



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

Estudio técnico de ozonoterapia para todas las indicaciones en el marco del procedimiento técnico científico y participativo de exclusiones

Reporte No. 1220

Agosto 2020

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Patiño Lugo, Daniel Felipe MSc, PhD. Profesor e Investigador Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Velásquez Salazar, Pamela MD, MSc (c), Investigadora Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Vera Giraldo, Claudia Yaneth MSc, Investigadora Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Posada Borrero, Ana María MD, Fisiatra, MSc, Grupo de Investigación Rehabilitación en Salud, Docente ocasional Departamento de Medicina física y rehabilitación de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Lugo-Agudelo, Luz Helena MD, Fisiatra, MSc, Coordinadora Grupo de Rehabilitación en Salud, Profesora titular de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Ramírez, Paola Andrea, Bibliotecóloga, Documentalista, Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones, Universidad de Antioquia

Gutiérrez-Rabá, Aura Victoria. Médica, Especialista en epidemiología clínica, candidata maestría en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Páez-Márquez, Carlos Said MD Especialista en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS

Cortés-Muñoz, Ani Julieth. Bacterióloga, MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Revisor

Vélez, Claudia Marcela. MSc, PhD. Profesora e Investigadora Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Osorio-Arango Luz Karime. Bacterióloga y laboratorista clínico, Esp. Epidemiología, MSc en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Agradecimientos

Claudia Marcela Vélez. MSc, PhD. Profesora e Investigadora Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Duber Ignacio Osorio Bustamante. Odontólogo, Ms(c), Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia

Kelly Estrada Orozco. MD, Epidemióloga, MSc, PhD. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Lorena Mesa Melgarejo. Enfermera, MSc, PhD. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Elsa María Beltrán Antropóloga. MSc, PhD. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Andrea Lara Sánchez Politóloga. Especialista Políticas Públicas y Desarrollo, Especialista en Participación y Deliberación. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Sandra Bernal Olaya. Educación comunitaria, Asistente del Área de Participación y Deliberación. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Catalina Ascanio Noreña. MD, Especialista en medicina familiar, MSc. Protección social .Sociedad Colombiana de Medicina Familiar

María Fernanda Ordóñez Rubiano. Especialista en dermatología. Asociación Colombiana de Dermatología.

Carlos Eduardo Rojas Martínez. MD, Especialista en Medicina Bioenergética y Terapias Alternativas. Asociación Colombiana de Ozonoterapia.

Francisco Moscote Moscote. MD, Especialista en anestesiología. Asociación Colombiana de Ozonoterapia.

Carlos Alejandro López Alban. MD, Especialista en deportología y en medicina alternativa con énfasis en osteopatía y quiropráctica, MSc. Asociación Colombiana de Ozonoterapia.

Myriam Sthefany Niño Ruiz. MD, Especialista en tratamiento del dolor y en adicciones. Asociación Colombiana de Profesionales Médicos en Ozonoterapia.

Carlos Lázaro Pérez García. MD, Especialista en medicina familiar y en terapia neural y terapias alternativas. Sociedad Colombiana de Medicina Integrativa, Homeopatía y Homotoxicología.

Jaime Gallego Jiménez. MD, Especialista en Medicina alternativa, terapia neural, fitoterapia y ozonoterapia. Fundación Universitaria Luis G. Paéz

José Fernando García Jaramillo. Odontólogo Neurofocal, Especialista en Medicina Biológica con énfasis en Homotoxicología, en Fitoterapia.

Rosa Liliana Calderón. MD, Especialista en Medicina Alternativa y Terapéuticas Complementarias, en Medicina antihomotóxica y homeopatía, y en abordaje integral del dolor.

Arturo O'Byrne Navia. MD, Especialista en Medicina Deportiva, Nutrición Clínica, Fitoterapia Clínica, Terapia Neural y Ozonoterapia.

Napoleón González Gil. MD, Especialista en Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal y Especialista en Medicina y Salud Integrativa.

Defensoría del pueblo: Mery Bolívar Vargas y María Clemencia Pinzón.
Ministerio de Salud y Protección Social: Claudio Quito Viasus.

Entidad que solicita el estudio

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco del procedimiento técnico-científico y participativo para la determinación de los servicios y tecnologías que no podrán ser financiadas con recursos públicos asignados a la salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 182 de 2020.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas. En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Consideraciones técnicas

Los aportes, análisis, conceptos y recomendaciones de este estudio tendrán un alcance consultivo, informativo y orientador, sin carácter vinculante para la toma de decisiones por parte del Ministerio de Salud y Protección Social. El desarrollo de este estudio técnico se limita al análisis de la nominación como esta fue publicada por el MinSalud, y se circunscribe al estudio de los criterios por los cuales la tecnología fue nominada.

Citación

Patiño-Lugo D, Velásquez Salazar P, Vera Giraldo CY, Posada Borrero AM, Lugo-Agudelo LH, Ramírez PA. Estudio técnico de ozonoterapia para todas las indicaciones en el marco del procedimiento técnico científico y participativo de exclusiones. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Carrera 49 A # 91-91
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
contacto@iets.org.co

© Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

Tabla de contenido

Resumen ejecutivo	8
Informe técnico- científico	14
1. Alcance.....	14
1.1. Identificación de la nominación	14
1.1.1. Identificación y descripción de la tecnología nominada con sus características e indicación.....	14
1.1.2. Identificación y descripción del criterio o criterios de exclusión por los cuales fue nominada la tecnología	19
1.2. Metodología para el análisis del criterio de nominación	20
1.2.1. Pregunta de política en salud	20
1.2.2. Pregunta de investigación	20
1.2.3. Criterios de elegibilidad	22
1.2.4. Búsqueda de información	23
1.2.5. Tamización, selección y extracción	25
1.2.6. Evaluación de calidad	26
2. Resultados	26
Criterio A	26
2.1. Resultados de la búsqueda de la información	26
2.2. Resultados panel de expertos	27
Criterio B y C.....	35
2.3. Resultados de la búsqueda, tamización y selección	35
2.4. Síntesis de la evidencia.....	36
2.4.1. Condiciones musculoesqueléticas	37
2.4.1.1. Osteoartritis de rodilla.....	37
2.4.1.2. Dolor lumbar	42
2.4.2. Otras condiciones osteomusculares.....	50
2.4.3. Úlcera en pie diabético.....	54
2.4.4. Úlceras venosas de miembros inferiores	58
2.4.5. Periodontitis.....	62
2.4.6. Disfunción temporomandibular	70
2.4.7. Caries	75
2.4.8. Condiciones dermatológicas	79
2.4.9. Proctitis inducida por radioterapia.....	81
2.5. Información de vigilancia post- comercialización.....	82
2.6. Análisis de la información enviada por el nominador.....	85

2.7. Análisis de las objeciones, observaciones o aportes realizados con respecto a la nominación	85
3. Recomendaciones	97
3.1. Consideraciones a tener en cuenta para el análisis de la recomendación..	97
4. Referencias	98
5. Anexos	105
Anexo 1. Registros sanitarios.....	105
Anexo 2. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas	108
Anexo 3. Proceso de participación	114
Anexo 4. Transcripción del panel.....	119
Anexo 5. Cuestionario panel expertos.....	142
Anexo 6. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios	147
Anexo 7. Herramientas para la evaluación de riesgo de sesgos por tipo de diseño....	153
Anexo 8. Calificación GRADE para desenlaces	222
Anexo 9. Perfiles de evidencia GRADE	225

Resumen ejecutivo

Estudio técnico-científico de ozonoterapia para todas las indicaciones en el marco del procedimiento técnico científico y participativo de exclusiones

1. Descripción de la nominación

Nombre de la tecnología y número de nominación:

La tecnología nominada para exclusión es la Ozonoterapia con el código asignado en Mi vox populi 1220, clasificada como procedimiento.

La indicación para la cual fue nominada la tecnología

Todas las indicaciones.

Criterios de nominación

- A) Tiene como finalidad principal un propósito cosmético o suntuario no relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas.
- B) No existe evidencia científica sobre su seguridad y eficacia clínica. La ozonoterapia no está aprobada ni por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ni por la Administración de Medicamentos y Alimentos americana (FDA). La administración endovenosa directa ha sido catalogada como un método no seguro.
- C) No existe evidencia científica sobre su efectividad clínica.

2. Pregunta de política y pregunta de investigación

El estudio de exclusión de ozonoterapia plantea responder a las siguientes preguntas de política:

- Criterio A: En Colombia, con base en la información disponible o la opinión de los expertos sobre el propósito cosmético o suntuario no relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional vital de las personas, la Ozonoterapia para todas las indicaciones ¿debería ser excluida de la financiación con recursos públicos asignados a la salud?
- Criterio B y C: En Colombia, con base en la evidencia científica disponible sobre la efectividad clínica, la seguridad y eficacia clínica, la Ozonoterapia para todas las indicaciones ¿debería ser excluida de la financiación con recursos públicos asignados a la salud?

La pregunta de investigación se presenta a continuación:

Elemento	Criterio A	Criterios B y C
Población	Pacientes con todas las indicaciones de uso de la tecnología	En pacientes adultos hombres y mujeres, con enfermedades crónicas, osteomusculares, heridas y úlceras, condiciones estéticas, odontológicas y dermatológicas
Intervención	ozonoterapia	La Ozonoterapia por administración intravenosa directa, como auto hemoterapia mayor (MAH), como terapia de ozono hiperbárico (HBO3), inyección en cavidades corporales (terapia prolozona o proloozona), inyección local, insuflación rectal e ingesta oral de agua ozonada; o por cualquier otra vía de administración reportada en la literatura.
Comparador	El análisis del criterio que tenga como finalidad principal un propósito cosmético o suntuario no relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas, por el cual fueron nominadas las tecnologías no se identifican comparadores con la misma indicación.	El cuidado usual de cada condición, siempre y cuando sean una práctica clínica estándar y tengan habilitación mediante registro INVIMA o resolución del ministerio
Desenlaces	No aplica, en el abordaje metodológico para el análisis del criterio A: que tenga como finalidad principal un propósito cosmético o suntuario no relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas, por el cual fue nominado el procedimiento no se requiere la identificación de desenlaces	Dolor, Recuperación de la función, calidad de vida, seguridad y otros desenlaces críticos encontrados durante la revisión de la literatura

3. Metodología

Criterio A: Para el criterio relacionado con si la tecnología tiene un propósito cosmético y/o suntuario, se realizó un abordaje a partir de información de carácter cualitativo que se obtuvo por medio de la realización de un panel de expertos, que tuvo en consideración áreas relacionadas con la tecnología como: medicina alternativa, ozonoterapia, reumatología, anestesiología, dermatología, medicina familiar y medicina del dolor, a partir de las discusiones generadas con base a enunciados relacionados con la esfera funcional y curso clínico, adicionalmente por medio de un cuestionario que sirvió de insumo para definir patologías con propósito cosmético y/o suntuario, teniendo en cuenta la gran cantidad de usos relacionados con la ozonoterapia en diferentes condiciones; patologías que se definieron con la mayoría de votos y se dio un espacio adicional para complementar condiciones en caso de ser necesario, así se conocieron los diferentes argumentos y juicios clínicos, usados en el análisis cualitativo con la identificación de patrones y temas iterativos que se recogieron durante el panel para así poder generar la recomendación respectiva y consideraciones

Criterio B: Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en los últimos 5 años, en todos los idiomas, con disponibilidad de texto en internet. La búsqueda incluyó las bases de datos bibliográficas especializadas: PubMed, Cochrane Library, Embase, ScienceDirect, BIREME- LILACS y Epistemonikos. Además, consultas en los centros de recursos y portales de evaluación de tecnologías para recuperar publicaciones grises pertinentes y otras fuentes de información como el INVIMA, artículos de investigación del medicamento, fichas técnicas del medicamento. Para los casos en los cuales no se encontraron revisiones sistemáticas, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados ampliando el periodo de búsqueda a 10 años. Se realizó selección de estudios por título y resumen por dos evaluadores independientes y en los seleccionados se evaluó el cumplimiento de los criterios de inclusión mediante evaluación de texto completo. Se realizó evaluación de la calidad de los estudios incluidos mediante ROBIS y ROB-2 según el tipo de estudio. La síntesis de la evidencia se presenta de forma narrativa y usando la metodología GRADE.

4. Resultados

Criterio A:

La ozonoterapia se considera como una terapia coadyuvante en el tratamiento de diferentes condiciones, su efecto terapéutico se atribuye a su mecanismo de acción relacionado con el estrés oxidativo tanto controlando como modulando el mismo, no solo considerado una terapia coadyuvante sino que de manera iterativa se identificó un cambio significativo en el manejo del dolor, y entre aquellas condiciones en las que cambia el curso clínico de la enfermedad, distinguen su uso coadyuvante en el tratamiento de cáncer, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes de difícil manejo, patología periodontal, patologías osteomusculares y dolor asociado, entre otros.

Al abordar y con el fin de precisar todas las condiciones, se consideró que en el blanqueamiento dental, las lipodistrofias, estrías, procedimientos de belleza en general, disminución de líneas de expresión y alopecia de origen hereditario entre esas la alopecia androgénica, la ozonoterapia tiene un propósito cosmético y/o suntuario.

Criterio B:

Osteoartritis de rodilla (OA): se evaluaron tres revisiones sistemáticas por ser las que mayor cantidad de estudios abarcan. Costa y Cols. (1) compararon inyecciones intrarticulares de ozono con placebo, ácido hialurónico, plasma rico en plaquetas, radiofrecuencia, dextrosa hipertónica, celecoxib y glucosamina. La RS no presenta resultados. Se concluye que no hay una evidencia suficiente a favor de la ozonoterapia en OA de rodilla. Oliveiro y cols.(2) en EVA al mes no mostró mejoría de la terapia de ozono comparada con el control, hubo mejoría al comparar el mismo grupo, a los 3 meses fue a favor de la terapia con ozono, a los seis y doce meses mostró una mejoría a favor de otros tratamientos. En WOMAC se encontró al mes diferencia significativa a favor de otros tratamientos, a los tres meses hubo diferencia estadísticamente significativa a favor de la ozonoterapia, a los seis y doce meses a favor de otros tratamientos. Sconza y cols. (3), 2020, se comparó ozono con ácido Hialurónico, corticosteroides, placebo, dextrosa hipertónica, radiofrecuencia y celecoxib mas glucosamina y se midió EVA y WOMAC. No hubo complicaciones mayores, debido a la variabilidad de las intervenciones y los comparadores los autores no pudieron hacer metaanálisis.

Dolor lumbar: se encontraron tres revisiones sistemáticas. El estudio de Steppan y cols. (4), con alto riesgo de sesgos, buscó determinar los efectos del tratamiento con oxígeno/ozono de las hernias de disco con respecto al dolor, la función y la tasa de complicaciones, los autores concluyen que el tratamiento con oxígeno/ozono es un procedimiento efectivo y seguro y que el dolor y la función son similares a los de pacientes tratados con discectomía quirúrgica, pero la tasa de complicaciones es menor (<0.1%) y el tiempo de recuperación es significativamente más corto. Andrade y cols. (5) (bajo riesgo de sesgos), evaluó la efectividad del ozono y otras terapias para el alivio del dolor lumbar en adultos, que sugieren que el ozono es más efectivo para el alivio del dolor. El metaanálisis con respecto a la efectividad en el alivio del dolor no mostró diferencia significativa entre grupos a los tres meses, pero si mostró una mayor efectividad a los seis meses a favor del grupo de ozono. Costa y cols. (6) (alto riesgo de sesgos), tuvo como objetivo evaluar la efectividad y la seguridad de la ozonoterapia en pacientes con hernia de disco y dolor lumbar, no se hizo metaanálisis debido a la heterogeneidad, pero presentaron los resultados de manera cualitativa.

Fascitis plantar: el estudio de Babaei-Ghazani y cols (7) con bajo riesgo de sesgos, comparó infiltración con ozono con infiltración con corticoesteroides. No hubo diferencias significativas en ninguno de los desenlaces a las dos y doce semanas, excepto en el dolor en la mañana a las dos semanas que fue mejor en el grupo manejado con esteroides, y el grosor de la fascia plantar en donde esta fue menor en el grupo tratado con esteroides. El estudio de Bahrami y cols. (8) con riesgo moderado de sesgos, comparó ozono con corticoesteroides a la semana ($p=0.001$) y al mes ($p=0.035$) tuvieron menos dolor los pacientes del grupo de corticosteroides. A los tres meses no hubo diferencia. En la FAAM hubo mejoría estadísticamente significativa en la semana en el grupo de ozono. A la semana y al mes los desenlaces son mejores en el grupo de corticoides. Al tercer mes están iguales.

En otras condiciones: hombro doloroso, tendinopatías como el codo de tenista, la rodilla del saltador, la tenosinovitis de De Quervain, el síndrome del túnel del carpo y el síndrome del túnel del tarso la evidencia es de muy baja calidad con estudios con alto riesgo de sesgos. En estas condiciones no existe evidencia para recomendar el ozono.

Úlcera diabética: en la revisión sistemática de Liu y cols. (9), se incluyeron tres ensayos clínicos, dos de ellos con alto riesgo de sesgos y uno con riesgo incierto. Los autores concluyen que no se pueden sacar conclusiones firmes con respecto a la efectividad de la ozonoterapia para las úlceras del pie en personas con diabetes. En el ensayo clínico de Izadi (10) compararon el tratamiento con ozono local (gel e inyección subcutánea) más ozono sistémico (Intravenoso o intrarrectal) más cuidado usual (Antibiótico, vendajes, desbridamiento quirúrgico) versus solo el cuidado usual. El estudio tiene alto riesgo de sesgos. No es posible comparar el tiempo de curación porque en el grupo de control no muestran el resultado, solo reportan que el tiempo de curación fue menor. Para el desenlace amputación (19/100 en el grupo de ozono vs 57/100 en el grupo control), no es posible conocer el tiempo de seguimiento de los pacientes o si fue similar en ambos grupos. En los estudios incluidos en la presente evaluación los intervalos de confianza para el RR cruzan el umbral de diferencias mínimas importantes en cuanto al número de úlceras curadas. Certeza en la evidencia baja y muy baja.

Úlceras venosas de miembros inferiores: se encontró una revisión sistemática de ozono tópico en aceite, año 2018 y un ECA de ozono en gas combinado con terapia laser endovenosa Solovestru y cols (11), 2016. La revisión sistemática con alto riesgo de sesgos incluyó un ECA y dos cuasi-experimentos, los cuales tienen limitaciones importantes en la calidad metodológica y los autores no discuten las posibles implicaciones de estas limitaciones, en el metaanálisis, el I^2 mostró una heterogeneidad moderada. El ECA con alto riesgo de sesgos evaluó desenlaces críticos de curación de la úlcera, mediante la aplicación diaria de aceite ozonizado en aerosol con 15% de aceite de girasol ozonizado (9.6% de O_3), versus cuidado estándar y aplicación de crema de epitelización, en un plazo de 30 días, el cual reporta una certeza en la evidencia de muy baja calidad, por lo tanto, la intervención puede aumentar el número de úlceras curadas de manera insignificante o de manera clínicamente significativa. Ningún participante en el grupo control alcanzó este desenlace en este periodo de seguimiento el cual está a favor de la intervención. El estudio de Zhou y cols.(12) (2016), es un piloto para comprobar la factibilidad de la técnica y evaluar la curación completa de la úlcera, evaluados con un baño de gas de ozono combinado con terapia de laser endovenoso (50 pacientes) o solo la terapia de laser (42 pacientes). Se concluye que la proporción de curación de la úlcera en el grupo de gas de ozono fue mayor que el grupo de terapia de laser sola a los 12 meses de seguimiento, debido a la alta incertidumbre de la evidencia y a la dirección positiva del efecto podemos sugerir una actualización de la recomendación que se genere.

Periodontitis: se encontró una revisión sistemática con meta análisis con bajo riesgo de sesgos, publicada en

el año 2019 (13) en esta el uso de Agua ozonizada + SRP vs SRP no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para los desenlaces CAL, PD e IP en el seguimiento entre 18 días a 3 meses. Para el uso de Gas ozonado + SRP vs SRP no hubo diferencia significativa entre los tratamientos para CAL, PD, IP en el seguimiento entre 18 días a 3 meses. Para Agua ozonizada + SRP vs SRP + CLX no se encontró diferencia para PD, IP, CAL entre los grupos en el seguimiento entre 18 días a 3 meses. En la comparación de Agua ozonizada + SRP vs SRP + PII, se encontró reducción de PD e IP a favor del tratamiento con ozono. La diferencia no se considera clínicamente significativa.

Al comparar, gas ozonado + SRP vs SRP + Er: YAG, se encontró mejoría en CAL y PD a favor del Er: YAG. Esta revisión sistemática incluyó un estudio adicional que no fue incluido en los metaanálisis y fue revisado como estudio individual encontrándose alto riesgo de sesgos.(14) Se comparó ozono gaseoso tópico + SRP vs SRP + placebo en periodontitis moderada a severa de pacientes adultos. Al comparar las diferencias antes y después del tratamiento, se encontró que ozono fue superior al comparador en CAL. La diferencia no se considera clínicamente significativa. No hubo diferencias en PD e IP. Nivel de certeza en la evidencia muy baja. Se revisó 1 ensayo clínico aleatorizado adicional del año 2014 con alto riesgo de sesgos (15), comparó la aplicación subgingival de gel de aceite de oliva ozonizado como complemento del raspado y alisado radicular en la periodontitis agresiva. Hubo diferencias estadísticas a favor del ozono en el seguimiento a 3 meses en IP, PD, CAL; hubo diferencias a favor del ozono en el seguimiento a 6 meses en PD, no hubo diferencias significativas entre los grupos a 6 meses para IP y CAL. Las diferencias no se consideran clínicamente importantes. Nivel de certeza en la evidencia baja y muy baja.

Disfunción temporomandibular: se encontró una revisión sistemática evaluada con alto riesgo de sesgos del año 2019(16). Se comparaba ozonoterapia con otras terapias, pero no fue clara la presentación de los estimados del efecto, por lo cual se decidió evaluar los estudios que componían la revisión sistemática de forma individual. Los tres estudios (12,17–19) que evaluaron los desenlaces críticos (Celakil, 2017; Celakil, 2019; Daif 2012) presentan alto riesgo de sesgos. Al comparar ozono no invasivo muscular vs placebo hubo diferencia a favor del grupo de ozono al comparar los grupos. Esta diferencia no es clínicamente significativa según los establecido. Nivel de certeza en la evidencia muy baja. No hubo diferencias significativas entre los grupos para el desenlace máxima apertura oral a 1 mes, a 3 meses hubo diferencia al comparar los grupos a favor del ozono. Nivel de certeza en la evidencia baja y muy baja. Al comparar ozono no invasivo muscular vs placa oclusal no hubo diferencia significativa entre los grupos en el seguimiento entre 2 semanas a 1 mes. Nivel de certeza en la evidencia muy baja. Al comparar ozono intraarticular vs AINE + relajante muscular en el índice clínico de disfunción de Helkimo, no se presenta análisis estadístico entre los grupos. Nivel de certeza en la evidencia muy baja.

