desde hace más de una década, y que actualmente está expandiéndose a otros países como Argentina, China e incluso en nuestro país.

Tras la lectura crítica de los estudios se puede señalar que sigue sin existir un protocolo homogéneo del tratamiento con O₂-O₃ en la hernia discal y en las diferentes patologías dolorosas de la región lumbar, no existiendo un consenso en cuanto a la localización de la infiltración (intradiscal, foraminal, etc), sobre el número de inyecciones necesarias, ni sobre la concentración más adecuada, encontrándose un rango desde 20-55 µg/mL, dependiendo del estudio y localización de la patología.

Con respecto a la actuación de la mezcla de O₂-O₃, hoy en día sigue sin estar del todo clara. Los estudios realizados apuntan como mecanismo de acción el posible efecto antiinflamatorio, analgésico y/o de reducción del volumen del material herniado causante de la compresión del nervio.

5.2.2. Resultados de los estudios incluidos

- **Guías de práctica clínica**

Esta versión española de la Guía COST B13 (2) apoyándose en la evidencia científica actualmente disponible, incluye todas las recomendaciones para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la lumbalgia inespecífica tanto crónica como aguda. Con respecto a la ozonoterapia, no se recomienda esta técnica para el tratamiento de la lumbalgia inespecífica.

- **Revisiones sistemáticas**

En este informe breve, realizado por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de la ciudad de Buenos Aires (Argentina) (11), se indica que la ozonoterapia consiste en una tecnología nueva, con escasa literatura publicada, siendo la mayoría de los estudios de tipo observacional con un nivel de la evidencia científica escaso. Según los autores la principal limitación es la no comparación con grupos control tratados mediante estrategias convencionales (analgésicos y kinesioterapia). Esta limitación es particularmente importante en patologías como la lumbalgia que presenta una alta tasa de resolución espontánea, lo que hace que sea difícil extraer conclusiones sobre la efectividad de los procedimientos y su seguridad a mediano y largo plazo.

- **Estudios aleatorios**

De los resultados expuestos en este ensayo (13), cabría enfatizar que los datos a corto plazo fueron similares en ambos grupos, es decir, que tanto la ozonoterapia como las infiltraciones de esteroides fueron efectivos en la remisión de dolor. El alivio del dolor independientemente del tratamiento aplicado podría reflejar el origen del mismo en la raíz nerviosa, mitigando el dolor de origen no discal. Los autores encontraron diferencias en los resultados dependiendo si el dolor presentaba patología discal o no, este hecho nos hace reflexionar sobre la correcta selección de los potenciales pacientes susceptibles a poder beneficiarse de la técnica de la ozonoterapia.

Un punto interesante a resaltar es el hecho que no enmascaran a los pacientes en relación al tratamiento administrado, pudiendo dar lugar a un efecto sesgado en los resultados, los cuales son evaluados mediante métodos subjetivos en los que la actitud del paciente es importante.

- **Estudios no aleatorios**

El resto de los estudios recuperados se corresponde con estudios de tipo observacional descriptivo en los que únicamente se describen los resultados obtenidos tras el tratamiento de la ozonoterapia en una serie de casos. La mayoría de ellos no analiza el nivel de significación estadística de los resultados, lo que hace que sus conclusiones no tengan una base sólida en la que apoyarse.

En todos ellos se refleja una mejoría sustancial en la remisión del dolor, que varió entre el 40 y el 83% (14, 18) una moderada-buena reducción del dolor en un 9,9-90% (5, 15). En cuanto al porcentaje de fracaso del tratamiento se notificaron en un rango del 3,3%-25% (15, 18), mientras que en algunos estudios se reflejó que un 6,6% de los casos sufrió empeoramiento de la sintomatología (15).

Dos de los estudios presentaron los resultados correspondientes a hernias cervicales (5, 12) en las que el porcentaje de mejoría importante fue del 56,9 al 79,3% y de fracasos del 10,7-24,1%. El otro estudio realizado por Bonetti et al (14), investigó el efecto de la ozonoterapia en el tratamiento de la espondilolistesis y espondilolisis de primer grado. Encontraron una remisión del dolor del 83,3% y fracaso en el 5,6%, aunque habría que señalar en este estudio, el tamaño muestral pequeño, con solo 18 pacientes y que tampoco se realiza el análisis estadístico de los datos.

Algunos estudios no encontraron relación entre la reducción del volumen herniado y la sintomatología clínica (5, 15), indicando que el volumen del disco herniado es uno de los factores desencadenantes de los síntomas aunque no es la causa más importante y que el tratamiento de la patología del disco herniado tiene que ser proporcional a la gravedad de los signos clínicos y de los síntomas.

Pese a que algunos estudios incluyen un número importante de casos, presentan numerosos sesgos metodológicos. Esto sucede en el estudio de Muto et al (18), que notifica su experiencia en 2.200 pacientes, pero a los seis meses aporta los datos de 1.750 y a los 18 meses del seguimiento sólo los de 1.400. Finalmente, el seguimiento con TC o RM es llevado a cabo en solo 420 pacientes. En ningún caso se indica el nivel de significación estadística. Además, presenta numerosos criterios de inclusión/exclusión, lo que restringe la técnica a pacientes muy concretos y con unas determinadas características.

Del mismo modo, Qing et al (20) con 602 pacientes incluidos en su estudio, presenta una calidad metodológica baja. En primer lugar se plantean un objetivo que posteriormente no realizan en su estudio, como es el de comparar el tratamiento de la ozonoterapia con el de otros tratamientos poco traumáticos (los cuales no especifican) y lo único que realizan es una revisión narrativa en el que comparan sus resultados con los de otros estudios publicados. Asimismo, los resultados presentados presentan diferentes sesgos, por una parte suman los resultados excelentes y buenos y los presentan juntos como “exitosos”. Por otra parte, no dejan claro como se ha realizado el seguimiento, es decir, si se evaluaron los resultados según la evolución temporal o si los resultados notificados se juntaron todos los datos de forma global, tanto los de tres como los de 24 meses. Este mismo sesgo también se observa en el estudio realizado por He et al (12) en su serie de casos seguidos de tres a 30 meses. Tampoco se realiza un análisis estadístico de los datos.

También es destacable que en la mayoría de los estudios no se indica el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta que se aplica el tratamiento. Esto es interesante en el dolor de reciente aparición, que puede desaparecer de forma espontánea y alterar los resultados al no presentar todos los pacientes el nivel basal. Además, en aquellos en los que se indica el tiempo, nos encontramos con estudios en los que la duración de los síntomas va desde los 21 a los 365 días (16), e incluso en algún estudio comprende entre los cinco días y los 22 años (21).

5.3. Seguridad de la técnica

En vista de los resultados de los diferentes estudios, los autores indican que la técnica de ozonoterapia presenta pocas complicaciones y prácticamente ningún efecto secundario, no obstante, no todos los estudios referencian la existencia o ausencia de dichos efectos adversos (5, 17, 19).

Es importante señalar que se han descrito dos casos de complicaciones graves, una ACV (ictus vertebrobasilar) (22) y un caso de hemorragia intraocular bilateral (23), lo que conlleva a extremar las precauciones y a realizar una correcta selección de los pacientes que puedan ser usuarios potenciales de esta técnica.

5.4. Aspectos legales

Pese a que la ozonoterapia es considerada como un tratamiento mínimamente invasivo, su práctica requiere el consentimiento informado por escrito, tal y como se establece en la definición establecida por la ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la ley 3/2001 de 28 de mayo, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes¹. En ésta se entiende por consentimiento informado, aquel prestado libre y voluntariamente por el afectado para toda actuación en el ámbito de salud y una vez que, reciba toda la información adecuada, hubiera valorado las opciones propias del caso. El consentimiento será verbal por regla general, y se prestará por escrito en los casos de intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores y, en general, aplicación de procedimientos que suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente. Además, debe tenerse en cuenta lo establecido en la Ley Orgánica 15/99 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal².