Caries: se encontraron 2 revisiones sistemáticas (20,21), una con alto riesgo de sesgos y una con bajo riesgo de sesgos, ya que esta no concluye nada acerca de ozonoterapia se tomaron los estudios individuales incluidos. Holmes 2003 realizado en pacientes con lesiones cariosas de raíz primaria coriácea (PRCL), con riesgo alto de sesgos, comparo HealOzone con placebo, hubo mejoría a favor del grupo de ozono a los 12 y 18 meses en la progresión clínica. En Yazıcıoglu y cols. (22), con riesgo alto de sesgos, se compararon diferentes grupos de tratamiento incluyendo ozono gaseoso + higiene oral comparado con higiene oral. El estudio muestra que hubo diferencias al comparar progresión clínica ($P=0.001$). En cuanto a progresión radiológica, no se encontraron diferencias en progresión radiológica entre los grupos ($P=0.095$). Nivel de certeza en la evidencia baja y muy baja. La Guía de NICE “*HealOzone for the treatment of tooth decay (occlusal pit and fissure caries and root caries)*” no recomiendan para el tratamiento de caries dental (hoyo oclusal y caries de fisura y caries de raíz), excepto en ensayos clínicos controlados aleatorizados bien diseñados.

Dermatología: en el estudio de Lu (23) con alto riesgo de sesgos en *Tinea pedis*, compararon el tratamiento con ozono (agua y aceite de ozono) versus clorhidrato de naftifina y crema de ketoconazol. Los desenlaces que tuvieron en cuenta fueron la infección micológica y los signos y síntomas clínicos. Para el desenlace infección micológica no hubo diferencias estadísticamente significativas. Para el desenlace de mejoría en los signos síntomas el estudio reporta que los cambios en los signos y síntomas al final de la primera, segunda y cuarta semana no mostraron diferencias significativas. En el estudio de Zeng (24) con alto riesgo de sesgos en pacientes con dermatitis atópica compararon el uso de ozono tópico vs agua y aceite basal. Para evaluar el efecto de la terapia de ozono en la gravedad de la dermatitis atópica, el estudio utilizó la escala de SCORAD y encontró una disminución de un 22,15% (IC 95%, $P=0,0001$) después de un tratamiento de tres días. El tercer estudio compara el uso de aceite de ozono en pacientes con onicomiosis para determinar la cura clínica y micológica (25). Estudio con alto riesgo de sesgos. El estudio encontró que, a los tres meses, 181 pacientes del grupo experimental alcanzaron la cura clínica y micológica y solo 27 en el grupo control lo hicieron. La

certeza en la evidencia es baja y existe una alta incertidumbre.

Proctitis inducida por radioterapia: la guía de práctica clínica de la sociedad americana de cirujanos de colon y recto no recomienda la aplicación de ozonoterapia para el tratamiento de la proctitis inducida por la misma. Recomendación fuerte proveniente de evidencia de baja calidad. (26)

5. Alertas de seguridad (Vigilancia post-comercialización)

Actualmente la ozonoterapia no se encuentra aprobada para su uso en Estados Unidos, según el código federal de regulaciones en su título 21, Parte 801, dispositivos médicos; el ozono “es un gas tóxico sin aplicación médica útil conocida en terapia específica, complementaria o preventiva. Para que el ozono sea eficaz como germicida, debe estar presente en una concentración mucho mayor a la que el hombre y los animales pueden tolerar sin peligro”. La ozonoterapia tampoco se encuentra aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

En Cuba la ozonoterapia se encuentra reconocida como práctica médica, en Brasil su uso se encuentra aprobado en odontología. En Grecia no se encontraron reportes en fuentes oficiales consultadas, en Turquía no se encontró en lista oficial de regulaciones y guías del ministerio, únicamente en Gaceta Oficial del Ministerio de Salud. En México se reconoce el uso de equipos de ozonoterapia, y en el estado de Nuevo León se incluye la ozonoterapia o como parte de las terapias alternativas. En Portugal solo se encontró información de listas de precios para cuatro terapias de ozono. En Italia solo se encontró información referente al uso del equipo para terapia del dolor y cuidados paliativos. En China no se encontró información oficial en el sitio web de la federación china. España la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, se encontraron dos informes de evaluaciones de tecnologías sanitarias.

6. Análisis de la evidencia enviada por el nominador y análisis de objeciones

La ozonoterapia no está aprobada ni por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ni por la Agencia Americana (FDA). La administración endovenosa directa ha sido catalogada como un método no seguro. No adicionan ninguna referencia o evidencia bibliográfica que soporte la justificación.

7. Recomendación(es) de política

Criterio A: Se recomienda excluir por el criterio cosmético o suntuario, la ozonoterapia para el uso o tratamiento de blanqueamiento dental, lipodistrofias, estrías, procedimientos de belleza en general, disminución de líneas de expresión y alopecia de origen hereditario entre esas la alopecia androgénica, de la financiación con recursos públicos de la salud, por considerarse que tiene una finalidad cosmética y/o suntuaria.

Criterio B: Con base en los resultados previos, se recomienda excluir de la financiación con recursos públicos asignados a la salud, el uso de ozonoterapia para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla, dolor lumbar, enfermedad discal, radiculopatía, condromalacia, tendinopatías (codo de tenista y rodilla del saltador), hombro doloroso, Tenosinovitis de De Quervain, Síndrome del túnel del carpo, síndrome del túnel del tarso, úlceras diabéticas, úlceras venosas de extremidades inferiores, periodontitis, disfunción temporomandibular, caries, condiciones dermatológicas y proctitis inducida por radiación en pacientes adultos.

8. Consideraciones a tener en cuenta para el análisis de la recomendación

Criterio A: Para el análisis de la recomendación es importante tener en cuenta las perspectivas de cada uno de los asistentes al panel pues fueron disímiles al argumentar sobre si se consideraba que en alguna de las condiciones el uso de la ozonoterapia no era indispensable, se evidenció que los profesionales que llevaban mayor tiempo de experiencia, hasta de 30 años, ejerciendo con el uso de esta tecnología argumentaban que a pesar de ser una terapia coadyuvante, era indispensable en todas y cada una de las patologías. Por lo que, esta consideración de la experticia en razón al uso de la tecnología de manera cotidiana por parte de los expertos y desde el análisis cualitativo de los datos, configura un interés que marca de manera significativa los argumentos que muchos de ellos emiten sobre la tecnología. Tan solo la delegada de la Asociación Colombiana De Dermatología y Cirugía Dermatológica fue enfática en mencionar la falta de evidencia

científica en el área de dermatología que demuestre la efectividad de la ozonoterapia. Por lo antes mencionado se considera importante tener en cuenta, la evaluación de efectividad y seguridad del uso ozonoterapia

Criterio B: Se considera que estas recomendaciones se deben evaluar cuando haya nuevos estudios de mejor calidad que contribuyan a responder a las preguntas de eficacia, efectividad y seguridad.

Estas recomendaciones representan la posición del grupo desarrollador del estudio técnico, a las cuales se llegó tras la realización de una revisión sistemática rápida de la literatura. Las recomendaciones están orientadas a informar una decisión de financiamiento en el marco de la aplicación de la Resolución 330 de 2017, en ningún caso reemplaza las recomendaciones vigentes para la práctica clínica, ni el juicio médico sobre la atención de las condiciones presentadas. La formulación de las recomendaciones se basó en el análisis de la nominación como esta fue publicada por el MinSalud, y se delimitó al estudio de los criterios por los cuales fue nominada la tecnología.

Informe técnico- científico

Estudio técnico-científico de ozonoterapia para todas las indicaciones en el marco del procedimiento técnico científico y participativo de exclusiones

1. Alcance

1.1. Identificación de la nominación

Esta información ha sido tomada de la nominación presentada en el portal mi vox populi:

Nombre de la tecnología y numero de la tecnología: 1220 Ozonoterapia
<p>Nominador: EPS SANITAS</p> <p>Nombre la enfermedad o condición de salud que motiva la nominación de exclusión de la tecnología: Todas las indicaciones</p> <p>Criterio de nominación:</p> <ul style="list-style-type: none"> A) Que tengan como finalidad principal un propósito cosmético o suntuario no relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas. B) Que no exista evidencia científica sobre su seguridad y eficacia clínica C) Que no exista evidencia científica sobre su efectividad clínica <p>Información adicional u observaciones: Ninguna</p>

1.1.1. Identificación y descripción de la tecnología nominada con sus características e indicación.

Descripción de la tecnología: el ozono (O₃) es una molécula cíclica inestable compuesta por tres átomos de oxígeno, con un fuerte poder oxidante, altamente soluble en agua. (27) La ozonoterapia es la administración terapéutica de este gas para el tratamiento de diversas patologías (28).

Se plantea que el ozono como terapia modula el sistema inmune a través del equilibrio entre citoquinas inflamatorias y antiinflamatorias, aumenta la producción de glóbulos rojos, mejora la reología de los mismo, aumenta las enzimas antioxidantes y aumenta la producción de glutatión; mediante inducción de especies reactivas de oxígeno y productos conocidos como ozonides (productos lipídicos oxigenados) (29).

Para crear ozono terapéutico se usa típicamente un generador de ozono que toma un flujo de oxígeno puro el cual es sometido a un voltaje de entre 5.000 y 15.000 Voltios, esto provoca la ruptura de moléculas individuales de O₂ en dos átomos de oxígeno no unidos que luego se recombinan con otra molécula de oxígeno generando O₃. Este O₃ se mezcla con O₂ para obtener la mezcla deseada de O₂O₃. El excedente de ozono es dirigido luego a un catalizador donde es destruido para evitar que el gas sea liberado en el

ambiente, ya que este es altamente tóxico y puede causar irritación al ser inhalado e incluso ser letal (27).

En cuanto a la dosificación, hacen falta protocolos estandarizados, la dosis usualmente es entre 5 y 15 ml pero depende de la extensión del tejido o cavidad a tratar (30). La dosis óptima de ozono descrita para proporcionar un efecto antiinflamatorio y analgésico, en ausencia de reacciones adversas, se ha estimado entre 20 y 40 $\mu\text{g/ml}$ de gas por ml de sangre. El rango de tolerancia es en cambio mucho más ancho: 10-80 $\mu\text{g/ml}$. Según algunos estudios, por encima de 40 $\mu\text{g/ml}$ de ozono tiene un efecto antimicrobiano y antiviral, dependiente de la dosis (27).

Entre las formas de aplicación del ozono médico se encuentran la vía tópica, infiltrativa y sistémica. La aplicación tópica suele ser directa, con el uso de bolsas de cierre hermético o mediante agua o aceites ozonizados, esta es la vía de aplicación preferida en el manejo de úlceras y heridas. Las infiltraciones son usadas para el manejo de afecciones musculoesqueléticas. La ozonoterapia sistémica se realiza por múltiples vías entre ellas la inyección intravenosa directa (31); la insuflación rectal y la auto hemoterapia que puede ser “mayor” o “menor”. La auto hemoterapia mayor consiste en la extracción de una cantidad determinada de sangre, que sin salir de un circuito cerrado es puesta en contacto con el gas, con el que reaccionará hasta la dilución de este; tras unos minutos la sangre se re infunde. En la “auto hemoterapia menor” la mezcla tiene lugar en una jeringa, y la sangre ozonizada se inyecta por vía intramuscular (30).

A través de un documento presentado como consenso de expertos, la asociación sin ánimo de lucro, regida por legislación española; ISCO3 (*International Scientific Committee of Ozone Therapy*), resalta que la ozonoterapia se usa como tratamiento complementario al cuidado estándar para el manejo de los pacientes en las diferentes patologías y que la misma como tratamiento médico debe ser realizada por profesionales médicos.

Contraindicaciones Ozonoterapia sistémica

Absolutas: Déficit de glucosa-6-fosfatodehidrogenasa.

Relativas: Infarto agudo de miocardio, embarazo, Hipertiroidismo tóxico no compensado - estado de Graves Basedow, Trombocitopenia menor de 50.000 y trastornos graves de la coagulación, Grave Inestabilidad Cardiovascular, Intoxicación aguda por alcohol, Infarto agudo de miocardio, Hemorragia masiva y aguda, Durante estados convulsivos, Hemocromatosis, Pacientes que reciben tratamiento con cobre o hierro. (32)

Contraindicaciones Ozonoterapia Infiltrada

Cuadros hemorrágicos, pacientes anticoagulados (30).

En el documento de nominación no se encuentran identificados los códigos de la Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS) para la tecnología y los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª edición (CIE10) para la condición o enfermedad.

En la resolución 3495 de 2019 del ministerio de salud y protección social, publicada el 24 de diciembre del 2019 (33) la ozonoterapia se ha formulado bajo el código CUPS 939601 descrita como *Otra terapia con oxígeno* (efecto citoreductivo oxigenadores terapia catalítica por oxigenoterapia con oxígeno). Este procedimiento no se encuentra financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) y es solicitado mediante la plataforma Mi Prescripción (MIPRES)

Definición para el código CUPS 939601: procedimiento terapéutico consistente en la inhalación de oxígeno cuya finalidad es restablecer la normalidad en las alteraciones fisiopatológicas del intercambio de gases en el sistema cardiopulmonar, a través de un catéter nasal, carpa, cámara o máscara.

Registro INVIMA

En la búsqueda a través del portal de consultas del INVIMA se encontraron en total veintinueve registros INVIMA correspondientes a once registros de equipos generadores de Ozono, cinco de aceite de ozono, uno de jabón de ozono, cinco de crema de ozono, dos de champú de ozono, gel íntimo, crema dental, gel de baño, gel antibacterial y leche tónica. La mayoría de estos registros se encuentran actualmente vigentes exceptuando uno para equipo generador de ozono actualmente cancelado, dos para crema de ozono vencidos y un registro de leche tónica vencido. La ampliación de esta información se puede encontrar en el **Anexo 1**.

Mediante búsqueda libre se encontraron tres registros adicionales actualmente vigentes: La aprobación mediante registro sanitario No.INVIMA 2015DM-0013027 para generar y fabricar generador de ozono médico VIDOX-O3 como equipo de apoyo terapéutico contempla realizar tratamientos médicos como “dolor articular por osteoartritis y artritis, síntoma de colon irritable, úlceras, discopatías, enfermedades autoinmunes (Lupus, Sjogren)”(34).

Aprobación mediante registro sanitario No.INVIMA 2016DM-0015318 para fabricar y vender BIOXO- dispositivo generador de ozono medicinal como equipo de apoyo terapéutico para apoyo de patología osteomusculoarticular espasmos musculares, discopatías, hernias discales, artritis reumatoide, síndrome de túnel del carpo, enfermedad vascular: úlcera en pie diabético, Infecciosa: úlceras, celulitis, abscesos en piel (35). Y mediante registro sanitario No.INVIMA 2017DM-0016609 para fabricar y vender equipo generador y dosificador de ozono O3 CLINIC como equipo de apoyo diagnóstico el cual no reporta las patologías en las cuales se puede usar en el campo estético y médico (36).

Ya que la nominación de la tecnología Ozonoterapia se realizó para todas las indicaciones, se realizó búsqueda exploratoria en PubMed, usando la estrategia de búsqueda exploratoria construida la cual puede encontrarse en el **Anexo 2**. Se revisaron las revisiones sistemáticas y narrativas encontradas en busca de las posibles condiciones para las cuales se usa la ozonoterapia en el mundo. Estas condiciones fueron complementadas con las indicaciones planteadas en los registros sanitarios encontrados a través del portal de consultas del INVIMA.

Entre los usos reportados encontrados figuran:

Tabla 1. Indicaciones de uso de ozonoterapia

Grupo	Enfermedad	CIE 10
Enfermedades crónicas:	Enfermedad arterial coronaria (37)	Puede encontrarse entre I20-I25 Enfermedades isquémicas del corazón
	Dermatomiositis (31)	M33.1 Dermatomiositis (aguda) (crónica) NCOP M33.0 Dermatomiositis juvenil
	Ateromatosis obliterante (37)	I87.8 Obliteración venosa
Enfermedades musculoesqueléticas:	Dolor lumbar asociado a hernia discal lumbar (6,38)	M54.5 Lumbago, lumbalgia M51.17 debido a un trastorno de disco intervertebral
	Síndrome facetario (39)	M53.8 Otras dorsopatías especificadas
	Hernia discal cervical (39)	M50 Trastornos de disco cervical M54.2 Cervicalgia
	Espondilólisis y espondilolistesis (37)	M43.0 Espondilólisis (adquirida) M43.1 Espondilolistesis (adquirida)
	Osteoartritis de rodilla (1,38)	M17.9 Gonartrosis (Artrosis de rodilla no especificada)
	Fibromialgia (40)	M79.7 Fibromialgia
	Síndrome doloroso miofascial (39)	M791 Mialgia
	Capsulitis adhesiva de hombro (39)	M75.0 Capsulitis adhesiva de hombro
	Bursitis de cadera (39)	M70.6 Bursitis área trocánteriana (o bursitis de cadera trocánterica) M70.7 Bursitis de cadera NCOP
	Bursitis subacromial (39)	M75.5 Bursitis subacromial
	Síndrome del túnel del carpo (39)	G56.0 Síndrome del túnel carpiano
	Dolor por ruptura parcial de tendón supraespinoso (39)	M75.1 Síndrome del supraespinoso (Desgarro o rotura del manguito de los rotadores, no especificada como traumática)
	Artritis reumatoide, estenosis lumbar espinal (39)	M48.06 Estenosis vertebral, región lumbar
	Osteoartritis vertebral (37)	M46.9 Artritis vertebral
Enfermedades neurológicas:	Enfermedades neurodegenerativas incluyendo esclerosis múltiple. (41)	G30 Alzheimer G31 Otras enfermedades degenerativas del sistema nervioso, no clasificadas bajo otro concepto G32 Otros trastornos degenerativos del sistema nervioso en enfermedades clasificadas bajo otro concepto. G35 Esclerosis múltiple
	Cefalea refractaria (37)	R51 Cefalea G43.C1 Síndrome con migraña refractaria
	Síndromes dolorosos (41)	R52.1 Dolor crónico intratable R52.2 Dolor crónico NCOP
	Síndrome doloroso regional complejo (29)	M89.0 Algoneurodistrofia
	Neuralgia pos herpética (42)	B02.2 Herpes zoster con otros compromisos del sistema nervioso G53.0 Neuralgia postherpes zoster
Manejo de heridas:	Manejo de úlceras en pie diabético(9)	E10.5 Diabetes mellitus insulino dependiente con complicaciones circulatorias periféricas E11.5 Diabetes mellitus no insulino dependiente con complicaciones circulatorias periféricas E12.5 Diabetes mellitus asociada con desnutrición con complicaciones circulatorias periféricas E13.5 Otras Diabetes Mellitus especificadas con complicaciones circulatorias periféricas E14.5 Diabetes mellitus no especificada con complicaciones circulatorias periféricas I79.2 Angiopatía periférica en enfermedades clasificadas en otra parte

Grupo	Enfermedad	CIE 10
		L98.4 Úlcera
	Úlceras de etiología isquémica (37)	I73.9 Enfermedad vascular periférica, no especificada
	Úlceras crónicas	L98.4 Úlcera crónica de la piel, no clasificada en otra parte I83.0 , I83.2 Úlcera varicosa
Medicina estética:	Acné	L70.Acné Puede encontrarse desde L70.0 – L70.9
Odontología	Caries dental (43),	K02 Caries dental Puede encontrarse entre K02 – K02.9
	Tratamiento de conductos (44)	Puede encontrarse entre K02 – K02.9 Caries dental K04 Enfermedades de la pulpa y de los tejidos periapicales K08 Otros trastornos de los dientes y de sus estructuras de sostén
	Manejo de complicaciones inflamatorias luego de extracción de tercer molar como el dolor, edema, trismo, infección y osteítis alveolar (45)	K08 Otros trastornos de los dientes y de sus estructuras de sostén K10 Otras enfermedades de los maxilares
	Liquen plano oral (46)	L28.0 Liquen L43.9 Liquen plano
	Gingivitis y periodontitis (46)	K04 Enfermedades de la pulpa y de los tejidos periapicales K05 Gingivitis y enfermedades periodontales
	Halitosis (46)	R19.6 Halitosis
	Osteonecrosis mandibular (46)	M87.0 – M87.9 Osteonecrosis
	Dolor posoperatorio (46)	K08.8 Otras afecciones especificadas de los dientes
	Eliminación de placa (46)	K03.6 Depósitos [acreciones] en los dientes
	Blanqueamiento dental (46)	K03.7 Cambios pos eruptivos del color de los tejidos dentales duros
	Hipersensibilidad de la dentina. (46)	K03.8 Otras enfermedades especificadas de los tejidos duros de los dientes
Otras condiciones	Enfermedad degenerativa ocular (41)	H18.4 Degeneración de la cornea H31.1 Degeneración coriorretiniana H27.8 Degeneración cristalino H35.3 Degeneración de la macula y del polo posterior del ojo
	Enfermedad coclear (37)	H80 – H83 Enfermedades del oído interno
	Pérdida auditiva neurosensorial (37)	H90 Pérdida de oído conductiva y sensoneuronal H90.3 Pérdida de oído sensoneuronal bilateral H90.4 Pérdida de oído sensoneuronal unilateral sin restricción auditiva en el lado contralateral H90.5 Pérdida de oído sensoneuronal sin especificar H90.6 Pérdida de oído mixta conductiva y sensoneuronal bilateral H90.7 Pérdida de oído mixta conductiva y sensoneuronal unilateral sin restricción auditiva en el lado contralateral H90.8 Pérdida de oído mixta conductiva y sensoneuronal sin especificar H91 Otras pérdidas de audición
	Cirrosis hepática (37)	K70 Enfermedad alcohólica del hígado K71 Enfermedad toxica del hígado K72 Insuficiencia hepática, no clasificada en otra parte

Grupo	Enfermedad	CIE 10
		K73 Hepatitis crónica, no clasificada en otra parte K74 Fibrosis y cirrosis del hígado K76 Otras enfermedades del hígado
	Alergias (42)	T78.4 Alergia no especificada T78 Efectos adversos, no clasificados en otra parte
	Prevención y tratamiento de toxicidad por quimioterapia (47)	T88.7 Reacción adversa a medicamento
	Cistitis crónica cistitis inducida por radiación (37)	N30 Cistitis N30.1 Cistitis intersticial N30.2 Otras cistitis crónicas N30.4 Cistitis por irradiación N30.9 Cistitis, no especificada
	Tratamiento adyuvante en tumores sólidos (27)	C00-C97 Tumores malignos D00- D09 Tumores in situ D10- D36 Tumores benignos D37-D48 Tumores de comportamiento incierto o desconocido
	Hepatitis C crónica (37)	B17 Otras hepatitis virales agudas B18 Hepatitis viral crónica B19 Hepatitis viral sin otra especificación
	Infección urinaria (37)	N30 Cistitis N34 Uretritis y síndrome uretral N12 Nefritis tubulointersticial, no especificada como aguda o crónica N15 Otras enfermedades renales tubulointersticiales

1.1.2. Identificación y descripción del criterio o criterios de exclusión por los cuales fue nominada la tecnología

La tecnología fue nominada para exclusión porque:

- A) Tiene como finalidad principal un propósito cosmético o suntuario no relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas.