¹ DOGA núm. 55, de 21 de marzo de 2005.

² BOE núm. 298, de 13 de diciembre de 1999.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Desde el año 2004, fecha en la que se realizó el primer informe sobre oxígeno-ozonoterapia por la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t), se han publicado nuevos estudios que abordan el papel de esta técnica en el tratamiento de la hernia discal y otras patologías dolorosas de la zona lumbar. La mayor parte se corresponden con estudios de baja calidad metodológica en los que se describen los resultados de las series de casos incluidos en los mismos. En este tipo de estudios, los resultados, pese a ser óptimos en un porcentaje bastante elevado, están basados en una metodología mal diseñada y con numerosos sesgos, con lo que la validez de los mismos carece de solidez.

El único estudio con una mayor calidad en su diseño y que se corresponde con un ensayo clínico aleatorio y controlado, no está libre de sesgos y el tiempo de seguimiento fue corto. De sus resultados sólo se puede concluir que la aplicación de la ozonoterapia es igual de efectiva que la administración de esteroides, con lo que sería necesario realizar un ensayo a largo plazo en el que se evaluaran, además de la efectividad de ambas técnicas, las complicaciones de ambos tratamientos.

También se hace necesaria la realización de estudios de análisis económicos que evalúen el coste-efectividad/utilidad de la técnica frente a los tratamientos convencionales.

En base a la calidad metodológica y al nivel de la evidencia científica de los estudios se puede decir que, en el momento actual, no existen argumentos lo suficientemente sólidos para recomendar la implementación de la técnica de ozonoterapia en el tratamiento de la hernia discal y de otras patologías dolorosas de la región lumbar (grado de recomendación C) (9).

Por todo esto se considera que, en la actualidad, no existe la suficiente evidencia científica que permita recomendar un uso generalizado de esta técnica. En el caso de su introducción en el sistema sanitario, debería realizarse dentro de un marco experimental, con previo establecimiento de criterios estrictos de selección, tanto de centros como de pacientes, realizando una estandarización de la técnica, con un estricto seguimiento, registro y evaluación de los resultados alcanzados.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Cardoso A, Herrero Pardo de Donlebún M, Bardallido Mateos C. Lumbalgias. Epidemiología y repercusión laboral. JANO 2001;LXI(1.408):68-70.
2. Grupo Español de Trabajo del Programa Europeo COST B13. Guía de Práctica Clínica para la Lumbalgia Inespecífica 2005. [Citado el 9 Feb 2006]. Disponible en: ww.REIDE.org
3. Palomo Pinto ML, Rodríguez Cardoso A, Barquinero Canales C. Lumbalgias. Clasificación etiológica y clínica. JANO 2001;LXI(1.408):84-92.
4. Engstrom JE. Dolores de espalda y cuello. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison. Principios de Medicina Interna. 15ª ed. Madrid: McGraw-Hill-INTERAMERICANA DE ESPAÑA, S. A. U.; 2001. p. 97-110.
5. Alexandre A, Coro L, Azuelos A, Buric J, Salgado H, Murga M, et al. Intradiscal injection of oxygen-ozone gas mixture for the treatment of cervical disc herniations. Acta Neurochir Suppl 2005;92:79-82.
6. Iliakis E, Valadakis V, Vynios DH, Tsiganos CP, Agapitos E. Effetti biochimici e histologici dell' ozono sul disco intervertebrale. Rivista di Neuroradiologia. 2001;14(Suppl 1):23-30.
7. Andreula C, Muto M, Leonardi M. Interventional spinal procedures. Eur J Radiol 2004;50(2):112-9.
8. Torri G, Della Grazia A, Casadei C. Clinical experience in the treatment of lumbar disk disease, with a cycle of lumbar muscle injections of an oxygen + ozone mixture. Intl J Med Biol Environ 1999;27(2):177-183.
9. U.S. Preventive Services Task Force Rakings. Strength of Recommendations and Quality of Evidence. Guide to Clinical Preventive Services Third edition. Agency for healthcare Research and Quality, Rockville, MD. [Citado el 13 Oct 2004]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/ratings.htm>
10. U.S. Preventive Services Task Force Rakings. Guide to clinical preventive services: an assessment of the effectiveness of 169 interventions. Baltimore: Williams and Wilkins; 1989.