Definición operativa: De acuerdo con el documento “Método para fase 2 PTC de análisis técnico-científico”(48) es aquella tecnología cuya intención corresponde a embellecer, aumentar la atracción, alterar la apariencia física o cualquier otra característica, o aquel que de conformidad con el criterio del grupo de análisis técnico-científico pretende alcanzar un fin innecesario o prescindible en el ámbito de la salud. Es decir, el uso de la tecnología no es requerido, sin ella no está en riesgo la vida o la capacidad funcional de las personas (48).

- B) No existe evidencia científica sobre su seguridad y eficacia clínica. La ozonoterapia no está aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA *European Medicines Agency*); ni por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA *Food and Drug Administration*). La administración endovenosa directa ha sido catalogada como un método no seguro.

Definición operativa: De acuerdo con el documento “Método para fase 2 PTC de análisis técnico-científico”, cuando se evalúa en términos de eficacia y seguridad esta nominación es aquella donde la tecnología que no presenta información generada de estudios de investigación en salud basados en un método objetivo, explícito y reproducible; aquella que presentando esta información no permite predecir los resultados en salud para los cuales fue diseñada o no permite establecer su grado de seguridad; o cuenta con nueva evidencia que demuestra su ineficacia o inseguridad para uso en humanos, preferentemente comparada con otras tecnologías disponibles en el país (48).

C) No existe evidencia científica sobre su efectividad clínica.

Definición operativa: Para el caso de la nominación por efectividad es aquella tecnología que no cuente con evidencia científica sobre su efectividad clínica o que los resultados de los estudios comparativos evidencien que su efectividad clínica es inferior frente a las alternativas disponibles (48).

1.2. Metodología para el análisis del criterio de nominación

1.2.1. Pregunta de política en salud

El estudio de exclusión de ozonoterapia plantea responder a las siguientes preguntas de política:

Criterio A

- En Colombia, con base en la información disponible o la opinión de los expertos sobre el propósito cosmético o suntuario no relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional vital de las personas, la Ozonoterapia para todas las indicaciones ¿debería ser excluida de la financiación con recursos públicos asignados a la salud?

Criterios B y C

- En Colombia, con base en la evidencia científica disponible sobre la efectividad clínica, la seguridad y eficacia clínica, la Ozonoterapia para todas las indicaciones ¿debería ser excluida de la financiación con recursos públicos asignados a la salud?

1.2.2. Pregunta de investigación

Elemento	Criterio A	Criterios B y C
Población	Pacientes con todas las indicaciones de uso de la tecnología	En pacientes adultos hombres y mujeres, con enfermedades crónicas, osteomusculares, heridas y úlceras, condiciones estéticas, odontológicas y dermatológicas
Intervención	ozonoterapia	La Ozonoterapia por administración intravenosa directa, como auto hemoterapia mayor (MAH), como terapia de ozono hiperbárico (HBO3), Inyección en cavidades corporales (terapia prolozona o proloozona), inyección local,

Elemento	Criterio A	Criterios B y C
		insuflación rectal e ingesta oral de agua ozonada; o por cualquier otra vía de administración reportada en la literatura.
Comparador	El análisis del criterio que tenga como finalidad principal un propósito cosmético o sustuario no relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas, por el cual fueron nominadas las tecnologías no se identifican comparadores con la misma indicación.	El cuidado usual de cada condición, siempre y cuando sean una práctica clínica estándar y tengan habilitación mediante registro INVIMA o resolución del ministerio
Desenlaces	No aplica, en el abordaje metodológico para el análisis del criterio A: que tenga como finalidad principal un propósito cosmético o sustuario no relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas, por el cual fue nominado el procedimiento no se requiere la identificación de desenlaces	Dolor, Recuperación de la función, calidad de vida, seguridad y otros desenlaces críticos encontrados durante la revisión de la literatura.

Selección de comparadores

La nominación de ozonoterapia fue dada para “Todas las indicaciones”, por lo tanto, los comparadores fueron seleccionados según lo encontrado al realizar la revisión de la literatura, las guías de práctica clínica para las diferentes condiciones, y la consulta con los expertos temáticos. Estos comparadores comprendieron siempre el cuidado usual de cada condición encontrada, mientras sean una práctica clínica estándar, o sean la tecnología alternativa más relevante en términos de efectividad y seguridad; y tengan habilitación mediante registro INVIMA o resolución del ministerio. Los comparadores son aceptados en el ámbito clínico y tienen la misma indicación de la intervención de interés. Las dosis, concentraciones y presentaciones fueron aquellas autorizadas para su uso en la condición en Colombia (49).

Selección de desenlaces

La selección de los desenlaces se realizó a partir de la revisión de la literatura y la consulta con los expertos temáticos. Se determinó que los principales diagnósticos evaluados en las diferentes condiciones (principalmente musculo esqueléticas) para las cuales se usa la Ozonoterapia en el mundo, comprenden dolor, recuperación de la función, calidad de vida, y desenlaces de seguridad. Estos fueron complementados con otros desenlaces críticos encontrados durante la revisión de la literatura. Como desenlaces críticos se tomaron los desenlaces relevantes para los pacientes y para los servicios y sistemas de salud, según las consideraciones realizadas en el Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud (49).

1.2.3. Criterios de elegibilidad

Criterio A

Tipo de información

Información de carácter cualitativo; específicamente se obtuvo la percepción de un grupo de expertos, quienes fueron convocados y seleccionados teniendo en cuenta que desarrollaran su ejercicio en el ámbito nacional y que tuvieran relación con el uso de la tecnología nominada. Para esto se realizó un mapeo en el cual se identificó que las áreas de medicina alternativa, ozonoterapia, reumatología, anestesiología, dermatología, medicina familiar y manejo del dolor correspondían a las áreas directamente relacionadas con la tecnología. Durante esta gestión, la Asociación Colombiana de Reumatología y la Federación Odontológica Colombiana no confirmaron su participación. Por esta razón, se procedió con la identificación de expertos de la Fundación Universitaria Luis G. Paéz, así como profesionales individuales con experiencia y conocimiento sobre la tecnología. Dentro del mapeo de actores de las sociedades contempladas para delegación de expertos se tuvieron en cuenta las siguientes (**Tabla 2**):

Tabla 2. Mapeo de actores

Sociedad científica
Sociedad Colombiana de Medicina Familiar
Asociación Colombiana de Dermatología
Asociación Colombiana de Reumatología
Asociación Colombiana de Ozonoterapia
Asociación Colombiana de Profesionales Médicos en Ozonoterapia
Sociedad Colombiana de Medicina Integrativa, Homeopatía y Homotoxicología
Federación Odontológica Colombiana
Fundación Universitaria Luis G. Paéz

Criterios B y C

Se incluyeron revisiones sistemáticas y revisiones sistemáticas con metaanálisis; cuando no se encontró información o esta debía ser complementada se incluyeron estudios primarios (ensayos clínicos y estudios cuasi experimentales).

Formato de aceptación de información: para las revisiones sistemáticas se incluyeron estudios publicados en los últimos 5 años, en todos los idiomas, con disponibilidad de texto completo en internet. Para los estudios primarios se incluyeron estudios publicados en los últimos 10 años.

1.2.4. Búsqueda de información

Criterio A

Se realizó un panel de expertos definido como “un proceso que puede incluir una o varias reuniones presenciales de expertos con el fin de tratar temas complejos. Bajo esta metodología, más que un gran consenso sobre cómo solucionar un problema, se espera una síntesis de información relevante que derive en conclusiones, recomendaciones y visiones sobre el tema tratado”(50).

Para el desarrollo del panel de expertos (el detalle del proceso de convocatoria, selección de expertos y desarrollo logístico del panel se detallan en el **Anexo 3**), se realizó una convocatoria y confirmación de participación de los siguientes expertos (

Tabla 3):

Tabla 3. Asistentes al panel de expertos

No.	Sociedad / Asociación	Delegado	Perfil
1	Sociedad Colombiana de Medicina Familiar	Catalina Ascanio Noreña	Secretaria de la Sociedad Médica familiar Magíster en Protección Social
2	Asociación Colombiana de Dermatología	María Fernanda Ordóñez Rubiano	Médica dermatóloga
3	Asociación Colombiana de Ozonoterapia	Carlos Eduardo Rojas Martínez	Médico y Cirujano General Especialista en Medicina Bioenergética y Terapias Alternativas
		Francisco Moscote Moscote	Médico anestesiólogo
		Carlos Alejandro López Alban	Médico deportólogo Magíster en Salud Pública y Especialista en medicina alternativa con énfasis en osteopatía y quiropráctica
4	Asociación Colombiana de Profesionales Médicos en Ozonoterapia	Myriam Sthefany Niño Ruiz	Presidenta de la Asociación Médica especialista en tratamiento del dolor y en adicciones
5	Sociedad Colombiana de Medicina Integrativa, Homeopatía y Homotoxicología	Carlos Lázaro Pérez García	Médico familiar Especialista en terapia neural y terapias alternativas
6	Fundación Universitaria Luis G. Paéz	Jaime Gallego Jiménez	Médico Especialista en Medicina alternativa, terapia neural, fitoterapia y ozonoterapia
7	Profesional experto	José Fernando García Jaramillo	Odontólogo Neurofocal Especialista en Medicina Biológica con énfasis en Homotoxicología, en Fitoterapia
		Rosa Liliana Calderón	Médica Especialista en Medicina Alternativa y Terapéuticas

No.	Sociedad / Asociación	Delegado	Perfil
			Complementarias, en Medicina antihomotóxica y homeopatía, y en abordaje integral del dolor
		Arturo O'Byrne Navia	Médico Especialista en Medicina Deportiva, Nutrición Clínica, Fitoterapia Clínica, Terapia Neural y Ozonoterapia
		Napoleón González Gil	Médico Especialista en Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal y Especialista en Medicina y Salud Integrativa

Panel de expertos

Se realizó un panel de expertos con discusiones generadas a partir de enunciados orientadores acerca de aspectos relacionados con el criterio de nominación, con el fin de conocer los argumentos y juicios clínicos respecto del alcance de la tecnología en relación con el criterio cosmético y suntuario, como insumos base para la construcción de recomendaciones; partiendo de unos conceptos básicos sobre la definición de la tecnología, vías de administración y dosis de la misma, se facilitó a cada uno de los expertos clínicos una lista de las condiciones en las que se usa la ozonoterapia de acuerdo a una búsqueda exploratoria realizada que van desde el manejo del dolor hasta uso en patologías de origen vascular, dermatológico, crónico, infeccioso e inflamatorio, entre otros (**Tabla 1**).

Una vez se dio tiempo para el análisis de la lista se procedió con el primer enunciado relacionado con la capacidad funcional de los pacientes así como el segundo enunciado relacionado con el uso de la tecnología y si este genera un cambio significativo en el curso clínico de la condición, para el tercer enunciado se envió un cuestionario para diligenciamiento inmediato con el fin de que cada uno de los expertos seleccionara aquellas condiciones que consideraba tenían un propósito cosmético y/o suntuario y en el caso de no encontrarla en la lista, al final del mismo contaban con un espacio para diligenciar condiciones que consideraran tuviesen un propósito cosmético y/o suntuario, al finalizar el tiempo de diligenciamiento del mismo se proyectó con los resultados y se tomaron las condiciones en las que la mayoría de los miembros del panel (mitad más uno) considero tenían propósito cosmético y/o suntuario.

Los enunciados orientadores que guiaron el desarrollo del panel fueron los siguientes:

- Desde su perspectiva, experiencia y conocimiento, en qué condiciones el uso de la ozonoterapia no es indispensable para la mejora, mantenimiento o recuperación de la capacidad funcional o vital de los pacientes.

Tenga en cuenta si:

- La tecnología no produce cambios positivos en las funciones corporales o estructuras del cuerpo que generan una ganancia funcional.
- La tecnología no ayuda a superar limitaciones para realizar una actividad en un entorno real

- No representa una limitación para la dimensión psicosocial del candidato no acceder a la tecnología
- b) En cuales condiciones de salud considera que el uso de la ozonoterapia genera un cambio significativo en el curso clínico de la condición
- c) De acuerdo con el panel de expertos en las siguientes condiciones se considera que la ozonoterapia tiene un propósito cosmético y/o suntuario*
- d) Considerando lo anterior ¿en Colombia, la ozonoterapia debería ser excluida de la financiación con recursos públicos asignados a la salud por tener un propósito cosmético y/o suntuario en las siguientes condiciones?

El análisis de los datos se realizó por medio de un proceso inductivo para la identificación de patrones y temas iterativos recogidos durante el panel, mediante la técnica de codificación que es el procedimiento más comúnmente utilizado para el análisis cualitativo, esta técnica permite la identificación, agrupamiento, relacionamiento y denominación temática de los segmentos de las discusiones que sean representativos para la generación de las recomendaciones.

Criterios B y C

La búsqueda incluyo las siguientes bases de datos bibliográficas especializadas: PubMed, Cochrane Library, Embase, ScienceDirect, BIREME-LILACS, y Epistemonikos. Adicionalmente, se consultaron los centros de recursos y portales de evaluación de tecnologías para recuperar publicaciones grises pertinentes.

Los términos empleados en las estrategias de búsqueda para la intervención son: Ozone[MeSH] OR Ozone/therapeutic use[MeSH] OR ozone[tiab] OR O3[tiab] OR Oxygen-ozone[tiab] OR O2O3[tiab] AND therap*[tiab] OR treat*[tiab].

Las estrategias específicas conformadas fueron evaluadas por un par documentalista (INPECS-Cochrane Iberoamérica). En el **Anexo 2** se presentan las estrategias de búsqueda y la lista de recursos consultada.

1.2.5. Tamización, selección y extracción

Criterios B y C

Para el proceso de tamización de los estudios, dos revisores independientes realizaron la revisión de títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. Este proceso se realizó utilizando la herramienta Rayyan®. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos fueron resueltos mediante consenso entre los revisores. (48)

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor con el apoyo de un experto temático verifico que el estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) específicos para las preguntas

de evaluación (población, tecnologías de interés, comparadores y desenlaces) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. (48)

Los estudios no recuperados en texto completo al momento de la publicación del reporte de evaluación fueron clasificados como estudios excluidos. (48)

La extracción de la información fue realizada por un revisor, se utilizó un formato en Excel estandarizado, previamente aprobado por todo el equipo. El proceso de extracción de la información incluyó los datos de identificación de los estudios, las características de la población, intervención, comparador, desenlaces y tiempo de seguimiento.

Se realizó un ejercicio piloto utilizando 5 artículos de texto completo seleccionados al azar para calibrar y probar el formato de recolección en los expertos metodológicos. Se evaluó la extracción de la información realizada para verificar exactitud e integridad de los datos extraídos por parte de un segundo revisor. Solo se extrajo la información correspondiente a los desenlaces previamente seleccionados.

Como se propone en el Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud (49) los hallazgos fueron extraídos a partir de los estudios secundarios con menor riesgo de sesgo, se consideró además la fecha de publicación y el número de participantes. Además, se consideró pertinente incluir más de un estudio si la información contenida fue complementaria en términos de comparaciones y desenlaces.

1.2.6. Evaluación de calidad

Criterios B y C

La evaluación del riesgo de sesgos de los estudios fue realizada mediante las siguientes herramientas, según el diseño de los estudios:

- Revisiones sistemáticas de literatura: ROBIS.
- Ensayo controlado aleatorizado: Riesgo de sesgos de Cochrane

Un solo revisor experto metodológico calificó el riesgo de sesgo, con la verificación completa de todos los juicios (y declaraciones de apoyo) por un segundo revisor. Se limitaron las clasificaciones de riesgo de sesgo a los resultados más importantes (desenlaces críticos).

Posteriormente, se realizó un perfil de evidencia aplicando la metodología del GRADE *Working Group*, para cada uno de los desenlaces propuestos. Esta herramienta evalúa la calidad de la información para cada desenlace de acuerdo con el diseño, riesgo de sesgos, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación, calificando los primeros como no hay, es serio o es muy serio, y el último como no detectado o fuertemente sospechado.

2. Resultados

Criterio A

2.1. Resultados de la búsqueda de la información

El día 25 de junio de 2020, se llevó a cabo el panel de expertos que contó con la participación de 1 médica familiar, 1 médica dermatóloga, 1 médico especialista en medicina bioenergética y terapias alternativas, 1 médico especialista en anestesiología, 1 médico especialista en deportología, 1 médica especialista en tratamiento del dolor y en adicciones, 1 médico familiar especialista en terapia neural y terapias alternativas, 3 médicos especialistas en medicina alternativa, 1 odontólogo especialista en medicina biológica y 1 médico especialista en medicina deportiva, nutrición clínica, terapia neural y ozonoterapia como expertos del tema, delegados por sociedades científicas (**Anexo 3**), los expertos argumentaron en cada uno de los enunciados orientadores.

Es importante mencionar, que un número importante de expertos convocados trabaja directamente con la tecnología nominada, aspecto que marcó de manera significativa los argumentos durante el panel. Además, por parte de la defensoría del pueblo hubo dos delegados que verificaron la transparencia del proceso. Desde el equipo IETS participaron 4 metodólogos que llevaron a cabo la moderación y precisión de las preguntas en las que existieran dudas y del Ministerio de Salud y Protección social asistió en calidad de observador del proceso un delegado de la Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. El detalle del proceso se adjunta mediante la transcripción del panel presentada en el **Anexo 4**.

2.2. Resultados panel de expertos

Como se mencionó en el apartado metodológico, se recurrió a la técnica de codificación del enfoque cualitativo de investigación para realizar el análisis de datos obtenidos en el panel de expertos. Este análisis inició con la transcripción de la deliberación de los expertos para luego identificar las unidades de análisis, es decir los fragmentos de las intervenciones de los participantes en el panel con sentido y significado para el enunciado orientador. Estas unidades fueron codificadas en un primer nivel de síntesis, agrupamiento y relacionamiento y se les otorgó un código que representara su contenido y sentido discursivo (**Tabla 4**)

Tabla 4. Codificación ozonoterapia

Unidad de análisis*	Codificación (síntesis)
<p><i>“Tenemos conocimiento y experiencia que la ozonoterapia mejora como coadyuvante en tratamiento de enfermedades crónicas, inclusive en el listado que acabamos de mirar, pues solamente hay dos o tres enfermedades crónicas, pero la lista es mucho más amplia, incluye diabetes, incluye insuficiencia renal crónica, incluye otras patologías y la respuesta a esa pregunta es que, es indispensable para la mejoría, el mantenimiento y la recuperación de la capacidad, como coadyuvante en el tratamiento de enfermedades crónicas y suficientemente medible de acuerdo a los indicadores de cada enfermedad de cada paciente y de cada tratamiento”</i> Experto 1</p> <p><i>“Yo creo que es un coadyuvante potente, que muestra buenos resultados, pero que sea indispensable, en ninguna, para todas a la final es una opción terapéutica en la escala.”</i> Experta 5</p> <p><i>“Para mí la ozonoterapia si es coadyuvante en la mayoría de tratamientos y patologías, yo creo que, en todas, porque si nos damos cuenta el 76% de los pacientes en Colombia, en la encuesta de dolor del 2012, ha tenido un dolor crónico, es decir de más de 6 meses y una de las indicaciones que la mayoría que hacemos ozonoterapia, es manejo del dolor”</i> Experto 10</p>	Es una terapia coadyuvante

<p>“Hay muchísimas enfermedades en las que se presentan unos efectos de mejoría, sin embargo, si se utiliza en coadyuvancia con otros tratamientos también presenta un efecto clínico muy notable” Experto 12</p> <p>“Llevamos tres años en un estudio muy juicioso sobre manejo de hígado graso no alcohólico, y el manejo de pacientes con cirrosis, cómo coadyuvante, lo mismo que en dislipidemias, de tal forma que yo considero que en todas estas patologías puede tener una implicación muy importante en el curso clínico de la condición” Experto 7</p>	
<p>“Los colegas estarán de acuerdo conmigo en todas las patologías que es el estrés oxidativo, y la ozonoterapia ayuda a regular y modular este estrés oxidativo” Experto 7</p> <p>“Es el estrés oxidativo moderado y controlado, con nosotros porque acuérdense que yo puedo utilizar el ozono a distintas concentraciones y por lo tanto puedo tener efectos microbicidas directos” Experto 11</p> <p>“En cuanto al estrés oxidativo, y en cuanto al mecanismo antiinflamatorio qué es lo que se maneja en caso de dolor, entonces yo lo agruparía inicialmente, podría haber otras áreas, pero yo lo agruparía en dos grandes que son enfermedades crónicas cuando el estrés oxidativo del paciente juega un papel importante” Experto 1</p>	Efecto controlador y modulador en el estrés oxidativo
<p>“Yo manejo pacientes con dolor crónico de muchos años con lo cual nunca han tenido mejoría con ninguna terapia que han ofrecido, entonces con la ozonoterapia, nosotros tenemos grandes mejorías y éxitos en pacientes crónicos” Experto 8</p> <p>“Son las enfermedades crónicas y la patología dolorosa relativa al manejo del dolor, en ambas condiciones genera un cambio significativo” Experto 1</p> <p>“Es significativo el manejo de la ozonoterapia en el caso del paciente de dolor, ya que la ozonoterapia inhibe la acción de las prostaglandinas proinflamatorias, por ejemplo, bloquea la serotonina la bradicinina la sustancia T, y justifica el efecto analgésico remineralizante que tiene sobre la conducción nerviosa” Experto 2</p>	Cambio significativo en el manejo del dolor

* Se presentan solo algunas de las unidades de análisis identificadas. Para ampliar el contenido de las deliberaciones consultar la transcripción, Anexo 3.

En el primer enunciado la mayoría de los expertos concuerdan en que la ozonoterapia es indispensable en todas las patologías nombradas en la lista (**Anexo 4**); sin embargo, reconocen que **es una terapia coadyuvante** en las diferentes condiciones sean crónico degenerativas, inmunológicas, vasculares y de manejo del dolor, entre otras, características que atribuyen a su mecanismo de acción y a su **efecto controlado y modulador en el estrés oxidativo** que existe en dichas condiciones; haciendo referencia a que en el ámbito clínico en el que se desenvuelven no utilizan dicha tecnología en lo cosmético pero que si hubiese un propósito cosmético o suntuario relacionado no sería indispensable para la mejoría o mantenimiento de la capacidad funcional, una minoría considera que la ozonoterapia es una tecnología adyuvante por lo que no sería indispensable en el paciente y se tomaría más como una alternativa, algunos de los argumentos dados por los expertos son los siguientes:

“Que se vea a la ozonoterapia como una posibilidad de coadyuvar en tratamientos, en las diferentes patologías que venimos tratando, por la necesidad de que los pacientes, que tenemos las diferentes patologías no sean tratados, no solamente con un solo enfoque, sino que se abran enfoques diferentes”
Experto 1

“Cuando uno mira las propiedades del ozono, él tiene propiedades antivirales y antibacterianas, antimicóticas, antiinflamatorias, de modulación del sistema inmune, es

una terapia oxigenativa, modula el estrés oxidativo, entonces, cuando uno ve todas estas bondades que tiene la ozonoterapia”

Experto 4

“puede ser coadyuvante con muy pocos estudios clínicos de los que están escritos por unculosis y celulitis, y de pronto abscesos en piel, pero repito de eso no hay evidencia clínica suficiente para decir que lo podamos apoyar, pero podría tener algo de adyuvancia de ese nivel”

Experto 6

“la ozonoterapia ayuda a regular y modular este estrés oxidativo, luego en todas las patologías puede tener adyuvancia, pude producir cambios positivos en las funciones corporales, puede ayudar a superar limitaciones para realizar actividad, eso lo hemos visto en el caso de patologías osteomusculares, en el caso de artrosis, en la parte psicosocial en el caso de enfermedades autoinmunes de difícil manejo”

Experto 7

“terapia como el ozono que mejora la oxigenación celular, por ende, la oxigenación de los tejidos, si desde la fisiología básica siempre nos enseñaron que el mejor alimento de la célula es el oxígeno, pueda no ser conveniente para cualquier persona, no conozco patología que no se beneficie”

Experto 9

“no es 100% para una patología, pero si es una herramienta para poder acoplarnos a las demás herramientas que tenemos en el medio”.

Experto 10

“Yo diría que el ozono como tal cuando se usa en solitario, hay muchísimas enfermedades en las que se presentan unos efectos de mejoría, sin embargo, sí se utiliza en coadyuvancia con otros tratamientos... tú no puedes aplicar tan tajantemente el término de indispensable, porque entonces cuál es indispensable, pues ninguna y cual es dispensable pues también ninguna o todas, porque siempre es una unión de terapias la que genera el efecto clínico qué buscas en una intervención médica.”

Experto 12

Sin embargo, por parte de AsoColDerma (Asociación colombiana dermatología y cirugía dermatológica) referente al primer enunciado relacionado con si el uso de la ozonoterapia no es indispensable en la capacidad funcional de las personas refirió:

“desde la perspectiva de dermatología, si bien hay algunos estudios y algunas perspectivas de posibles mecanismos de acción, no hay estudios que nos permitan apoyar y decir de alguna forma que es indispensable el uso para ninguna de las patologías dermatológicas, si bien en algunas patologías como las úlceras diabéticas hay algo de evidencia... de posibilidad de tratamiento que podría ser coadyuvante tampoco sin evidencia en esa coadyuvancia, apoyándonos en el mecanismo de su funcionamiento, pues de pronto podría utilizarse, pero indispensable, para ninguna de las patologías.”

Experta 6

Y de manera enfática durante la elección de aquellas patologías que se consideraran cosméticas y/o suntuarias refirió:

“la psoriasis, los abscesos en piel, las quemaduras cicatrización de heridas, eccemas, celulitis, fibrosis post quirúrgica, forunculosis y en general cualquier otra patología dermatológica, no tiene evidencia suficiente para que tenga una financiación con recursos públicos asignados a la salud, si bien no estamos diciendo con lo que estoy afirmando en este momento que no sirva, sino que no tenemos evidencia suficiente para que se ha financiado con recursos públicos. Como asociación no estamos de acuerdo con que se apoye económicamente con recursos de la nación la terapia para estas patologías”

En el segundo enunciado relacionado con si la tecnología genera un cambio significativo en el curso clínico de la condición nombran de manera reiterativa su uso en las enfermedades crónico- degenerativas, en el manejo de patologías dolorosas (incluyendo un amplio espectro de patologías musculo esqueléticas y cáncer) y su uso en úlceras en pacientes diabéticos; mejorando la calidad de vida, cambios que van de la mano con hábitos de buena alimentación, deporte entre otros de cada paciente. La condición en la que todos los expertos notan un **cambio significativo en el manejo del dolor**. Algunos de los enunciados son:

“la ozonoterapia genera un cambio significativo en el curso típico de la condición en enfermedades crónicas degenerativas, y en enfermedades o el manejo de dolor”

Experto 1

“la ozonoterapia inhibe la acción de las prostaglandinas proinflamatorias, por ejemplo, bloquea la serotonina la bradicinina la sustancia T, y justifica el efecto analgésico remineralizante que tiene sobre la conducción nerviosa [...] En conclusión todos los factores proinflamatorios son bloqueados por la acción de la ozonoterapia, por tal motivo tiene un efecto muy significativo y muy beneficioso para el tratamiento del dolor en los pacientes, principalmente en los pacientes que sufren de articulaciones, como hombro, rodillas y columna vertebral, las hernias discales”

Experto 2

“Definitivamente es el dolor donde hay una evidencia de éxito rotundo especialmente el dolor por hernia discal y la lumbalgia de diferentes orígenes especialmente mecánica”

Experto 3

“Diría que es más notable efectivamente en las patologías que implican dolor, es menos notable y se cuestiona más en patologías neurodegenerativas”

Experto 7

“La patología dolorosa tanto sistémica como local creo que es el primer sitio terapéutico de la ozonoterapia”

Experto 10

Al realizar el abordaje sobre el uso de ozonoterapia con propósito cosmético y/o suntuario, inicialmente algunos de los expertos presentes en el panel hicieron las siguientes consideraciones:

“Algunas situaciones que se salen como jabones, que son de uso cosmético, serían la única excepción, de resto la ozonoterapia tiene muchas posibilidades por su mecanismo de acción y utilizarse en muchísimas patologías, describir una por una o sus exclusiones, sería poco probable para hablar de cada una de ellas, pero me refería, solamente al tipo

de los jabones que los vi patentados en la lista, de resto la ozonoterapia debe utilizarse como una terapia clínica."

Experto 4

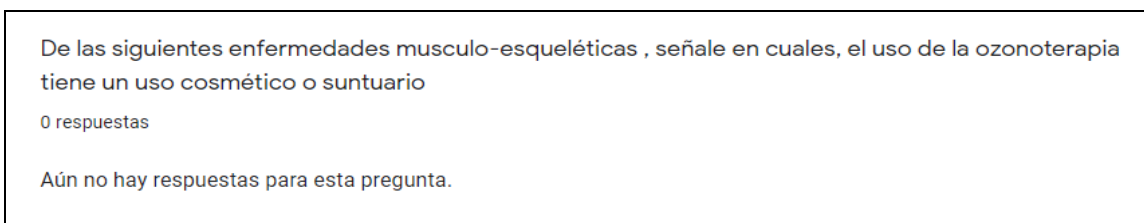
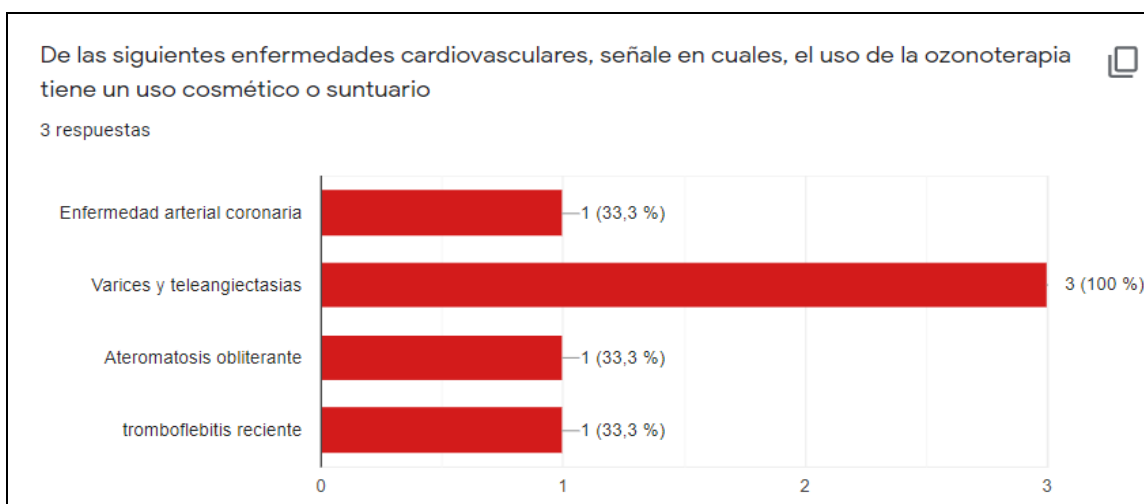
"Yo prácticamente en 30 años que llevo trabajando con el ozono nunca lo he utilizado con fines cosméticos y no obstante los pacientes comentan mejorías en ese sentido después del tratamiento"

Experto 11

"Estoy de acuerdo que la pregunta es compleja, pero yo quiero hacer dos aclaraciones. Primera la ozonoterapia no es cosmética esencialmente, aunque en algunas ocasiones se podría utilizar en cosmética, la ozonoterapia es esencialmente un acto clínico y médico"

Experto 3

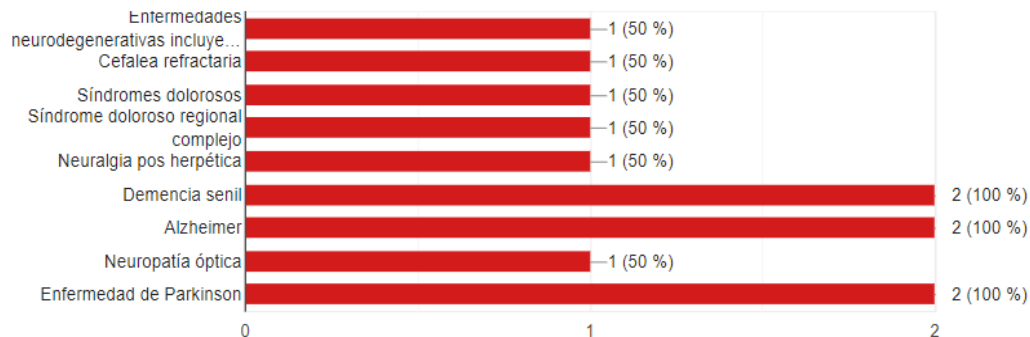
No obstante, y con el fin de abordar de manera más precisa la determinación de condiciones sujetas al criterio de nominación (en todas las indicaciones), se facilitó por medio de una encuesta (**Anexo 5**), la opción de que los expertos seleccionarán del listado de condiciones de uso obtenido a partir de la búsqueda exploratoria de literatura, para que precisarán desde su perspectiva como expertos, cual de esos usos correspondía a un propósito cosmético o suntuario, los resultados fueron:



De las siguientes enfermedades neurológicas, señale en cuales, el uso de la ozonoterapia tiene un uso cosmético o suntuario

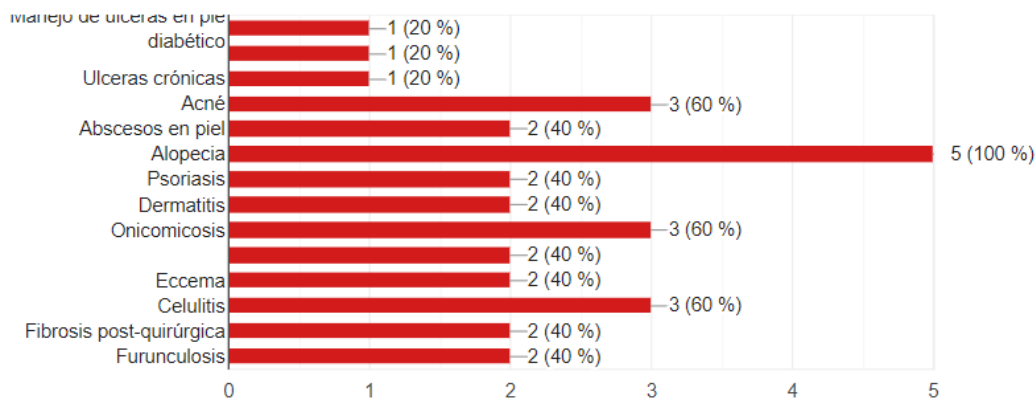


2 respuestas



De las siguientes enfermedades del sistema tegumentario, señale en cuales, el uso de la ozonoterapia tiene un uso cosmético o suntuario

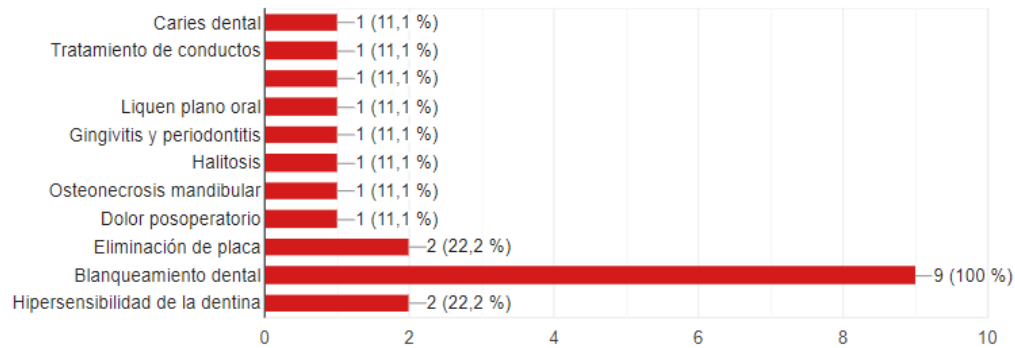
5 respuestas



De las siguientes indicaciones en odontología, señale en cuales, el uso de la ozonoterapia tiene un uso cosmético o suntuario

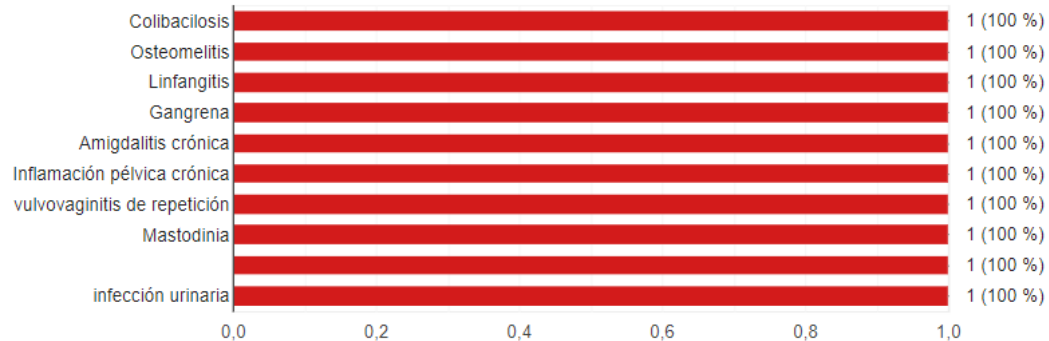


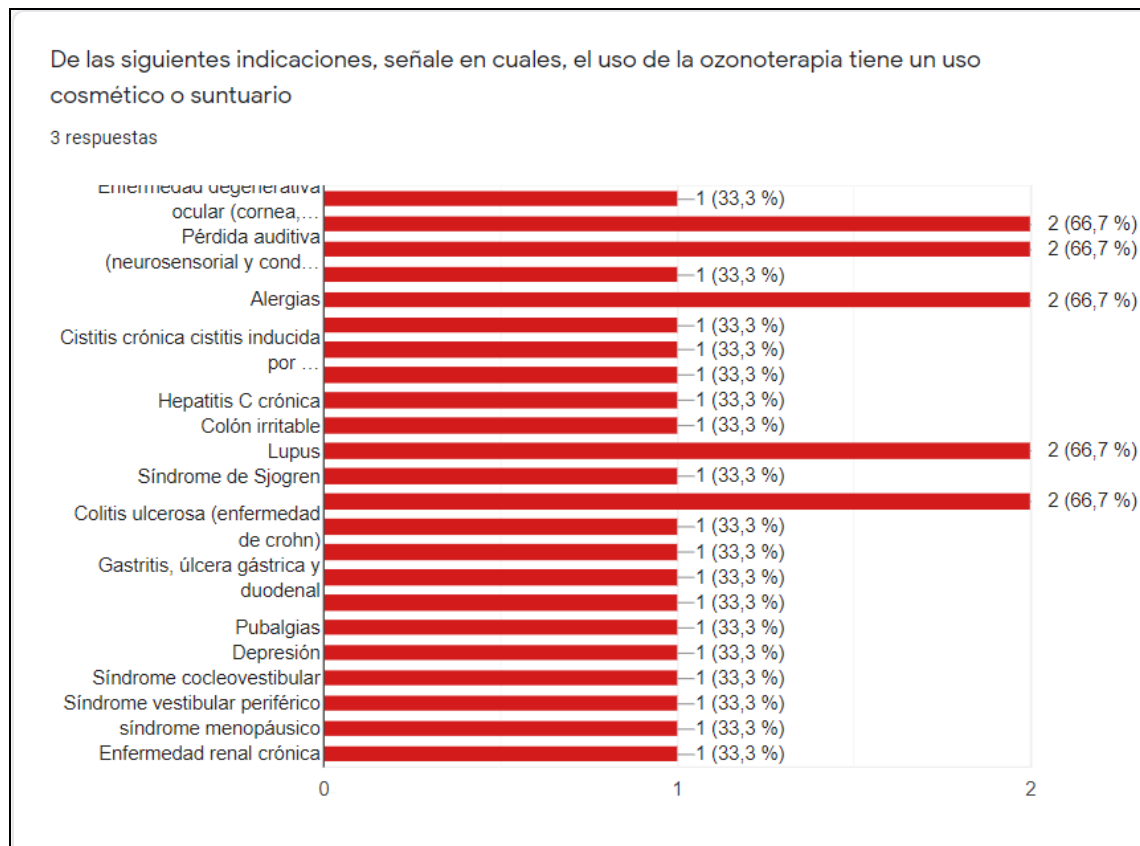
9 respuestas



De las siguientes indicaciones en enfermedades infecciosas y/o inflamatorias, señale en cuales, el uso de la ozonoterapia tiene un uso cosmético o suntuario

1 respuesta





11 expertos votaron en el proceso y como se puede apreciar en los gráficos anteriores, de las 92 condiciones propuestas, por criterio de mayoría (mitad más 1, es decir la opción se seleccionaba si tenía 6 o más votos) solo se consideró que la ozonoterapia es cosmética y suntuaria para:

- Blanqueamiento dental (Código CUPS relacionado: 237901 blanqueamiento de diente [intrínseco] por causas endodónticas).

No obstante, en la misma encuesta, a través de una pregunta abierta, se indagó acerca de que otras condiciones ellos consideraban cosméticas y suntuarias, y sobre estas se generó una votación a través del chat de meet, con el mismo criterio de mayoría de votos (mitad más 1) para determinar si la tecnología tenía un uso cosmético y suntuario, obteniendo las siguientes indicaciones:

- Lipodistrofias, estrías (Código CIE 10 Relacionado: L906 estrías atróficas y E881 lipodistrofia, no clasificada en otra parte).
- Procedimientos de belleza en general
- Disminución de líneas de expresión
- Alopecia de origen hereditario entre esas la alopecia androgénica (Código CIE 10 Relacionado: L648 otras alopecias andrógenas, L649 alopecia andrógena, no especificada y Q840 alopecia congénita).

Finalmente, se abordó con la pregunta orientadora sobre si en Colombia la ozonoterapia debería ser excluida de la financiación con recursos públicos asignados a la salud por tener un propósito cosmético o suntuario en las condiciones definidas previamente, donde

los expertos en su mayoría refirieron que la ozonoterapia **debería ser excluida** en las condiciones expuestas anteriormente ya que se consideraba podrían tener este propósito, algunos de los enunciados relacionados fueron:

“Sí revisamos la parte cosmética, pues evidentemente consideramos que no debe ser pagado con recursos públicos, la parte cosmética y como había dicho el experto 2, no se encuentra dentro del plan obligatorio de salud, y considero que hay que dar prioridad a otras patologías y no gastar los recursos en la parte cosmética, siempre manteniendo un límite o teniendo muy claro el concepto de los que es cosmético”

Experto 4

“En la parte cosmética y suntuosa, yo diría que no estaría la ozonoterapia y menos para pagar con dineros del estado.”

Experto 2

En las consideraciones adicionales, los expertos resaltan dos puntos importantes a lo largo del panel y es: no solo la mejoría atribuida a su mecanismo de acción, sino la disminución de uso de diferentes medicamentos por la mejoría clínica, que de manera consecuente genera una disminución de daño a diferentes órganos por consumo de los mismos.

Criterio B y C

2.3. Resultados de la búsqueda, tamización y selección

Revisiones sistemáticas

En la búsqueda inicial realizada se encontraron 268 referencias y se excluyeron 14 duplicadas. Luego de la revisión de título y resumen se seleccionaron 28 referencias y se excluyeron 226. El detalle se precisa por medio de los diagramas PRISMA (**Anexo 6**).

Después de revisar en texto completo las 28 referencias seleccionadas, se excluyeron 3 que no correspondían a revisiones sistemáticas, 1 referencia en la cual no se utilizaron comparadores, 1 que correspondió a población pediátrica, 1 que fue retirada de la librería de Cochrane y 1 referencia en la cual la población correspondía a dientes y no a personas, para un total de 21 revisiones sistemáticas consideradas en este documento.

De estas 21 referencias seleccionadas se encontró evidencia para osteoartritis de rodilla en 10 revisiones sistemáticas (1–3,38,51–56), osteoartritis en varias condiciones incluyendo rodilla, vertebras y otras articulaciones 1 revisión sistemática (57), dolor lumbar 2 revisiones sistemáticas (5,6,40), úlceras crónicas 1 revisión sistemática (58), úlceras en pie diabético 2 revisiones sistemáticas (9,59), úlcera venosa en miembros inferiores 1 revisión sistemática (9,60), disfunción temporomandibular 1 revisión sistemática (16), periodontitis 1 revisión sistemática (13), Caries dental 2 revisiones sistemáticas (20,21).

Se efectuó revisión de calidad con instrumento ROBIS siguiendo la metodología establecida:

- osteoartritis de Rodilla: 2 revisiones sistemáticas con riesgo poco claro de sesgo (3,56), 8 revisiones con alto riesgo de sesgo (1,2,38,51–55)

- osteoartritis en varias condiciones, 1 revisión sistemática con alto riesgo de sesgo (57)
- dolor lumbar: 1 revisión sistemática con bajo riesgo de sesgo (5), 1 revisión sistemática con alto riesgo de sesgo (6)
- úlceras crónicas: 1 revisión sistemática con alto riesgo de sesgo (58)
- úlceras en pie diabético: 1 revisión sistemática con bajo riesgo de sesgo (9), 1 revisión con alto riesgo de sesgo (59)
- úlceras venosas en miembro inferior: 1 revisión sistemática con alto riesgo de sesgo (60)
- disfunción temporomandibular: 1 revisión sistemática con alto riesgo de sesgo (16)
- periodontitis: 1 revisión sistemática con bajo riesgo de sesgo (13)
- caries dental: 1 revisión sistemática con bajo riesgo de sesgo (21), 1 revisión sistemática con alto riesgo de sesgo (20)

Las evaluaciones completas del riesgo de sesgos pueden ser consultadas en el **Anexo 7**.

Para cada una de las condiciones en las cuales se encontraron estudios secundarios se seleccionó la revisión sistemática calificada con menor riesgo de sesgos para incluir en la evaluación de la evidencia; en algunos casos fue necesario complementar la información con estudios secundarios que a pesar de presentar alto riesgo de sesgos o riesgo incierto de sesgos abordaban los estudios primarios más relevantes y recientes.

Estudios individuales

En la búsqueda inicial realizada se encontraron 194 referencias. Las condiciones fueron agrupadas en los siguientes grupos: condiciones neuroosteomusculares, odontología, cardiovasculares, respiratorias, dermatología, úlceras y heridas, otras condiciones.

Se revisaron aquellas condiciones en las cuales los expertos (experto en ozonoterapia y documento panel de expertos enviado por ISCO3) consideraron que existe mayor evidencia para la toma de decisiones. Los diagramas de PRISMA pueden ser consultados en el **Anexo 6**.