11. López A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S. Ozonoterapia en el tratamiento de la discopatía de columna. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Buenos Aires, Argentina: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2005 Junio. Report No.: Informe Técnico Breve no. 21.
12. He XF, Xiao YY, Li YH, Lu W, Chen Y, Chen HW, et al. Percutaneous intradiscal O₂-O₃ injection to treat cervical disc herniation. *Rivista di Neuroradiologia* 2005;18(SUPPL. 2):75-78.
13. Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, Volta GD, Guindani M, Leonardi M. Intraforaminal O₂-O₃ versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: randomized controlled study. *Am J Neuroradiol* 2005;26(5):996-1000.
14. Bonetti M, Fontana A, Albertini F. CT-guided oxygen-ozone treatment for first degree spondylolisthesis and spondylolysis. *Acta neurochirurgica. Supplement* 2005;92(-):87-92.
15. Buric J, Molino Lova R. Ozone chemonucleolysis in non-contained lumbar disc herniations: a pilot study with 12 months follow-up. *Acta Neurochir Suppl* 2005;92:93-7.
16. Buric J. Ozone chemyonucleolysis vs microdiscectomy. Prospective controlled study with 18 months follow-up. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2005;4(1):49-54.
17. Paradiso R, Alexandre A. The different outcomes of patients with disc herniation treated either by microdiscectomy, or by intradiscal ozone injection. *Acta Neurochir Suppl* 2005;92:139-42.
18. Muto M, Andreula C, Leonardi M. Treatment of herniated lumbar disc by intradiscal and intraforaminal oxygen-ozone (O₂-O₃) injection. *Journal of Neuroradiology* 2004;31(3):183-189.
19. Venza G, Marrone A. Oxygen-ozone therapy: CT-guided intraforaminal and periganglionic infiltration. Personal case series and literature review. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2005;4(1):55-58.
20. Qing H, Feng D, Tao L, Hui L, Fang LX, Dong L. Report on 602 cases of percutaneous ozone puncture chemonucleolysis treating lumbar disc protrusion. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2005;4(2):145-148.
21. Ying WZ, Mei JC, Min WZ. Percutaneous treatment of lumbar disc herniation by oxygen-ozone injection. A clinical study of 322 cases. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2005;4(1):6-8.

22. Corea F, Amici S, Murgia N, Tambasco N. A case of vertebrobasilar stroke during oxygen-ozone therapy. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2004;13(6):259-261.

23. Lo Giudice G, Valdi F, Gismondi M, Prosdocimo G, de Belvis V. Acute bilateral vitreo-retinal hemorrhages following oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Ophthalmol* 2004;138(1):175-7.

✓ **Estrategia de búsqueda**

Pubmed 20/02/2006

- [#28](#) Search #4 AND #26 Field: All Fields, Limits:
- [#27](#) Search #4 AND #26
- [#26](#) Search #5 OR #6 OR #7 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24
- [#24](#) Search "sciatica" [MH] Limits: ignored
- [#23](#) Search "low back pain" [TW]
- [#22](#) Search "low back pain" [MH]
- [#21](#) Search "nerve root" [TW]
- [#20](#) Search sciatic*
- [#18](#) Search vertebra*
- [#17](#) Search spinal*
- [#16](#) Search spine*
- [#15](#) Search discal*
- [#14](#) Search cervical*
- [#13](#) Search "cervical vertebrae" [MH]
- [#12](#) Search "thoracic vertebrae" [MH]
- [#11](#) Search lumbar*
- [#10](#) Search "lumbar vertebrae" [MH]
- [#9](#) Search "intervertebral disk displacement" [MH]
- [#7](#) Search intervertebral disc
- [#6](#) Search "intervertebral disk" [TW]
- [#5](#) Search "intervertebral disk"[MH]
- [#3](#) Search ozone*
- [#4](#) Search #1 OR #2 OR #3
- [#2](#) Search ozone
- [#1](#) Search "ozone"[MH]