Se efectuó revisión de riesgo de sesgos con instrumento ROB-2 siguiendo la metodología establecida en este documento. Las evaluaciones completas del riesgo de sesgos pueden ser consultadas en el **Anexo 7**.

2.4. Síntesis de la evidencia

La evidencia presentada a continuación corresponde a los desenlaces calificados como críticos mediante metodología GRADE encontrados en la revisión de literatura y mediante a consulta a expertos (fisiatras, odontólogo, expertos metodológicos), la calificación completa de los desenlaces se encuentra en el **Anexo 8**.

2.4.1. Condiciones musculoesqueléticas

2.4.1.1. Osteoartritis de rodilla

La osteoartritis de rodilla es la forma de artritis más frecuente y se caracteriza por dolor articular y rigidez que lleva a pérdida de la función, de la participación y de la calidad de vida. La incidencia se aumenta con la edad y la obesidad. La osteoartritis de rodilla es la articulación que más se compromete, es muy prevalente en personas mayores de 50 años, afecta más de 250 millones de personas en todo el mundo (61).

La *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO) hizo un consenso definido al menos por el 75% de los miembros basado en la evidencia y con metodología GRADE sobre el tratamiento farmacológico y no farmacológico de la osteoartritis de Rodilla. En cuanto a las inyecciones intraarticulares hacen una recomendación débil a favor del Ácido Hialurónico (AH) en pacientes con intolerancia a los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) y de las infiltraciones con corticosteroides que son más efectivas que con el AH.

El Colegio Americano de Reumatología hace una recomendación fuerte a favor de las inyecciones intraarticulares de glucocorticoides en pacientes con osteoartritis de rodilla o cadera y condicional en osteoartritis de mano. También hacen una recomendación condicional en contra de las inyecciones de ácido hialurónico en pacientes con osteoartritis de rodilla y de la primera articulación carpometacarpiana (CMC) de la mano, la recomendación es fuerte en contra en la osteoartritis de cadera (62). En estos consensos no existe ninguna mención a la ozonoterapia.

Síntesis de la evidencia de efectividad, seguridad y evaluación del riesgo de sesgos

Se encontraron 10 revisiones sistemáticas y 26 ensayos clínicos controlados. De estos estudios se seleccionaron tres revisiones sistemáticas por ser las que mayor cantidad de estudios abarcan (1–3).

La revisión sistemática de Costa y Cols., (1) incluyó 6 estudios (Hashemi 2015, Duymus 2016, Giombini 2016, Nabi 2016, Feng 2017 y Jesús 2017), en inglés o portugués publicados entre 2000 y octubre de 2017. En total fueron 498 pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de Osteoartritis de Rodilla primaria mediante criterio radiológico Kellgren-Lawrance II-III en 4 de ellos y I-II en 2. Las intervenciones fueron inyecciones intraarticulares de ozono entre 5 y 20 cc; el número fue de 3 a 12 sesiones con una duración de 3 a 8 semanas. La comparación fue placebo, ácido hialurónico, Plasma Rico en Plaquetas (PRP), radiofrecuencia, dextrosa hipertónica, celecoxib y glucosamina. El estudio de Jesús, 2017 evaluó un procedimiento simulado.

El desenlace primario fue la mejoría del dolor con base en la Escala Análoga Visual (EAV) a 1,3,6 y 12 meses, todos los estudios evaluaron dolor. El desenlace secundario fue la evaluación con la escala de Western Ontario y *McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) a 1,3,6 y 12 meses. En tres estudios se tuvo en cuenta el puntaje global, en dos solo la escala funcional y en uno el KOOS. El seguimiento fue entre 6 semanas y 12 meses.

La evaluación de riesgo de sesgos se hizo con la herramienta de Cochrane. De los 6 estudios, 5 tuvieron alto riesgo de sesgos, el de Jesús fue moderado riesgo. Los estudios

fueron muy heterogéneos por lo que no fue posible hacer un metaanálisis. La revisión sistemática no presenta resultados. En los tres anexos adjuntados por los autores se presenta la evaluación del riesgo de sesgos de los estudios primarios y las características de los estudios con valores de la EAV. El seguimiento fue entre 6 semanas y 12 meses. Los resultados presentados no tienen un soporte en los datos, el estudio concluye que actualmente no hay una evidencia suficiente a favor de la ozonoterapia en osteoartritis de rodilla.

La aplicación del ROBIS por parte del equipo desarrollador para esta revisión sistemática mostró que tiene alto riesgo de sesgos. Se presenta en el **Anexo 7**.

La segunda revisión sistemática evaluada fue realizada por Oliveira y cols (2), incluyó pacientes mayores de 18 años con osteoartritis de rodilla sintomática (no se definen los criterios del diagnóstico de la osteoartritis de rodilla). Se describen las bases de datos de la búsqueda, pero no se presenta la estrategia de búsqueda completa. De 265 estudios se incluyeron 5 (Duymus 2016, Lopes 2017, Ghazani 2018, Hashemi 2015, Raeissadat 2018). No se hizo evaluación de la calidad de los estudios primarios, en el metaanálisis anterior los estudios de Hashemi y el de Duymus fueron calificados como alto riesgo de sesgos, el de Lopes como moderado riesgo de sesgos. El desenlace primario fue la EAV y el secundario la escala de WOMAC a 1,3,6 y 12 meses.

Los resultados descritos en este estudio refieren que ingresaron 353 pacientes, los estudios tuvieron un tamaño de muestra entre 31 y 119 pacientes, (en las características de los estudios aparecen 234 pacientes, con tamaños de muestra entre 31 y 67). Hubo gran variabilidad en las intervenciones relacionadas con las dosis, la duración y el intervalo de aplicación de ozonoterapia. Las terapias con las que se comparó la ozonoterapia fueron: en el estudio de Duymus con AH y PRP, Raeissadat con AH, Lopes con placebo, Hashemi con dextrosa hipertónica y Ghazani con corticosteroides.

El dolor medido con la EAV al mes no mostró mejoría de la terapia de ozono comparada con el control (DM, -0.05 [IC95%, -0.3 a 0.2] P=0.84), describen mejoría si se compara el mismo grupo y ambos grupos mejoran; a los 3 meses fue de (-0.4 [IC95%, -0.61 a -0.19] P=0.0609) a favor de la terapia con ozono; a los seis meses mostró una mejoría a favor de otros tratamientos (DM, 1.375 [IC95%, 1.2 a 1.55] P=0.0001) y a los doce meses (DM, 1.65 [IC95% 1.43 a 1.87] P=0.0001). En los seguimientos de 1, 3 y 6 meses describen mejoría en el grupo de ozonoterapia, pero también lo fue en el de otros tratamientos.

Con el WOMAC se encontró diferencia significativa al mes a favor de otros tratamientos (DM, 5.33 [IC95%, 2.53 a 8.2] P=0.0464), a los tres meses hubo diferencia estadísticamente significativa a favor de la ozonoterapia (DM, -3.95 [IC95%, -6.11 a -1.79] P=0.0812), a los seis meses a favor de otros tratamientos (DM, 21.42 [IC95%, 20.58 a 22.26] P=0.0001). A los doce meses una diferencia estadísticamente significativa a favor de otros tratamientos comparados con ozono (DM, 15.8 [IC95%, 14.09 a 17.51] P=0.0001). Como efectos adversos sólo se reporta moderada inflamación en tres pacientes de uno de los estudios. No hay datos en el seguimiento de la pérdida de pacientes.

La revisión sistemática fue evaluada por el grupo desarrollador con ROBIS y mostró un alto riesgo de sesgos (**Anexo 5**). Esta revisión sistemática de Oliveira y cols., no muestra

los resultados de la evaluación de calidad de los estudios primarios incluidos en la misma. Por lo tanto, se tomó la evaluación de riesgo de sesgos realizada en Sconza y cols., mediante *Cochrane Risk of Bias tool for Randomized Controlled Trials and conversion to Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Standard*. De los 5 estudios tres fueron de mala calidad (Duymus 2016, Hashemi 2015, Raeissadat 2018) y dos de moderada calidad (Lopes 2017, Ghazani 2018).

La evaluación del cuerpo de la evidencia se hizo con la metodología GRADE, la certeza de la evidencia para los desenlaces de dolor al 1,3,6, y 12 meses y para el WOMAC 1,3 y 6 meses fueron de muy baja calidad (**Anexo 9**).

La tercera revisión sistemática para tener en cuenta fue la de Sconza y cols., 2020 (3) Esta revisión sistemática incluyó ensayos clínicos escritos en Inglés publicados en revistas indexadas entre 1998 y 2018. Las bases de datos electrónicas PubMed, Cochrane Library, Embase, and PEDro, presentan los términos de búsqueda.

Se incluyeron 11 estudios (Babaei-Ghazani et al 2018, Raeissadat et al. 2018, Lopes De Jesus et al., 2017, Feng and Beiping 2017, Duymus et al 2017, Hashemi et al., 2015, Hashemi et al., 2017, Hashemi et al., 2016, Invernizzi et al., Chansoria et al 2016, Mishra et al., 2011). Los 11 estudios involucraron 858 pacientes, 629 mujeres y 229 hombres, con Osteoartritis de Rodilla, de acuerdo a los criterios radiológicos 5 estudios incluyeron K-L II-III, 4 estudios K-L I-II, uno grado I- III.

La intervención fue: cuatro autores explicaron la obtención del O3, se aplicó entre 5 a 20 ml de una concentración entre 15 y 40 microgramos por medio de una Inyección intra-articular. Fueron comparados en tres estudios con AH, en 4 con corticosteroides, y los otros con placebo, dextrosa hipertónica, radiofrecuencia y celecoxib más glucosamina. Uno de los estudios evaluó citoquinas inflamatorias, los demás midieron los desenlaces con la EAV y el WOMAC. No hubo complicaciones mayores. Debido a la variabilidad de las intervenciones y los comparadores los autores no pudieron hacer metaanálisis.

Los autores refieren que esta intervención podría tener resultados promisorios en reducir el dolor y mejorar el funcionamiento en personas con osteoartritis de rodilla en el corto plazo. Describen que los ensayos clínicos disponibles sobre ozonoterapia en osteoartritis de rodilla, tienen muy mala calidad metodológica lo cual limita la posibilidad de sacar conclusiones sobre la eficacia de la ozonoterapia comparada con otras intervenciones. Sin embargo, es de resaltar que es segura, ya que no se reportaron complicaciones mayores o eventos adversos serios en ninguno de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión.

La evaluación de la revisión sistemática fue hecha con la herramienta ROBIS y mostró alto riesgo de sesgos (**Anexo 5**). La evaluación de los estudios primarios se hizo con: *Cochrane Risk of Bias tool for Randomized Controlled Trials and conversion to Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Standard* que evalúa si los estudios fueron de bajo riesgo de sesgo, alto riesgo o no claro. Con esto los estudios se clasificaron como de buena, moderada, o alta calidad.

A continuación, se presenta en la tabla 5 los perfiles de evidencia para los desenlaces calificados como críticos:

Tabla 5. Perfil de evidencia OA Rodilla

Pregunta: Ozonoterapia comparado con AH, PRP, placebo, glucocorticoides para OA Rodilla

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Dolor al mes (seguimiento: media 1 meses ; evaluado con : EAV; Escala de: 0 a 10)	-	MD 0.05 cm menor (0.3 menor a 0.2 más alto.)	3 ECAs (I: 127, C:133)	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo serio ^a , Riesgo de inconsistencia muy serio ^b , Riesgo de evidencia indirecta muy serio ^c , imprecisión muy seria ^d . se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^d
Dolor a los tres meses (seguimiento: media 3 meses ; evaluado con : EAV; Escala de: 0 a 10)	-	MD 0.4 cms menor (0.61 menor a 0.19 menor)	5 ECAs (I:167, C:173)	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo serio ^e , Riesgo de inconsistencia serio ^f , Riesgo de evidencia indirecta serio ^g , imprecisión seria.
Dolor a los seis meses (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : EAV; Escala de: 0 a 10)	-	MD 1.38 cms más alto. (1.2 más alto. a 1.55 más alto.)	2 ECAs (I:102, C:141)	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo serio ^h , Riesgo de inconsistencia serio ^f , Riesgo de evidencia indirecta muy serio, imprecisión no es seria.
Dolor a los 12 meses (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : EAV; Escala de: 0 a 10)	-	MD 1.65 cms más alto. (1.43 más alto. a 1.87 más alto.)	1 ECAs (I:35, C:67)	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ⁱ , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta serio, imprecisión no es seria.

a. De los tres estudios incluidos uno tiene alto riesgo de sesgo y dos moderados. Uno de esos dos últimos no tuvo un adecuado balance en la asignación aleatoria (Ozono=63 pacientes; control= 35)

b. La inconsistencia es muy seria. Un estudio a favor de la intervención y dos en contra. No hay datos del I2

c. Existe mucha variabilidad en las intervenciones, Dosis, concentraciones, tiempo de aplicación

d. El intervalo de confianza contiene el 0 en una variable cuantitativa.

e. De los 4 estudios, dos estudios con alto riesgo de sesgo y dos con moderado riesgo de sesgo

f. Tres estudios a favor de la intervención y uno en contra

g. Mucha variabilidad en las intervenciones. Dosis, concentraciones, tiempo de aplicación

h. Los dos estudios tienen alto riesgo de sesgos

i. Un estudio es a favor de la intervención y otro en contra

j. Un estudio con alto riesgo de sesgo

Pregunta: ozonoterapia comparado con Ácido Hialurónico, PRP, Placebo, Corticoides para Osteoartritis de Rodilla en adultos

Referencias: Sconza, C,Respizzi S,Virelli L,Vandenbulcke F,lacono,F,Kon E,Di Matteo B.. Oxygene Ozone Therapy for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. The Journal of Arthroscopic and Related Surgery.; 2020.

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Indice de WOMAC (seguimiento: media 1 meses ; evaluado con : Arthritis index of the Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index)	-	MD 5.33 0-96 más alto. (2.53 más alto. a 8.4 más alto.)	2 ECAs (I: 66, C:98)	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^{1,a} , Riesgo de inconsistencia no es serio ^b , Riesgo de evidencia indirecta serio ^c , imprecisión no es serio ^d
Indice de WOMAC 3 mes (seguimiento: media 3 meses ; evaluado con : (Arthritis index of the Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index)	-	MD 21.42 0-96 más alto. (20.5 más alto. a 22.26 más alto.)	3 ECAs (I: 106, C:138)	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^d , Riesgo de inconsistencia es serio ^e , Riesgo de evidencia indirecta serio ^f , imprecisión no es serio ^d
Indice de WOMAC 6 mes (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : (Arthritis index of the Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index)	-	MD 21.42 0-96 más alto. (20.5 más alto. a 22.26 más alto.)	2 ECAs (I: 102, C:141)	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^g , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta serio ^h , imprecisión no es serio ^d

a. Los dos estudios incluidos tiene alto riesgo de sesgo. Calificados como de calidad muy baja con la herramienta Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Standards

b. La inconsistencia que se muestra el metaanálisis de los estudios incluidos al mes no tiene inconsistencia

c. Las intervenciones tienen diferentes números dosis, concentraciones y tiempo de aplicación. Las comparaciones son heterogéneas cada estudio compara con una o dos intervenciones diferentes

d. Los tres estudios tiene alto riesgo de sesgo, la evaluación de la calidad fue pobre con Cochrane Risk of Bias tool for Randomized Controlled Trials and conversion to Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Standards.

e. A los tres meses se incluyeron 3 estudios, Uno de ellos comparo con placebo, el otro con Dextrosa hipertónica y el tercero con Corticoides. Hay mucha heterogeneidad en las comparaciones. El estudio original de Hashemi no muestra diferencias cuando se compara la ozonoterapia con la dextrosa hipertónica.

f. Las intervenciones tienen diferentes números dosis, concentraciones y tiempo de aplicación. Las comparaciones son heterogéneas cada estudio compara con una o dos intervenciones diferentes

g. A los 6 meses fueron incluidos dos estudios de pobre calidad evaluada

h. A los seis meses se evaluaron dos estudios. Los comparadores fueron diferentes en uno de ellos PRP y HA y en el otro HA. La intervención de ozono fue con diferentes dosis y períodos de aplicación.

Concepto de los estudios

Hubo 10 revisiones sistemáticas (1–3,38,51–56) de estas, 4 también fueron aportadas por los expertos. De los ensayos clínicos encontramos en la búsqueda 5 y en el documento de los expertos 7. De estos uno duplicado, 3 ensayos están en los metaanálisis (63–65) Siete son estudios con alto riesgo de sesgos. De estos, 4 están descritos en la tabla 7 (66–69) y tres fueron excluidos por título y resumen.

De las 10 revisiones sistemáticas, se describen en la síntesis de la evidencia tres, pues inicialmente se consideró que tenían bajo o poco claro riesgo de sesgo. Las otras 7 tuvieron en la evaluación de la evidencia alto riesgo de sesgo. De las tres que fueron analizadas hasta buscar los estudios primarios para verificar datos no coherentes, quedaron con una nueva evaluación, dos con alto riesgo de sesgos (Costa y cols, Oliveiro y cols.), La de Sconza y cols., quedó calificada como riesgo poco claro de sesgos.

En general, los estudios tienen poca definición de los criterios diagnósticos, en varios de ellos solo por los criterios radiológicos, tienen alta heterogeneidad en las intervenciones, dosis, número de aplicaciones, duración del tratamiento en semanas. Los comparadores son muy heterogéneos. Se observa un mayor acuerdo frente a los desenlaces medidos. El número de pacientes incluidos en los estudios es muy bajo para una condición con una prevalencia muy alta.

En la revisión sistemática de Costa y cols. no se hizo el metaanálisis por la alta heterogeneidad, pero además, no se presentaron los resultados de los estimadores de cada desenlace, ni las comparaciones ni los análisis estadísticos. En otro de los estudios se encontraron inconsistencias en el número de pacientes incluidos con los presentados en los resultados. No se evaluó la calidad de los estudios primarios. En algunos de los resultados en el foresplot del metaanálisis no se presentó el estimador de la diferencia entre los grupos sino la diferencia intragrupo. En los estudios ni en los apéndices se encuentran las estrategias de búsqueda completa. No están los términos MESH, las líneas de búsqueda ni cómo se combinaron estas.

En el último metaanálisis descrito los autores son enfáticos y refieren de una manera crítica la heterogeneidad de las intervenciones, por lo cual no hicieron metaanálisis y no dan recomendaciones de utilización de la ozonoterapia en la osteoartritis de rodilla. Recomiendan hacer ensayos clínicos robustos y definir protocolos de intervención más precisos.

2.4.1.2. Dolor lumbar

Síntesis de la evidencia de efectividad, seguridad y evaluación del riesgo de sesgos

Para esta sección se incluyeron estudios que evaluaran la ozonoterapia para el dolor lumbar crónico de cualquier causa y también enfermedad discal y radiculopatía. La mayoría de los estudios incluyen el ozono a manera de inyecciones intradiscales o intraforaminales, solo o en combinación con esteroides y anestésicos locales. Los desenlaces incluidos fueron el dolor, reportado como desenlace continuo en la EAV o como desenlace dicotómico en términos de alivio del dolor (puntajes por debajo de 3 o ausencia de dolor) a los 3, 6 o 12 meses y el Índice de Discapacidad de Oswestry (ODI) reportado como desenlace continuo o como dicotómico (Tratamiento exitoso si ODI<20).

Se encontraron tres revisiones sistemáticas que comparan el tratamiento con ozono versus otras intervenciones como los esteroides, el tratamiento simulado o el placebo (4–6) y cinco ensayos clínicos aleatorizados que comparan inyecciones intradiscuales o intraforaminales de ozono solo o en combinación versus otros tratamientos como inyecciones de esteroides, anestésicos o discectomía abierta (70–74).

La evaluación del riesgo de sesgo de las revisiones sistemáticas se hizo con la herramienta ROBIS sugerida por el manual del IETS y la de los ensayos clínicos con la herramienta ROB 2.0. Las evaluaciones completas se pueden encontrar en el **Anexo 5**.

La revisión sistemática de Steppan y cols., buscaba determinar los efectos del tratamiento con oxígeno/ozono de las hernias de disco con respecto al dolor, la función y la tasa de complicaciones. Se incluyeron doce estudios, la mayoría observacionales. Los autores concluyen que el tratamiento con oxígeno/ozono es un procedimiento efectivo y seguro y que el dolor y la función son similares a los de pacientes tratados con discectomía quirúrgica, pero la tasa de complicaciones es menor (<0.1%) y el tiempo de recuperación es significativamente más corto.

Para esta revisión sistemática se encontró alto riesgo de sesgos. Las principales limitaciones es que no cuenta con un protocolo para evaluar las intervenciones y mediciones preestablecidas; los estudios incluidos son observacionales y no evalúan adecuadamente los riesgos de sesgos de los estudios incluidos (**Anexo 7**).

La revisión sistemática de Andrade y cols., incluyó seis ensayos controlados aleatorios, con 717 pacientes, para comparar la efectividad del ozono y otras terapias para el alivio del dolor lumbar en adultos. Los estudios sugieren que el ozono es más efectivo para el alivio del dolor lumbar, sin embargo, se clasificaron como con riesgo de sesgos moderado a alto. El metaanálisis con respecto a la efectividad en el alivio del dolor no mostró diferencia significativa entre grupos a los tres meses (RR 1,98; [IC 95%: 0,46-8,42; p=0,36]; 366 participantes), pero sí mostró una mayor efectividad a los seis meses a favor del grupo de ozono (RR 2,2; [IC del 95%: 1,87-2,60; p <0,00001]; 717 participantes). Otros desenlaces evaluados fueron la calidad de vida y las complicaciones. Los autores afirman que los resultados no son definitivos debido al alto riesgo de sesgos de los estudios.

Este estudio se clasificó como con bajo riesgo de sesgo pues tienen un protocolo registrado en PROSPERO y cumplen la mayoría de los criterios del ROBIS. Realizaron un metaanálisis para el cual el estadístico I^2 mostró una heterogeneidad sustancial, pero los autores abordan el tema y explican que no pueden hacer análisis de sensibilidad pues solo se incluyen dos estudios en el metaanálisis. No es claro cuáles fueron resultados de los estudios que no se metaanalizaron (**Anexo 7**).

La revisión sistemática de Costa y cols., incluyó siete estudios para investigar la efectividad y la seguridad de la ozonoterapia en pacientes con hernia de disco y dolor lumbar. No hicieron metaanálisis debido a la heterogeneidad, pero presentaron los resultados de manera cualitativa. Cuatro de los estudios están incluidos en la revisión sistemática de Ribeiro y cols. Los restantes tres se evaluaron de manera individual; dos corresponden a diseños observacionales y uno se trata de un ensayo aleatorizado y se presenta más adelante.

Esta revisión fue clasificada como con alto riesgo de sesgos. Las limitaciones más importantes de la revisión sistemática son que no cuenta con un protocolo preestablecido y no evalúa la calidad de los estudios incluidos (**Anexo 7**).

El ensayo clínico aleatorizado de Perri y cols., que está en la revisión sistemática de Costa y cols., incluyó 154 pacientes para evaluar la predicción de la respuesta al tratamiento según hallazgos radiológicos y también comparó la evolución de los pacientes después de la inyección intraforaminal de ozono, esteroide y anestésico contra la inyección de esteroide más anestésico. Los autores midieron el porcentaje de éxito (Definido como dolor en EAV ≤ 2) a los 6 meses y encontraron que en el grupo de intervención el tratamiento fue exitoso en 75% (58/77) contra 39% (30/77) en el grupo control.

Aunque el estudio de Gallucci y cols. estaba incluido en la revisión sistemática de Andrade y cols., no se presentaron los resultados de la evaluación funcional con ODI a los seis meses, desenlace calificado como crítico, por lo cual fue incluido como estudio individual. En este ensayo clínico aleatorizado de 159 pacientes que comparó las inyecciones intradiscales e intraforaminales de ozono, esteroide y anestésico versus solo las de esteroide y anestésico, se evaluó la tasa de éxito definida como ODI $< 20\%$ a los 6 meses y reportaron tratamiento exitoso en 61/82 del grupo de ozono (74%, [IC 63,6 a 83,3]) y en 36/77 de los controles (47%, [IC 35,3 a 58,5]). Los autores concluyen que las inyecciones intradiscales e intraforaminales de esteroide, anestésico y ozono son más efectivas que las inyecciones de solo esteroide y anestésico en los mismos sitios a los 6 meses. Aunque el desenlace se califica como crítico, no es posible evaluar si se logró la diferencia mínima clínicamente importante pues en el artículo no muestran los puntajes del ODI antes y después del tratamiento o entre los grupos.

El estudio de Gallucci y cols., fue clasificado como con bajo riesgo de sesgos porque, aunque no cuenta con protocolo, describen adecuadamente el proceso de asignación aleatoria y enmascaramiento de los pacientes y los evaluadores y cumple los criterios del ROB 2.0. (**Anexo 7**).

Adicionalmente, en la búsqueda de ensayos clínicos se encontraron tres que no estaban incluidos en las revisiones sistemáticas antes mencionadas. Éstos se evaluaron como estudios individuales y se presentan a continuación.

El estudio de Rahimzadeh y cols., compara el tratamiento intradiscal de ozono versus la descompresión láser y reportan las diferencias entre grupos e intragrupos en la EAV y el ODI antes de la intervención y en los meses 1, 3, 6 y 12. En la evaluación de desenlaces para el presente trabajo los que fueron calificados como críticos fueron la EAV y el ODI a los seis y doce meses, por lo que son los que se tuvieron en cuenta en este ensayo clínico. Aunque los autores concluyen que la inyección de ozono intradiscal podría ser un método efectivo y rentable para el tratamiento de pacientes con dolor de espalda discogénico, las diferencias en los puntajes del ODI y la EAV no alcanzan a ser superiores a la diferencia mínima clínicamente importante (12,8 en ODI y 1,9 en EAV) en el seguimiento a seis o doce meses.

Este estudio se clasificó como con alto riesgo de sesgos ya que, aunque cuenta con un protocolo registrado, éste no presenta información sobre el cálculo del tamaño de muestra, la cual es muy pequeña ($n=40$) y se incluyen muchos desenlaces (reducción del

dolor y discapacidad según ODI en los meses 1, 3, 6 y 12 pero ninguno de ellos se elige como el primario (**Anexo 7**).

Perri y cols., realizaron otro ensayo clínico para comparar la efectividad de la inyección intraforaminal de ozono, esteroide y anestésico local contra solo de esteroide y anestésico encontraron éxito en el tratamiento (definido como dolor no mayor a 3 en EAV) en 106 de 257 del grupo de intervención versus 9 de 260 del grupo control, por lo que concluyen que la adición de ozono es más efectiva a los 6 meses que la inyección de esteroide y anestésico local, especialmente en casos de discos herniados o protuberantes y con un grado de degeneración del disco de rango leve a moderado.

Por último, el ensayo clínico de Zhou y cols., que compara la discectomía lumbar endoscópica percutánea más la inyección de ozono intradiscal postquirúrgica contra la discectomía abierta incluyó 109 pacientes y encontró puntajes de EAV a los 6 meses de $1,7 \pm 0,8$ en el grupo de intervención y $3,5 \pm 1,2$ en el grupo control y en el cuestionario de ODI a los 6 meses valores de $0,2 \pm 0,1$ en el grupo de intervención y $0,5 \pm 0,2$ en el grupo control, concluyendo que la discectomía lumbar endoscópica percutánea combinada con la ozonoterapia puede mejorar significativamente el efecto terapéutico y acortar el tiempo de recuperación de los pacientes con hernia de disco lumbar, pero no afecta la incidencia de complicaciones postoperatorias. En este estudio llama la atención los puntajes tan bajos del ODI, pero sus autores no discuten o explican estos valores.

Ambos estudios de Perri y cols.,(71,72) y el estudio de Zhou y cols.,(74) fueron clasificados como con alto riesgo de sesgos ya que no reportan adecuadamente el proceso para la asignación aleatoria ni el enmascaramiento, tampoco cuentan con un protocolo, no describen cómo hicieron el cálculo del tamaño de muestra y en los de Perri y cols., no reportan desviaciones estándar ni intervalos de confianza (**Anexo 7**).

Dentro de las referencias proporcionadas en el documento de expertos se proponían cuatro artículos: una revisión sistemática de estudios observacionales con alto riesgo de sesgos (4); una revisión sistemática (75) de 2012 que contiene los mismos estudios incluidos en la revisión de Andrade y cols., siendo esta última de buena calidad y más reciente; un ensayo clínico (76) que está incluido en la revisión sistemática y metaanálisis de Andrade y cols.; y una revisión sistemática de Cochrane que excluye estudios con ozonoterapia (77).


A continuación, se presenta en la tabla 6 los perfiles de evidencia para los desenlaces calificados como críticos.

Tabla 6. Perfil de evidencia Dolor lumbar

Pregunta: ¿Debería usarse ozono vs. cuidado usual para dolor lumbar crónico?

Referencias: Andrade RR, Oliveira-Neto OB, Barbosa LT, Santos IO, Sousa-Rodrigues CF, Barbosa FT (2)

Fecha: 11.09.2019

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Alivio del dolor (EAV) a los 3 meses (seguimiento: media 3 meses ; evaluado con : EAV)	-	591 más por 1000 (de 326 menos a 1000 más)	2 ECAs (I: 192, C:174)	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo serio ^a , Riesgo de inconsistencia serio ^b , Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión seria ^c

a. Uno de los estudios tiene alto riesgo y el otro bajo riesgo


b. I2: 78%

c. Uno de los estudios tiene IC 95%: 0.46-8.42. Como tiene 366 participantes no le bajé dos niveles.

Pregunta: ¿Debería usarse ozono vs. cuidado usual para dolor lumbar crónico?

Referencias: Andrade RR, Oliveira-Neto OB, Barbosa LT, Santos IO, Sousa-Rodrigues CF, Barbosa FT (2)

Fecha: 11.09.2019

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Alivio del dolor (EAV) a los 6 meses (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : EAV)	-	390 más por 1000 (de 282 más a 519 más)	3 ECAs (I:372, C:345)	 MODERADO	Riesgo de sesgo serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio ^b , Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión no es seria ^c


a. Uno de los estudios tiene alto riesgo, el otro moderado y el otro bajo

b. No hubo heterogeneidad estadística entre los tres estudios (Tau2 = 0.00; Chi2 = 0.37; df = 2, p = 0.83; I2 = 0%).

c. No es seria: IC 95%: 1.87-2.60; 717 participantes

Pregunta: ¿Debería usarse ozono vs. cuidado usual para dolor lumbar crónico?

Referencias: Perri M, Grattacaso G, di Tunno V, et al. (4). Fecha: 06.03.2015

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Tasa de éxito (Dolor menor o igual a 2 en EAV) a los 6 meses (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : EAV)	-	243 menos por 1000 (de 318 menos a 122 menos)	1 ECA (I: 82, C:77)	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo no es serio, Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, riesgo de imprecisión muy serio ^a

a. El tamaño de muestra es pequeño (159 pacientes) y probablemente el OIS es mayor. Además, considero que los IC son amplios, por lo que bajo dos niveles.

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para dolor lumbar crónico?

Referencias: Gallucci M, Limbucci N, Zugaro L, et al. (5) Fecha: 19.06.2007

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Tasa de éxito (ODI menor a 20%) a los 6 meses (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : ODI)	-	243 menos por 1000 (de 318 menos a 122 menos)	1 ECA (I: 82, C:77)	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo no es serio, Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy serio ^a

a. El tamaño de muestra es pequeño (159 pacientes) y probablemente el OIS es mayor. Además, considero que los IC son amplios, por lo que bajo dos niveles.

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para dolor lumbar crónico?

Referencias: Rahimzadeh P, Imani F, Ghahremani M, Faiz SHR. (6) Fecha: 31.07.2018

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Oswestry Disability Index a los 6 meses (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : ODI; Escala de: 0 a 50)	-	I:MD: 11.55, C: MD:18.63	1 ECA	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo es serio, Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy serio ^a
Oswestry Disability Index a los 12 meses (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : ODI; Escala de: 0 a 50)	.	I: MD12.55, C: MD 18.58	1 ECA	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo es serio, Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy serio ^a
EAV a los 6 meses (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : EAV; Escala de: 0 a 100)	-	I: MD 28.5, C: MD 38.5	1 ECA	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo es serio, Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy serio ^a
EAV a los 12 meses (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : EAV; Escala de: 0 a 100)	-	I: MD 30, C: MD 35.5	1 ECA	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo es serio, Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy serio ^a

a. El tamaño de muestra es muy pequeño (40 pacientes) y probablemente el OIS es mayor. No presentan IC ni DE para calcularlos. Se asumen amplios y se bajan dos niveles.

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para dolor lumbar crónico?

Referencias: Perri M, Marsecano C, Varrassi M, et al. (7) Fecha: 15.06.2016

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Tasa de éxito a los 6 meses (Dolor menor de 3 en EAV) (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : EAV	-	-	1 ECA (I:257, C:260)	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo es muy serio ^a , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^b

a. El tamaño de muestra es muy pequeño (40 pacientes) y probablemente el OIS es mayor. No presentan IC ni DE para calcularlos. Se asumen amplios y se bajan dos niveles.

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para dolor lumbar crónico?

Referencias: Zhou W, Hua L, Li M (8) Fecha: 10.07.2019

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
EAV a los 6 meses (Zhou2019) (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : EAV; Escala de: 0 a 10)	-	MD 1.8 más (1.41 más a 2.19 más)	1 ECA	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^b
ODI a los 6 meses (Zhou2019) (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : ODI; Escala de: 0 a 50)	-	I: MD 30, C: MD 35.5	1 ECA	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^b

a. Evaluado con ROB 2.0 y da alto riesgo de sesgos, no es claro el método de asignación ni si estaban cegados los pacientes o los que medían el dolor con EAV

b. El tamaño de muestra es pequeño (109 pacientes) y probablemente el OIS es mayor. Se baja un nivel.

Por las limitaciones en la calidad de los estudios mencionados anteriormente, la certeza en la evidencia para estas comparaciones es muy baja y baja.

Definición de significancia clínica

Para el desenlace de dolor medido con EAV específicamente en dolor lumbar se han reportado en la literatura valores de Diferencia Mínima Clínicamente Importante (MCID) de 1,9 (78). En los estudios evaluados que mostraron los puntajes de EAV (70,74) las diferencias entre grupos no alcanzaron este umbral. Los demás estudios que midieron EAV (71,72) presentaron los resultados como dicotómicos definiendo tratamiento exitoso como puntajes de 2 o menos o ausencia de dolor (EAV=0), por lo que no es posible evaluar si alcanzaron la diferencia mínima clínicamente importante.

Para el índice de discapacidad de Oswestry (ODI) se han reportado valores de MCID entre 9,5 y 12,88 (78–81). Así mismo como con la EAV, en los estudios en que reportaron

los puntajes de ODI entre grupos (70,74) tampoco se alcanzó este umbral, si tomamos el valor de 10 propuesto por Hagg (81). En otro estudio (73) en que tienen en cuenta el ODI presentan los resultados de manera dicotómica definiendo tratamiento exitoso si lograban un ODI menor a 20, pero no es posible evaluar el cambio en el puntaje para definir si se alcanzaba el umbral del MCID.

Concepto de los estudios

Para el desenlace de alivio del dolor a los tres meses, definido como ausencia de dolor en EAV, se incluyó un metaanálisis de dos estudios que fue clasificado como certeza de la evidencia muy baja (5). Para el desenlace de alivio del dolor a los seis meses se incluyó un metaanálisis de tres estudios de la misma revisión sistemática, clasificado como certeza de la evidencia moderada. En esta revisión sistemática los autores recomiendan interpretar los resultados como no definitivos debido al alto riesgo de sesgos de los estudios incluidos.

Para el resto de los desenlaces solo se encontraron estudios individuales.

En cuanto al desenlace de éxito en el tratamiento a los seis meses según el dolor menor o igual a dos en EAV se incluyó un ensayo clínico (71) y fue clasificado como certeza de evidencia muy baja. En otro estudio (72) de los mismos autores evalúan el éxito del tratamiento como el dolor menor a tres en EAV y también fue clasificado como certeza de evidencia muy baja. La forma de presentar estos desenlaces como dicotómicos y de no presentar los puntajes en la EAV ni las diferencias entre grupos impide evaluar si logran el MCID propuesto de 1,9 (81) y limita la interpretación de los resultados.

En el desenlace de éxito en el tratamiento a los seis meses definido como ODI menor a 20, se incluyó otro ensayo clínico (73) que fue clasificado como certeza de evidencia baja a favor de las inyecciones intradiscuales e intraforaminales de ozono, esteroide y anestésico versus solo las de esteroide y anestésico. En este estudio tampoco presentan los puntajes del ODI y no es posible definir si logran el MCID propuesto para ODI de 10 (81).

Los estudios que presentan los puntajes del dolor medido con EAV a los 6 (70,74) y 12 meses (70) fueron clasificados como evidencia muy baja y en ninguno superan el MCID de 1,9 entre grupos. Así mismo, en los estudios que presentan los puntajes de ODI a los 6 (70,74) y 12 meses (70) la certeza de la evidencia es muy baja y no alcanzan a tener una diferencia clínicamente importante entre grupos.

En cuanto a la seguridad, en varios de los estudios (5,72,73) reportan que no se presentaron complicaciones o eventos adversos. En la revisión sistemática de Steppan y cols., mencionan como complicaciones del tratamiento con ozono el agravamiento transitorio de los síntomas; dolor y distensión cardiorhipogástricos graves; dolor lumbar; dolor en glúteos y extremidades inferiores; insuficiencia respiratoria leve, disnea y estimulación de la córnea causada por alergia al ozono y alteración de la sensibilidad en la extremidad inferior ipsilateral al tratamiento. Los autores afirman que las complicaciones son menores y transitorias, y son fácilmente evitables mediante el uso de un dispositivo diseñado para eliminar este tipo de complicaciones (por ejemplo, pérdida de ozono en la sala de tratamiento y altas concentraciones de ozono) durante este procedimiento.

La aplicación intradiscal o intraforaminal de ozono para el dolor lumbar, la enfermedad discal o la radiculopatía se cuenta con una certeza en la evidencia de baja o muy baja calidad, por lo tanto, la intervención podría mejorar el dolor o la función de manera insignificante o de manera clínicamente significativa.

Por las limitaciones en la calidad de los estudios mencionados anteriormente y en su forma de presentar y analizar los desenlaces, la certeza en la evidencia para estas comparaciones es muy baja o baja y no permite recomendar la ozonoterapia como una intervención efectiva o segura para el dolor lumbar, la enfermedad discal o la radiculopatía.

2.4.2. Otras condiciones osteomusculares

Síntesis de la evidencia de efectividad, seguridad y evaluación del riesgo de sesgos

Encontramos 18 ensayos clínicos, cuatro en la búsqueda sistemática (7,8,82,83); uno en hombro, uno en fibromialgia y dos en fascitis plantar. Entran a la síntesis de la evidencia 3.

Los enviados por los expertos fueron 14 (7,8,24,84–94), dos de fascitis plantar que están duplicados en la búsqueda sistemática, tres de hombro doloroso, dos de codo de tenista, uno de rodilla de saltador, dos de tenosinovitis De Quervain, dos de síndrome del túnel del carpo, uno de síndrome de túnel del tarso y uno de tejidos blandos. Teniendo en cuenta lo encontrado en la evidencia y lo aportado por los expertos, se obtuvieron un total de 18 referencias de las cuales 2 fueron seleccionadas para la síntesis.

2.4.2.1. Fascitis plantar

El estudio de Babaei-Ghazani y cols (7), fue realizado en 30 pacientes con diagnóstico clínico de Fascitis plantar con un dolor basal en la EAV mayor de 4 y cambios en la ecografía compatibles con fascitis, la terapia física y los medicamentos fueron suspendidos 10 días antes. Los pacientes fueron asignados de una manera aleatoria y con una adecuada secuencia a los tratamientos. Fueron enmascarados los médicos que realizaron las inyecciones, los participantes y quien hizo el análisis. Los desenlaces medidos fueron: el primario el VAS calificado de 0 a 100, el secundario fue *The Foot and Ankle Ability Measure* (FAAM), este tiene dos subescalas, una de AVD con 21 ítems y *Sports* con 7 ítems. En ambos grupos la infiltración se hizo bajo guía con ultrasonido, un grupo se le inyectó 2 cc de Ozono (O₂-O₃) con 20 microgramos de concentración y el segundo grupo metilprednisolona 40 mgr con 1 cc de solución salina. Ambos grupos se les recomendó hacer estiramiento de la fascia. Fueron nuevamente evaluados a las 12 semanas.

No hubo diferencias significativas en ninguno de los desenlaces a las dos y doce semanas, excepto en el dolor en la mañana a las dos semanas que fue mejor en el grupo manejado con esteroides, y el grosor de la fascia plantar en donde esta fue menor en el grupo tratado con esteroides. Presentan un análisis que se denomina grupo y tiempo de interacción que parece ser un análisis intragrupo.

En la conclusión los autores dicen que ambas técnicas fueron efectivas en reducir el dolor y mejorar el estado funcional en el corto plazo. Refieren que a las doce semanas la mejoría fue más significativa con el ozono, pero esto no lo muestran los datos.

El estudio de Bahrami y cols. (8), incluyó 44 pacientes con edad entre 20 y 65 años con una evolución de tres meses de síntomas y que no hayan mejorado con otros tratamientos, los desenlaces evaluados fueron el dolor con la EAV de 0 a 10, el umbral del dolor a la presión PPT, la escala FAAM de 29 ítems máximo de 116, y un cuestionario con un algómetro análogo. Todos los pacientes recibieron acetaminofén. La intervención la recibieron 23 en el grupo de corticoides y 21 en el de ozonoterapia. Fueron seguidos a la semana, al mes y a los tres meses.

A la semana ($p=0.001$) y al mes ($p=0.035$) tuvieron menos dolor los pacientes del grupo de corticosteroides. A los tres meses no hubo diferencia. En la PPT también hubo mejoría estadísticamente significativa en el grupo de esteroides. En la FAAM hubo mejoría estadísticamente significativa en a la semana en el grupo de ozono. La conclusión de los autores es que en ambos grupos hay mejoría del dolor y la función, pero la eficacia es mejor con los corticosteroides comparado con el ozono. A la semana y al mes los desenlaces son mejores en el grupo de corticoides. Al tercer mes están iguales.

La evaluación de la calidad de estos ensayos clínicos con el ROBS2 mostró en el primero de los estudios bajo riesgo de sesgo y en el segundo moderado riesgo de sesgos (**Anexo 5**).

Tabla 7. Otras condiciones y referencias aportadas

Referencia o descripción de la evidencia	¿Es evidencia científica? Si /No	¿Da respuesta a criterio de nominación? Si /No	Conclusión de estudio	Incluido
Rechkunova, O.A.; Safronov, A.A. The study of quality of life as a factor in the evaluation of the efficacy of ozone therapy in the rehabilitative treatment at a late stage of rehabilitation of patients with gonarthrosis who have undergone total joint replacement. <i>Rev Esp Ozonoterapia</i> 2016, 7, 60.	Si. Fueron 76 pacientes. Un grupo con Ozonoterapia, otro con celecoxib y otro con glucosamina. Incluido en el metaanálisis de Oliveiro	Si	La inyección combinada de las tres intervenciones mejora el dolor y la función en OA de rodilla.	No
Manzi R, Raimondi D. The Role of Oxygen-Ozone Therapy in Patellofemoral Chondromalacia. <i>Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia</i> 2002; 1: 31-35,	No. Es una serie de casos de pacientes quienes habían sido intervenidos con cirugía con DX de condromalacia patelofemoral. Tiene alto riesgo de sesgos	Si	Los síntomas en el postoperatorio se resolvieron más rápido y los pacientes tuvieron una mejoría a más largo plazo.	No
Kujawa, J.; Smagaj, J.; Gworys, K.; Dudek, K.; Chrzanowska, M.; Wozny, A.; Pieszynski, I.; Gworys, P.; Maziarz, Z.; Gadzicki, M., et al. The influence of the water baths with or without ozone associated with kinesitherapy on lower limbs muscles perfusion in patients with gonarthrosis. <i>Medicina Sportiva</i> 2008, 12, 136-141.	No. Fueron 30 pacientes en tres grupos: 1: Masaje de agua con Ozono y ejercicio. 2. Masaje de agua sin O3 y ejercicio 3.Solo ejercicio Alto riesgo de sesgos	Si	Mejoría de la microcirculación en los pacientes que usaron ozonoterapia.	No
	Estudio paralelo no	Si	El dolor medido por la	No