Embase 20/02/2006

- [#3](#) #1 AND #2
- [#1](#) ('ozone'/exp OR 'ozone') AND [2004-2006]/py
- [#2](#) ('pain'/exp OR 'pain') AND [2004-2006]/py

Cochrane:

- [#1.](#) [OZONE expandir todos los árboles \(MeSH\)](#)
- [#2.](#) [ozone*](#)
- [#3.](#) [\(#1 or #2\)](#)
- [#4.](#) [INTERVERTEBRAL DISK expandir todos los árboles \(MeSH\)](#)
- [#5.](#) [INTERVERTEBRAL DISK DISPLACEMENT expandir todos los árboles \(MeSH\)](#)
- [#6.](#) [\(intervertebral next disk\)](#)
- [#7.](#) [discal*](#)
- [#8.](#) [hernia*](#)
- [#9.](#) [hernia*](#)
- [#10.](#) [\(disc or disk\)](#)
- [#11.](#) [\(#9 and #10\)](#)
- [#12.](#) [LUMBAR VERTEBRAE expandir todos los árboles \(MeSH\)](#)
- [#13.](#) [THORACIC VERTEBRAE expandir todos los árboles \(MeSH\)](#)
- [#14.](#) [CERVICAL VERTEBRAE expandir todos los árboles \(MeSH\)](#)

- #15. [cervical*](#)
- #16. [lumbar*](#)
- #17. [spine*](#)
- #18. [spinal*](#)
- #19. [vertebra*](#)
- #20. [SCIATICA expandir todos los árboles \(MeSH\)](#)
- #21. [sciatic*](#)
- #22. [\(nerve next root\)](#)
- #23. [\(#4 or #5 or #6 or #7 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22\)](#)
- #24. [\(#3 and #23\)](#)

ISI WebScience 20/02/2006

#2 AND #1

DocType=All document types; Language=All languages; Database=SCI-EXPANDED; Timespan=2004-2006

TS=(pain)

DocType=All document types; Language=All languages; Database=SCI-EXPANDED; Timespan=2004-2006

TS=(ozone)

DocType=All document types; Language=All languages; Database=SCI-EXPANDED; Timespan=2004-2006

ISI Current Contents 20/02/2006

TS=(Pain AND ozone)

DocType=All document types; Language=All languages; Databases=CM, LS, PCES; Timespan=2004-2006

ISI proceedins 20/02/2006

TS=(ozone AND pain)

DocType=All document types; Language=All languages; Databases=STP, SSHP; Timespan=2004-2006

Anexo 2. Clasificación de la evidencia científica según el diseño del estudio^a (tomado de *U.S. Preventive Task Force*)

NIVEL	DISEÑO DEL ESTUDIO
I.	Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorizado y controlado diseñado de forma apropiada.
II.1.	Evidencia obtenida de ensayos controlados bien diseñados, sin randomización.
II.2.	Evidencia obtenida a partir de estudios de cohorte o caso-control bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por un grupo de investigación.
II.3.	Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención ^b .
III.	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

a: De mayor (I) a menor (III) calidad.

b: Este tipo de evidencia también incluye resultados muy llamativos en experimentos sin grupo control.

Anexo 3. Idoneidad de las recomendaciones según la calidad de la evidencia científica. Adaptado de la *U.S. Task Force*.

Grado de las recomendaciones	Niveles de calidad
A: existe adecuada evidencia científica para recomendar la adopción de la tecnología.	I II-1
B: existe cierta evidencia científica para recomendar la adopción de la tecnología.	II-1 II-2
C: existe una insuficiente evidencia científica, por lo que la decisión de adoptar la tecnología debe basarse en otros criterios.	II-3 III
D: existe una cierta evidencia científica para recomendar la no adopción de la tecnología.	II-1 II-2
E: existe adecuada evidencia científica para recomendar la no adopción de la tecnología	I II-1