Referencia o descripción de la evidencia	¿Es evidencia científica? Si /No	¿Da respuesta a criterio de nominación? Si /No	Conclusión de estudio	Incluido
Fernandez-Cuadros, M.; Alaladejo-Florin, M.; Algarra-Lopez, R.; Perez-Moro, O. Efficiency of Platelet-rich Plasma (PRP) Compared to Ozone Infiltrations on Patellofemoral Pain Syndrome and Chondromalacia: A Non- Randomized Parallel Controlled Trial. <i>Diversity & Equality in Health and Care</i> 2017 , 14.	aleatorizado con 46 pacientes. Un grupo con PRP y el otro con ozonoterapia. No se describe el enmascaramiento Se midió la EAV y el WOMAC		EAV tuvo diferencias significativas a favor de la Ozonoterapia. En el WOMAC no hubo diferencias estadísticamente significativas. Los investigadores describen que el efecto placebo en estas intervenciones novedosas es grande y que se debe diseñar estudios grandes y enmascarados.	
Gjonovich, A.;GirotoL, Sattin G., Giroto T.,Pre Ciso G.. Ozone TheraPy in Shoulder Pain: Clinical Experiencxe Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia 2002 ; 1: 37-40.	No. Fue una serie de 30 casos con dos grupos uno con Oxigenoterapia y otro con mesoterapia Con dolor de hombro de 3 meses de evolución. Tiene alto riesgo de sesgos	Si	Respuesta buena al tratamiento en el dolor y la función. Mejor que la mesoterapia	No
Zheng,Z.Clinical observation on Ashi point injection of ozone for tennis elbow. <i>Journal of Acupuncture and Tuina Science</i> 2009 , 7, 347-348. doi:10.1007/s11726-009-0347-6.	No. Refiere el estudio que fue un ECC. En realidad, fueron dos series de casos un grupo tratado con triamcinolona y el otro con Ozonoterapia El estudio con alto riesgo de sesgos	Si	Mejoría en el 100 % de los pacientes	No
Gjonovich, A.; Giroto, T.;Montemará, E. "Jumper"Knee": Oxygen-Ozone Therapy inRefractory Forms]. <i>Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia</i> 2002 , 1, 183–187.	No. Serie de casos, fueron 36 atletas entre 17 y 31 años. Con dolor crónico en la inserción del tendón patelar, tratados con infiltración de ozonoterapia. El estudio con alto riesgo de sesgos	Si	Mejoría del 75 % de los pacientes	No
Gheza, G.; Ipprio, L.; Bissolotti, L. [Oxygen-Ozone Therapy in a Diabetic Patient with De Quervain's Tenosynovitis Associated with Joint Arthrosis]. <i>Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia</i> 2002 , 1, 189–192.	No. Es el reporte de un caso de una paciente con una tenosinovitis De Quervain's. Solo un caso en una patología con alta prevalencia	Si	Mejoría de la sintomatología de la paciente	No
Brina, L.; Villani, P.C. [Treatment of Rotator Cuff Lesions with Echo-Guided Infiltration of an Oxygen-Ozone Mixture]. <i>Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia</i> 2004 , 3, 139–147.	No. Esta referencia está dentro de un texto no se encuentra el artículo	Si	Mejoría de los pacientes en la EAV y en el DASH	No
Scarchilli, A. Indications and Limits of Intra-Articular Oxygen-Ozone Therapy for Rotator Cuff Tendinopathy. <i>International Journal of Ozone Therapy</i> 2008 , 7, 49-52.	No Es una revisión narrativa y describen el procedimiento en 14	Si	No hay resultados	No

Referencia o descripción de la evidencia	¿Es evidencia científica? Si /No	¿Da respuesta a criterio de nominación? Si /No	Conclusión de estudio	Incluido
	pacientes. Alto riesgo de sesgos			
Babaei-Ghazani, A.; Karimi, N.; Forogh, B.; Madani, S.P.; Ebadi, S.; Fadavi, H.R.; Sobhani-Eraghi, A.; Emami Razavi, S.Z.; Raeissadat, S.A.; Eftekharsadat, B. Comparison of Ultrasound-Guided Local Ozone (O2-O3) Injection vs Corticosteroid Injection in the Treatment of Chronic Plantar Fasciitis: A Randomized Clinical Trial. <i>Pain Med</i> 2019 , 20, 314-322, doi:10.1093/pm/pny066	Si Este estudio no tiene el poder para rechazar la hipótesis nula. La aleatorización, asignación a la secuencia aleatoria y el enmascaramiento fueron hechos en forma adecuada.	Si	A las dos semanas hubo mejoría significativamente mejor en la EAV y en el dolor matutino. A las doce semanas no hubo diferencias significativas en la escala Foot and Ankle Ability Measure (FAAM), ni en la tensión de la fascia plantar ni en el dolor en el sitio de inserción.	Si
QING, H.; FENG, D. Clinical Observation of O2-O3 Treating Common Kinetic System Soft Tissue Injury Pain (141 cases). <i>Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia</i> 2005 , 4, 155-158.	Este término abarca diferentes tipos de cáncer, cuya evolución depende en gran medida de su origen. El tipo de cáncer más común de cabeza y cuello es el carcinoma de células escamosas y los principales tipos de tratamiento son la radioterapia, la cirugía y la quimioterapia Es una narración	Si	La respuesta en relación a la respuesta clínica en la zona irradiada fue mayor en el grupo de quimioterapia y la supervivencia media global fue mayor en el grupo tratado con ozono, aunque en ningún caso las diferencias fueron significativas. No hay resultados ni datos	No
Roditi Herrera, L. Subcutaneous ozone infiltration in musculoskeletal system and spine. New perspective. <i>Ozone Therapy Global Journal</i> 2019 , 9, 100-101	No. Es un estudio descriptivo de la utilidad de la ultrasonografía en la aplicación de ozonoterapia	Si		No
Bahrami, M.H.; Raeissadat, S.A.; Nezamabadi, M.; Hojjati, F.; Rahimi-Dehghan, S. Interesting effectiveness of ozone injection for carpal tunnel syndrome treatment: a randomized controlled trial. <i>Orthop Res Rev</i> 2019 , 11, 61-67, doi:10.2147/ORR.S202780.	Es un ECC con 40 pacientes. No enmascarado. Un grupo con férula y Ozono y otro sólo con férula. Alto riesgo de sesgos. Población muy pequeña	Si	Mejoría en ambos grupos clínica No hubo diferencias en el seguimiento EDX.	No
Zambello, A.; Fumagalli, L.; Fara, B.; Bianchi, M. Oxygen-Ozone Treatment of Carpal Tunnel Syndrome. Retrospective Study and Literature Review of Conservative and Surgical Techniques. <i>International Journal of Ozone Therapy</i> 2008 , 7, 45-48.	No. Estudio retrospectivo con 35 pacientes. Serie de casos	Si	Mejora el estrés oxidativo	No
López-Laserna, R., Juan. Results of Conservative Treatment of Tarsal Tunnel Syndrome: Medical Ozone Infiltration and Surgery. Complutense University of Madrid, Spain; p. 62	Es un resumen de una revisión narrativa	Si	No resultados	No

Concepto de los estudios

Estos estudios incluyeron un número pequeño de pacientes, el primero de buena calidad metodológica y moderada el segundo. Se demuestra que los corticosteroides son más efectivos en el tratamiento de esta condición en la fase aguda. A los tres meses están iguales. Ninguno de los dos estudios presenta los efectos adversos de las intervenciones, dicen que fueron mínimas.

Considerando lo anterior el tratamiento estándar de la fascitis plantar es la aplicación de corticosteroides y las medidas conservadoras como el estiramiento. Los corticosteroides están en el plan de beneficios y son de bajo costo por lo que el ozono no se debe incluir en el plan de beneficios para esta condición.

En las otras condiciones, hombro doloroso, tendinopatías como el codo de tenista, la rodilla del saltador, la tenosinovitis de De Quervain, el síndrome del túnel del carpo y el síndrome del túnel del tarso la evidencia es de muy baja calidad con estudios con alto riesgo de sesgos. En estas condiciones no existe evidencia para recomendar el ozono.

2.4.3. Úlcera en pie diabético

Se buscaron estudios que evaluaran la efectividad de la ozonoterapia para el tratamiento de las úlceras diabéticas. Los desenlaces calificados como críticos fueron número de úlceras curadas, reducción de área de la úlcera, amputación y tiempo de estancia hospitalaria. Para esta condición se encontró una revisión sistemática de buena calidad y un ensayo clínico con alto riesgo de sesgos.

La evaluación del riesgo de sesgo de las revisiones sistemáticas se hizo con la herramienta ROBIS sugerida por el manual del IETS y la del ensayo clínico con la herramienta ROB 2.0. (**Anexo 7**).

Síntesis de la evidencia de efectividad, seguridad y evaluación del riesgo de sesgos

En la revisión sistemática de Liu y cols. (9), se incluyeron tres ensayos clínicos, dos de ellos con alto riesgo de sesgos y uno con riesgo incierto. Uno de los ensayos comparó ozonoterapia contra tratamiento antibiótico en 100 pacientes, otro comparó ozonoterapia más cuidado estándar versus cuidado estándar solo en 50 pacientes y otro comparó ozonoterapia más tratamiento convencional versus ozonoterapia simulada más tratamiento convencional en 61 pacientes. La duración del seguimiento fue 20 días en dos estudios y 24 semanas en un estudio. Los autores de la revisión concluyen que la evidencia disponible fueron tres ensayos clínicos aleatorizados pequeños con metodología poco clara, por lo que no se pueden sacar conclusiones firmes con respecto a la efectividad de la ozonoterapia para las úlceras del pie en personas con diabetes.

Para los desenlaces de número de úlceras curadas, reducción del área de la úlcera, duración de la estancia hospitalaria y tasa de amputación la certeza de la evidencia es muy baja.

En cuanto a los eventos adversos, en dos de los tres estudios incluidos en la revisión sistemática, no se reportaron eventos adversos. En el otro estudio se informaron dos

eventos adversos o complicaciones en el grupo de control (amputación e infección) y cinco en el grupo de ozono (osteomielitis, fiebre, infección de heridas y congestión pulmonar). Se consideró que ninguno de los eventos adversos fue causado por las intervenciones del estudio. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos para este desenlace (RR 2,27; [IC95%: 0,48 a 10,79]).


En el ensayo clínico de Izadi (10) con 200 participantes con úlceras por pie diabético, compararon el tratamiento con ozono local (Gel e inyección subcutánea) más ozono sistémico (Intravenoso o intrarrectal) más cuidado usual (antibiótico, vendajes, desbridamiento quirúrgico) versus solo el cuidado usual. Los desenlaces que tuvieron en cuenta fueron el tiempo de curación, la necesidad de amputación y parámetros de laboratorio (HLG, VSG, PCR, TP, TPT, glicemia en ayunas). El estudio tiene alto riesgo de sesgos ya que tiene muchas fallas metodológicas, no especifican cómo hicieron la asignación aleatoria, no es posible determinar quiénes estaban enmascarados, no describen en detalle las intervenciones (número de sesiones, medicamentos, número de desbridamientos, etc.) ni explican los criterios para definir la curación y medir los desenlaces. No es posible comparar el tiempo de curación porque en el grupo de control no muestran el resultado, sino que solamente reportan que el tiempo de curación fue menor. El único desenlace que se puede tener en cuenta, porque está calificado como crítico y porque muestran los resultados en ambos grupos es la necesidad de amputación (19/100 en el grupo de ozono vs 57/100 en el grupo control), sin embargo, no es posible conocer el tiempo de seguimiento de los pacientes o si fue similar en ambos grupos, lo que lleva a más incertidumbre con los resultados. La evidencia que proporciona este estudio es muy baja. En cuanto a la seguridad, mencionan que no se presentaron efectos adversos durante el tratamiento.

A continuación, se presenta en la tabla 8 los perfiles de evidencia para los desenlaces calificados como críticos.

Tabla 8. Perfil de evidencia úlceras diabéticas

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para las úlceras diabéticas?

Referencias: Liu (Martínez-Sánchez Ozono Vs antibiótico)

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Numero de úlceras curadas a 20 d (Martínez-Sánchez) (seguimiento: media 20 días ; evaluado con : Frecuencia)	RR 1.10 (0.87 a 1.40)	69 más por 1000 (de 90 menos a 278 más)	1 ECA (I: 39/51 (76.5%), C: 34/49 (69.4%))	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo serio ^a , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy serio ^b , se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^c


CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

a. Alto riesgo de sesgos

b. IC amplio que atraviesa la línea de no efecto. Muestra pequeña. Se bajan dos niveles. c. Los autores de la revisión sistemática mencionan que es posible que haya sesgo de publicación

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para las úlceras diabéticas?

Referencias: Liu (Martínez-Sánchez Ozono Vs antibiótico)

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Reducción área úlcera (Martínez-Sánchez) (seguimiento: media 20 días ; evaluado con : Área cm2)	-	MD 20.54 menos (20.61 menos a 20.47 menos)	1 ECA (I: MD 34.66,C: MD 14.12)	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo serio ^a , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^c , se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^b

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media


a. Alto riesgo de sesgos

b. Los autores de la revisión sistemática mencionan que es posible que haya sesgo de publicación

c. IC estrecho. Muestra pequeña. Se baja un nivel.

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para las úlceras diabéticas?

Referencias: Liu (Martínez-Sánchez Ozono Vs antibiótico)

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Duración hospitalización (Martínez) (evaluado con : Días)	-	MD 8 menor (14.17 menor a 1.83 menor)	1 ECA (I: 26,C: 34)	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo serio ^a , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy serio ^c , se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^b

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media


a. Alto riesgo de sesgos

b. Los autores de la revisión sistemática mencionan que es posible que haya sesgo de publicación

c. El IC es amplio. EL tamaño de muestra es pequeño. Se bajan dos niveles.

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para las úlceras diabéticas?

Referencias: Liu (Wainstein, Zhang Ozono Vs cuidado usual)

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Número de úlceras curadas (Wainstein-Zhang)	RR 1.69 (0.90 a 3.17)	138 más por 1000 (de 20 menos a 434 más)	2 ECA (I: 19/56 (33.9%), C: 11/55 (20.0%))	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo serio ^c , Riesgo de no es serio ^d , Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy serio ^b , se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^a

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

a. Los autores de la revisión sistemática mencionan que es posible que haya sesgo de publicación

b. El IC es amplio. EL tamaño de muestra es pequeño. Se bajan dos niveles.

c. Uno de los estudios tiene alto riesgo y el otro incierto

d. I2=0 para este desenlace

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para las úlceras diabéticas?

Referencias: Liu (Wainstein, Zhang Ozono Vs cuidado usual)

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Reducción área úlcera (Wainstein-Zhang) (evaluado con : área cm2)	-	MD 2.11 menor (5.29 menor a 1.07 más alto.)	2 ECA	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo serio ^c , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy serio ^b , se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^a

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

a. Los autores de la revisión sistemática mencionan que es posible que haya sesgo de publicación

b. El IC es amplio. EL tamaño de muestra es pequeño. Se bajan dos niveles.

c. Uno de los estudios tiene alto riesgo y el otro incierto

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para las úlceras diabéticas?

Referencias: Liu (Wainstein Ozono Vs cuidado usual)

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Amputación (Wainstein) (seguimiento: media 24 semanas; evaluado con : Frecuencia)	RR 0.330 (0.013 a 7.159)	23 menos por 1000 (de 34 menos a 212 más)	1 ECA (I: 0/32 (0.0%), C: 1/29 (3.4%))	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo serio ^c , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy serio ^b , se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^a

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

a. Los autores de la revisión sistemática mencionan que es posible que haya sesgo de publicación

b. El IC es amplio. EL tamaño de muestra es pequeño. Se bajan dos niveles.

c. Riesgo no claro de sesgos. Se baja un nivel.

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para las úlceras diabéticas?

Referencias: Izadi (Ozono Vs Cuidado usual)

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Amputación (Izadi2019) (evaluado con : frecuencia)	RR 0.333 (0.215 a 0.517)	380 menos por 1000 (de 447 menos a 275 menos)	1 ECA (I: 19/100 (19.0%), C: 57/100 (57.0%))	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^b

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

a. Alto riesgo de sesgos. Muchas fallas metodológicas.

b. No presentan DE ni IC. La muestra es 200 pacientes.

Definición de significancia clínica

No se encontraron estudios que presenten los valores de la Diferencia Mínima Clínicamente Importante (MCID) en los desenlaces de número de úlceras curadas,

reducción del área de la úlcera, duración de la estancia hospitalaria o frecuencia de amputaciones. En un estudio (95) realizado con 190 médicos dermatólogos proponen una reducción de 2,7+/-1,6 días como el MCID para la reducción de la estancia hospitalaria en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica que son enfermedades que se presentan con úlceras en la piel. La reducción en la estancia hospitalaria reportada en la revisión sistemática de Liu, a partir de un ensayo clínico con alto riesgo de sesgos, fue de 8 días a favor del grupo de ozonoterapia, sin embargo, esta evidencia se calificó como de muy baja certeza.

En otra revisión reciente de Cochrane (96), que comparó vendajes y agentes tópicos para el tratamiento de las úlceras venosas de las piernas, determinaron la imprecisión de los resultados utilizando la diferencia mínima importante que propone GRADE por defecto el cual tiene valores de RR de 1,25 y 0,75. En los estudios incluidos en la presente evaluación los intervalos de confianza para el RR cruzan el umbral de diferencias mínimas importantes en cuanto al número de úlceras curadas.

Concepto de los estudios

Para la comparación de ozono y antibiótico en los desenlaces de número de úlceras curadas a los 20 días, reducción del área de la úlcera a los 20 días y duración de la estancia hospitalaria la certeza de la evidencia fue muy baja.

Para la comparación de ozono más cuidado usual versus ozono simulado más cuidado usual en los desenlaces de número de úlceras curadas (20d-24sem), reducción del área de la úlcera (20d-24sem) y amputación a 24 semanas, la certeza de la evidencia fue muy baja.

Para la comparación de ozono contra cuidado usual, el desenlace de amputación (tiempo de seguimiento desconocido), la certeza de la evidencia fue muy baja.

La aplicación tópica o sistémica de ozono para el tratamiento de las úlceras diabéticas cuenta con una certeza en la evidencia muy baja, lo que no permite recomendar la ozonoterapia como una intervención efectiva o segura para esta condición.

2.4.4. Úlceras venosas de miembros inferiores

Los desenlaces encontrados en la revisión de literatura y consulta al experto fueron calificados mediante metodología GRADE, la evaluación completa se encuentra en el **Anexo 6**. Se seleccionaron los desenlaces críticos número de úlceras sanadas a 20 días, cierre de la úlcera a los 10, 20, 25 días, duración de la estancia hospitalaria, amputación entre 20 días y 24 semanas, eventos adversos.

Para el tratamiento de las úlceras venosas se encontró una revisión sistemática de ozono tópico en aceite publicada en el 2018 (con la búsqueda realizada hasta noviembre del 2016) (60) y un experimento clínico aleatorizado de ozono en gas combinado con terapia laser endovenosa publicado en el 2016 (12).

Síntesis de la evidencia de efectividad, seguridad y evaluación del riesgo de sesgos

Para la evaluación del riesgo de sesgo de la revisión sistemática utilizamos la herramienta ROBIS sugerida por el manual del IETS la cual se encuentra en el **Anexo 7**. Después de aplicar las preguntas de la herramienta consideramos que la revisión sistemática tiene alto riesgo de sesgo. Las principales limitaciones de la revisión sistemática son: 1) no cuenta con un protocolo con el cual se pueda verificar las intenciones que se tenían antes de obtener los resultados; 2) Se encontró una tesis de maestría que parece ser el trabajo del cual se deriva la revisión sistemática, pero se encuentran algunas diferencias en los números de la búsqueda y en los objetivos y no se encuentra ninguna explicación para esto. La búsqueda difiere en los números, por ejemplo, la tesis identificó 2 estudios más después de la inclusión por títulos y resúmenes, y en los resultados incluyó un estudio adicional que no está en el artículo publicado; 3) La revisión sistemática incluyó un ensayo clínico aleatorizado y dos cuasi-experimentos. Los tres estudios que incluyó tienen limitaciones importantes en la calidad metodológica y los autores de la revisión sistemática no discuten las posibles implicaciones de estas limitaciones. Los autores realizaron un metaanálisis para el cual el estadístico I^2 mostro una heterogeneidad moderada, sin embargo, los autores no discuten las posibles causas ni implicaciones de esta heterogeneidad.

Debido al alto riesgo de sesgo de la revisión sistemática, decidimos evaluar el riesgo de sesgo del ensayo clínico aleatorio que se incluyó (11) para el desenlace critico de curación de la úlcera. Para esto utilizamos la herramienta ROB-2 y consideramos que el estudio tiene en general un alto riesgo de sesgo debido a las siguientes limitaciones: 1) no es posible acceder al protocolo; 2) no tiene información sobre el proceso de aleatorización no sobre la ocultación de la secuencia de aleatorización; 3) No tiene un enmascaramiento de los pacientes ni de los que evalúan los desenlaces; 4) no tiene ninguna explicación sobre el cálculo del tamaño de muestra (el estudio se realizó con 15 participantes en un grupo y 14 en otro);y 5) no presenta ninguna discusión sobre estas limitaciones.


También aplicamos la herramienta ROB-2 para evaluar el riesgo de sesgo del experimento clínico aleatorizado de ozono en gas combinado con terapia laser endovenosa en el desenlace critico de curación de la úlcera (12). Consideramos que el estudio presenta preocupaciones con respecto algunos sesgos importantes. Las principales preocupaciones están relacionadas con la falta de un protocolo registrado, no enmascarar a los evaluadores del desenlace, no aclarar quién y cómo mide el desenlace, y finalmente a no discutir las implicaciones de estas limitaciones. El estudio tampoco presenta ninguna explicación para el cálculo del tamaño de muestra y en sus limitaciones reconoce los pocos participantes con los que realizaron el trabajo.

A continuación, se presenta en la tabla 9 los perfiles de evidencia para los desenlaces calificados como críticos.

Tabla 9. Perfil de evidencia úlceras venosas en miembros inferiores

Pregunta: Ozonoterapia tópica comparado con terapia convencional para úlceras venosas en pierna

Referencias: Solovæstru LG, Stîncanu A, De Ascentii A, Capparé G, Mattana P, Vâta D. Randomized, Controlled Study of Innovative Spray Formulation Containing Ozonated Oil and α -Bisabolol in the Topical Treatment of Chronic Venous Leg Ulcers. Adv Ski Wound Care. 2015;28(9):406–9.

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Úlceras curadas (seguimiento: media 30 días)	OR 8.72 (1.09 a 69.56)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	1 ECA (I:15, C:14)	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo es muy serio ^a , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy seria ^b


CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

a. El estudio presenta deficiencias con, la publicación de un protocolo, con la información sobre la aleatorización, el enmascaramiento de los pacientes y de los que evalúan los desenlaces y la discusión de estas limitaciones.

b. El estudio no presenta información sobre el cálculo del tamaño de muestra. Se realizó con 15 participantes en un grupo y 14 en otro por la tanto los datos son imprecisos.

Pregunta: Ozono en gas combinado con terapia láser endovenoso comparado con Laser endovenoso para Úlcerass venosas

Referencias: Zhou YT, Zhao XD, Jiang JW, Li XS, Wu ZH. Ozone Gas Bath Combined with Endovenous Laser Therapy for Lower Limb Venous Ulcers: A Randomized Clinical Trial. J Investig Surg. 2016;29(5):254–9.

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Úlcerass curadas (seguimiento: media 12 meses)	RR 1.2075 (1.0008 a 1.4569)	158 más por 1000 (de 1 más a 348 más)	1 ECA (I:50, C:42)	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo es serio ^a , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión seria ^b

a. Las principales preocupaciones están relacionadas con la falta de un protocolo registrado, no enmascarar a los evaluadores del desenlace.

A no aclarar quién y cómo se mide el desenlace. Y finalmente a no discutir las implicaciones de estas limitaciones.

b. El estudio no presenta ninguna explicación para el cálculo del tamaño de muestra. En sus limitaciones reconoce los pocos participantes y adicionalmente ellos lo consideran como un estudio piloto.

Por las limitaciones en la calidad de los estudios mencionados anteriormente, la certeza en la evidencia para estas comparaciones es muy baja y baja.

En el estudio de Solovestru (2016) los pacientes fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos. En el grupo de estudio, los pacientes fueron tratados con el cuidado estándar de heridas y una aplicación diaria de aceite ozonizado en aerosol con 15% de aceite de girasol ozonizado (9.6% de O3). En el grupo control, los pacientes fueron tratados con cuidado estándar y aplicación diaria de una crema de epitelización con vitamina A, vitamina E, talco y óxido de zinc. Ambos tratamientos se administraron durante 30 días. El estudio incluyó 15 pacientes en el grupo de estudio y 14 en el grupo control. Cinco participantes en el grupo de estudio alcanzaron una curación completa de la úlcera a los 30 días y ningún participante en el grupo control alcanzó este desenlace en este periodo de seguimiento (OR de 8. 72; IC 95% 1.09-69.56) el cual está a favor de la intervención.

El estudio de Zhou (2016) es un estudio piloto para comprobar la factibilidad de la técnica y evaluar algunos desenlaces, entre ellos le desenlace crítico de curación completa de la úlcera. En este estudio, noventa y dos pacientes con úlceras venosas fueron asignados al azar para recibir un baño de gas de ozono combinado con terapia de laser endovenoso (50 pacientes) o solo la terapia de laser (42 pacientes). Los autores concluyen que la proporción de curación de la úlcera en el grupo de gas de ozono fue mayor que el grupo de terapia de laser sola a los 12 meses de seguimiento (92% vs 76% respectivamente; RR 1.1081; 95% IC 0.7933-1.5476).

Definición de significancia clínica

Para la definición de la significancia clínica es necesario considerar las diferencias absolutas de riesgo. En ambos estudios la alta imprecisión de sus resultados genera intervalos de confianza muy amplios que cruzan cualquier umbral de significancia clínica que definamos. Por ejemplo, para el segundo estudio, un baño de gas de ozono combinado con terapia de laser endovenoso pudo generar una diferencia en el porcentaje de úlceras curadas entre un 0.1% y un 34%.

En una revisión reciente de Cochrane (96), que comparó vendajes y agentes tópicos para el tratamiento de las úlceras venosas de las piernas, determinaron la imprecisión de los resultados utilizando la diferencia mínima importante que propone GRADE por defecto el cual tiene valores de RR de 1.25 y 0.75. En los estudios que estamos analizando los intervalos de confianza para el OR o RR cruzan ambos umbrales de diferencias mínimas importantes.

Concepto de los estudios

En la tabla 10 combinamos la certeza en la evidencia con el efecto de la respuesta al tratamiento para emitir un concepto sobre los estudios analizados.

Para el caso de la aplicación diaria de aceite ozonizado en aerosol con 15% de aceite de girasol ozonizado (9.6% de O₃) contamos con una certeza en la evidencia de muy baja calidad, por lo tanto, la intervención puede aumentar el número de úlceras curadas de manera insignificante o de manera clínicamente significativa.

Para el caso de un baño de gas de ozono combinado con terapia de laser endovenoso tenemos una certeza en la evidencia baja y una diferencia en el efecto que puede ir desde insignificante (0.1% aumento absoluto del riesgo) hasta grande (34% aumento absoluto del riesgo).

En este caso, debido a la alta incertidumbre de la evidencia y a la dirección positiva del efecto podemos sugerir una actualización de la recomendación que se genere.

Tabla 10. Criterios para emisión de conceptos a partir de la certeza en la evidencia y la significancia clínica

Certeza de la evidencia (considerando riesgos de sesgos, imprecisión, inconsistencia, etc. (perfil GRADE))	Respuesta según tamaño/magnitud del efecto (determinado por el umbral predefinido para los desenlaces críticos y considerando el efecto absoluto*) - Escoger entre "reducción o aumento" según la dirección del efecto				
	Grande	Moderado	Pequeño	Insignificante	Inexistente
Baja	El baño de gas de ozono combinado con terapia de laser endovenoso puede resultar en un gran aumento en el número de úlceras curadas en comparación con la terapia de laser sola	El baño de gas de ozono combinado con terapia de laser endovenoso puede resultar en un aumento en el número de úlceras curadas en comparación con la terapia de laser sola	El baño de gas de ozono combinado con terapia de laser endovenoso puede resultar en un ligero aumento en el número de úlceras curadas en comparación con la terapia de laser sola	El baño de gas de ozono combinado con terapia de laser endovenoso puede resultar en un poco aumento en el número de úlceras curadas en comparación con la terapia de laser sola	El baño de gas de ozono combinado con terapia de laser endovenoso puede no resultar en un aumento en el número de úlceras curadas en comparación con la terapia de laser sola
Muy baja	La aplicación diaria de aceite ozonizado en aerosol con 15% de aceite de girasol ozonizado (9.6% de O3) puede aumentar el número de úlceras venosas curadas, pero la evidencia es muy incierta				

2.4.5. Periodontitis

Se realizó consulta a experto clínico para determinar los desenlaces importantes en la condición. Los desenlaces encontrados en la revisión de literatura y consulta al experto, fueron calificados mediante metodología GRADE, la evaluación completa se puede encontrar en el **Anexo 8**. Se seleccionaron los desenlaces críticos Pérdida de Inserción Clínica (CAL *Clinical Attachment Loss*) a 18 días, 3 y 6 meses, profundidad al sondaje (PD *Probing Depth*) a 18 días, 3 y 6 meses e Índice eI placa a 18 días, 3 y 6 meses.

Síntesis de la evidencia de efectividad, seguridad y evaluación del riesgo de sesgos

Se encontró una revisión sistemática con metaanálisis con bajo riesgo de sesgos, publicada en el año 2019 en la revista *Clinical Oral Investigations*. Los autores Moraschini y cols.(13) incluyeron 12 RCT en la síntesis cualitativa y 10 RCT en la síntesis cuantitativa.

En este trabajo se comparó ozonoterapia como terapia adyuvante a tratamiento periodontal no quirúrgico en dos grupos 1) Raspado y alisado radicular (SRP) + irrigación del surco periodontal con agua ozonizada; 2) SRP + inserción de gas ozonizado en el surco periodontal; con otras terapias adyuvantes 1) SRP + riego del surco periodontal con gluconato de clorhexidina al 0.2% (CLX), 2) SRP + irrigación del surco periodontal con 10% de povidona yodada (PII), 3) SRP + Er: láser YAG; 4) SRP solo. Se evaluaron múltiples desenlaces incluyendo CAL, PD, IP. El seguimiento en los estudios fue entre 18 días a 3 meses.

Para la comparación de SRP + Agua ozonizada vs SRP, se realizó un metaanálisis incluyendo 3 estudios con 122 pacientes, evaluaron la disminución de CAL con seguimiento entre 1 a 3 meses. Se encontró una elevada heterogeneidad por lo cual se utilizó un modelo de efectos aleatorios, en este metaanálisis no se encontró diferencia significativa entre los grupos de comparación. [I2: 92% DM: 0.31 IC95% (-0.71, 1.33) P=0.55].

Para esta misma comparación, pero en el desenlace PD, se seleccionaron 4 estudios con 142 pacientes. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para agregar los resultados. En este metaanálisis no se encontró diferencia significativa entre los grupos de comparación. [I2: 92% DM: 0.55 IC95% (-0.02, 1.12) P=0.06]. En cuanto al desenlace IP, se realizó un metaanálisis por modelo de efectos aleatorios para esta comparación, reporto que no encontraron diferencias significativas entre los grupos. Este metaanálisis comprendió dos estudios con un total de 62 pacientes. [I2: 80% DM: 0.22 IC95% (-0.12, 0.56) P=0.21].

Los autores también evaluaron la comparación entre SRP + Gas Ozonado vs SRP, se incluyeron 3 RCT con 109 pacientes que evaluaron CAL entre 1 a 3 meses, no se encontró diferencia significativa entre los tratamientos en el metaanálisis de modelo de efectos fijos. [DM: 0.03 IC95% (-0.37, 0.42) P=0.89, I2 0%]. Cuatro estudios con 145 pacientes evaluaron la mejoría del IP y PD entre 1 a 3 meses, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para estos desenlaces. [I2: 85% DM: -0.13 IC95% (-0.43, 0.18) P=0.42] y [I2: 0% DM: 0.05 IC95% (-0.10, 0.20) P=0.52] respectivamente.

Al evaluar SRP + irrigación con Agua ozonizada vs SRP + irrigación con Clorhexidina, los autores incluyeron tres estudios con un total de 80 pacientes para evaluar PD. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios en el cual los autores reportan que no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las combinaciones de terapias. [I2: 86% DM: 0.31 IC95% (-0.42, 1.04) P=0.41]. Para la misma comparación, pero en el desenlace IP, se realizó un metaanálisis con 3 estudios con un total de 92 pacientes, en este no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. [I2: 81% DM: -0.01 IC95% (-0.29, 0.28) P=0.97]. 1 solo ensayo clínico aleatorizado comparo los grupos para el desenlace CAL a 3 meses por lo cual no se pudo realizar metaanálisis, no se encontraron diferencias [DM: -0.15 IC95% (-0.43, 0.13)]

Para la comparación SRP + Agua ozonizada vs SRP + PII, los autores encontraron un RCT paralelo, con 10 pacientes en cada grupo, reportan una reducción en PD en el grupo de ozono comparado con el grupo de PII. (39.6% vs 22.5%). Y una reducción en IP en el grupo de ozono comparado con el grupo de PII. (57.6% vs 52%).

Solo un ensayo clínico con diseño paralelo, un total de 20 pacientes y seguimiento a 3 meses, comparo SRP + Gas Ozonado vs SRP + Er: YAG laser para los desenlaces CAL y PD. Los autores reportan mejoría en el desenlace a favor del grupo de Er: YAG laser. [P=0.001 y P=0.002 respectivamente].

Esta revisión sistemática incluyó un estudio adicional que no fue incluido en los metaanálisis, de los autores Tasdemir y cols.(14). Dado que no se exponen las razones para esta decisión, se realizó revisión en texto completo del mismo y evaluación del riesgo de sesgos la cual mostró alto riesgo de sesgos considerando que, aunque cuenta con un

protocolo, los autores no reportaron cómo fue el ocultamiento y la asignación de la secuencia, además, uno de los desenlaces fue medido indirectamente (**Anexo 5**).

Este estudio del año 2019, comparo Ozono gaseoso tópico + SRP vs SRP + placebo en periodontitis moderada a severa de pacientes adultos. Fue un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de boca dividida, que incluyó 36 pacientes. Todos los desenlaces fueron evaluados a 3 meses.

El estudio muestra que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos al inicio y a los 3 meses (valor $p > 0,05$) al comparar los parámetros periodontales incluidos, tales como Índice de Placa –PI medido por la escala Silness & Løe, 1966, profundidad al sondaje –PD mm, y pérdida de inserción clínica –CAL mm.

Al comparar la diferencia promedio entre los grupos antes y después del tratamiento, se encontró que para los desenlaces IP y PD no hubo diferencias estadísticamente significativas. En el desenlace CAL se encontró que el ozono fue superior al grupo comparador [DM: -0.3 IC95%(- 0.5128 a -0.0872)].

En esta revisión sistemática de Moraschini y cols.(13), los autores no hacen referencia a eventos adversos. En el estudio de Tasdemir y cols. (14), tampoco hace referencia a haber evaluado desenlaces de seguridad.

Se revisó 1 ensayo clínico aleatorizado adicional del año 2014 en periodontitis, el cual fue sugerido por ISCO3. El equipo desarrollador decidió revisarlo como estudio individual porque cumple con criterios de selección. Se aplicó ROB-2 y se encontró que es un estudio con alto riesgo de sesgos para todos los desenlaces, ya que no hay un protocolo registrado, el ocultamiento de la asignación y el cegamiento no es claro. En este estudio de Shoukheba y cols. (15), quisieron evaluar el efecto de la aplicación subgingival de gel de aceite de oliva ozonizado como complemento del raspado y alisado radicular en la periodontitis agresiva. El estudio incluyó 30 pacientes que se aleatorizaron a los grupos higiene oral + SRP + gel de aceite de oliva ozonizado (Oxactiv) y control con higiene oral + SRP. Los desenlaces evaluados fueron Índice de placa (PI), evaluado según (Silness y Løe 1964), Profundidad de sondaje (PD) según (Ramfjord, 1967), Nivel de inserción clínica (CAL) según (Ramfjord, 1967). Todos los desenlaces fueron evaluados a 1, 3, 6 meses.

Los autores reportaron para el desenlace IP a los 3 meses una Media $1.33 \pm DE:0.14$ para el grupo de intervención y Media $1.49 \pm DE:0.16$ para el grupo control. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos a lo largo de los períodos de evaluación del estudio a favor del grupo tratado con ozono. $P=0.007$. A los 6 meses Media $1.60 \pm DE:0.13$ para el grupo de intervención y Media $1.72 \pm DE:0.17$ para el grupo control. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos a lo largo de los períodos de evaluación del estudio a favor del grupo tratado con ozono. $P=0.039$.

Para PD a los 3 meses Media $5.04 \pm DE:0.33$ en el grupo de intervención, Media $5.74 \pm DE:0.26$ en el grupo control. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos a lo largo de los períodos de evaluación del estudio a favor del grupo tratado con ozono. $P=0.000$. Para PD a los 6 meses Media $5.61 \pm DE:0.37$ en el grupo de intervención, Media $5.84 \pm DE:0.20$ en el grupo control. No hubo diferencias estadísticamente

significativas entre los dos grupos a lo largo de los períodos de evaluación del estudio a favor del grupo tratado con ozono. $P=0.051$.

Para CAL a los 3 meses Media $4.86 \pm DE:0.36$ en el grupo de intervención, Media $5.33 \pm DE:0.26$ en el grupo control. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos a lo largo de los períodos de evaluación del estudio a favor del grupo tratado con ozono. $P=0.000$. Para CAL a los 6 meses Media $5.28 \pm DE:0.31$ en el grupo de intervención, Media $5.26 \pm DE:0.24$ en el grupo control. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos a lo largo de los períodos de evaluación del estudio a favor del grupo tratado con ozono. $P=0.860$.




En este estudio de Shoukheba y cols.(15), los autores no reportan información acerca de desenlaces de seguridad.

A continuación, se presenta en la tabla 11 los perfiles de evidencia para los desenlaces calificados como críticos.

Tabla 11. Perfil de evidencia periodontitis

Pregunta: Irrigación con agua ozonizada + SRP comparado con SRP para Periodontitis

Referencias: Moraschini V, Kischinhevsky ICC, Calasans-Maia MD, Shibli JA, Sartoretto SC, Figueredo CM, et al. Ineffectiveness of ozone therapy in nonsurgical periodontal treatment: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. Clin Oral Investig. 2020;18:77–88

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Perdida de inserción clínica (seguimiento: rango 1 meses a 3 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 0.31 mm más (0.71 menos a 1.33 más)	3 ECAs (I:60, C:62)	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo es muy serio ^a , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy seria ^b
Profundidad al sondaje (seguimiento: rango 1 meses a 3 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 0.55 mm más (0.02 menos a 1.12 más)	4 ECAs (I:70, C:72)	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo es muy serio ^c , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy seria ^d
Índice de placa (seguimiento: rango 2 meses a 3 meses ; evaluado con : %)	-	MD 0.46 mm menor (9.22 menor a 8.29 más)	2 ECAs (I:30, C:32)	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo es serio ^f , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia serio ^g , imprecisión muy serio ^b

a. De los tres estudios el que aporta más pacientes presenta alto riesgo de sesgos por problemas en la generación de secuencia aleatoria, el ocultamiento de asignación, el cegamiento, y alto riesgo según otras fuentes de sesgo, adicionalmente riesgo de evaluación incompleta de resultados. Un estudio con riesgo medio de sesgo por riesgo poco claro del ocultamiento y otros riesgos de sesgos. Solo un estudio el cual aporta menos pacientes tiene bajo riesgo de sesgo.

b. El IC atraviesa la línea de no efecto, poco tamaño de muestra

c. La evidencia está compuesta por 4 estudios, 2 de ellos con alto riesgo de sesgo en la generación de la secuencia aleatoria, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento y uno de ellos presenta alto riesgo de sesgo adicional en otras fuentes de sesgo y en el reporte de resultados. Un estudio con riesgo medio de sesgos por riesgos inciertos en el ocultamiento y en el dominio otros riesgos de sesgos. Solo un estudio tiene bajo riesgo de sesgos y es el que menor tamaño de muestra aporta al agregado.

d. El IC atraviesa la línea de no efecto. Adicionalmente el tamaño de muestra es pequeño. Los estimados para cada estudio presentan diferencias entre ellos respecto a la dirección del efecto. El estudio de mejor calidad favorece el control, mientras que los demás estudios favorecen la intervención.

e. Solo se evaluó sesgo de publicación para el desenlace primario

f. Un estudio presenta bajo riesgo de sesgo, el otro estudio presenta riesgo medio por riesgos inciertos en otros riesgos de sesgos y ocultamiento.

g. Desenlace que mide higiene oral y no directamente periodontitis

Pregunta: Irrigación con agua ozonizada + SRP comparado con Irrigación con CLX + SRP para Periodontitis

Referencias: Moraschini V, Kischinhevsky ICC, Calasans-Maia MD, Shibli JA, Sartoretto SC, Figueredo CM, et al. Ineffectiveness of ozone therapy in nonsurgical periodontal treatment: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. Clin Oral Investig. 2020;1877–88

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Profundidad al sondaje (seguimiento: rango 1 meses a 3 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 0.31 mm más (0.42 menos a 1.04 más)	3 ECAs (I:40, C:40)	⊕⊕⊕ MUY BAJA	Riesgo de sesgo es muy serio ^a , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy seria ^b
Índice de placa (seguimiento: rango 18 días a 3 meses ; evaluado con : %)	-	MD 0.01 mm menor (0.29 menor a 0.28 más alto.)	3 ECAs (I:46, C:46)	⊕⊕⊕ MUY BAJA	Riesgo de sesgo es muy serio ^d , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta es serio ^e , imprecisión muy seria ^b
Perdida de inserción clínica (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 0.15 mm menor (0.4307 menor a 0.1307 más alto.)	1 ECA (I:20, C:20)	⊕⊕⊕ MUY BAJA	Riesgo de sesgo es serio ^f , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio ^e , imprecisión muy serio ^b

a. La evidencia está compuesta por dos estudios con alto riesgo de sesgo en la generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de asignación y cegamiento. El otro estudio presenta riesgo medio de sesgo por ocultamiento de la asignación, generación de la secuencia y otras fuentes de sesgo.

b. El IC atraviesa la línea de no efecto, poco tamaño de muestra

c. No se evaluó posibilidad de sesgo de publicación para este desenlace

d. Dos estudios con riesgo alto de sesgo por preocupaciones en ocultamiento de la asignación, generación de secuencia aleatoria. Uno de los estudios con riesgo alto de sesgo en el cegamiento y el otro en la evaluación de resultados y reporte selectivo de desenlaces. Un estudio con riesgo medio de sesgos con preocupación en otras fuentes de sesgo, ocultamiento de la asignación, generación de secuencia aleatoria.

e. Desenlace que mide higiene oral y no directamente periodontitis




f. Estudio de Kaur et al, evaluado con riesgo medio de sesgos por preocupaciones en la generación de la secuencia aleatoria, el ocultamiento de la asignación, y en otras posibles fuentes de sesgo

Pregunta: Gas ozonado + SRP comparado con SRP para Periodontitis

Referencias: Moraschini V, Kischinhevsky ICC, Calasans-Maia MD, Shibli JA, Sartoretto SC, Figueredo CM, et al. Ineffectiveness of ozone therapy in nonsurgical periodontal treatment: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. Clin Oral Investig. 2020;1877–88.

Tasdemir Z, Oskaybas MN, Alkan AB, Cakmak O. The effects of ozone therapy on periodontal therapy: A randomized placebo-controlled clinical trial. Oral Dis. 2019;25(4):1195–202.

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Perdida de inserción clínica (seguimiento: rango 1 meses a 3 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 0.03 mm más (0.37 menos a 0.42 más)	3 ECAs (I:69, C:40)	⊕⊕⊕ MUY BAJA	Riesgo de sesgo es serio ^a , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy serio ^b
Perdida de inserción clínica (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 0.3 mm menos (0.5128 menos a 0.0872 menos)	1 ECA (I:36, C:36)	⊕⊕⊕ MUY BAJA	Riesgo de sesgo es muy serio ^c , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión seria ^b
Profundidad al sondaje (seguimiento: rango 1 meses a 3 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 0.05 mm más (0.1 menos a 0.2 más)	4 ECAs (I:87, C:58)	⊕⊕⊕ MUY BAJA	Riesgo de sesgo es serio ^d , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy

Desenlace	Efectos		Número de estudios. (numero pacientes)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
					seria ^e , con sospecha fuertemente sesgo de publicación ^f
Profundidad al sondaje (seguimiento: rango 1 meses a 3 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 0.11 mm menor (0.3696 menor a 0.1496 más alto.)	1 ECA (I:36, C:36)	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo es muy serio ^c , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy seria ^b
Índice de placa (seguimiento: rango 1 meses a 3 meses ; evaluado con : %)	-	MD 0.13 mm menor (0.43 menor a 0.18 más alto.)	4 ECAs (I:87, C:58)	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo es serio ^d , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta es serio ^g , imprecisión muy serio ^e , con fuerte sospecha de sesgo de publicación
Índice de placa (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : Sillness & Loe; Escala de: 0 a 3)	-	MD 0.18 menor (0.0328 menor a 0.3928 más alto.)	1 ECA (I:36, C:36)	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo es serio ^d , Riesgo de no es serio, Riesgo de evidencia indirecta es serio ^g , imprecisión muy serio ^e , con fuerte sospecha de sesgo de publicación

a. 3 ensayos clínicos de los cuales 1 se reporta con alto riesgo por inadecuada generación de secuencia aleatoria, inadecuado ocultamiento de la asignación, sin cegamiento y siendo este el estudio que más pacientes aportó. Los otros dos estudios presentan bajo riesgo de sesgos

b. IC muy amplios que cruzan la línea de no efecto en los tres estudios presentados. Pequeño tamaño de muestra.

c. Alto riesgo de sesgo por preocupaciones en el ocultamiento de la asignación

d. Dos estudios presentan bajo riesgo de sesgos, un estudio presenta riesgo medio de sesgos por preocupaciones en generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de asignación y un estudio presenta alto riesgo de sesgos por preocupaciones en la generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación y otras fuentes de sesgo



e. IC muy amplios que cruzan la línea de no efecto

f. No se evaluó sesgo de publicación para este desenlace

g. Desenlace que mide higiene oral y no directamente periodontitis

Pregunta: Irrigación con Agua ozonizada + SRP comparado con PII + SRP para Periodontitis

Referencias: Moraschini V, Kischinhevsky ICC, Calasans-Maia MD, Shibli JA, Sartoretto SC, Figueredo CM, et al. Ineffectiveness of ozone therapy in nonsurgical periodontal treatment: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. Clin Oral Investig. 2020;1877–88

Desenlace	Efectos		Número de pacientes. (numero estudios)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Perdida de inserción clínica (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 1.1 mm menor (1.5983 menor a 0.6017 menor)	1 ECAs (I:10, C:10)	 BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^b
Profundidad al sondaje (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 0.2 mm menor (0.6188 menor a 0.2188 más alto.)	1 ECAs (I:15, C:15)	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta serio ^c , imprecisión serio ^b

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

a. Alto riesgo de sesgos por algunas preocupaciones en la generación de secuencia adecuada, y alto riesgo en el ocultamiento de la asignación y cegamiento

b. Tamaño de muestra muy limitado

c. Desenlace que evaluó higiene oral

Pregunta: Gas Ozonado + SRP comparado con Er: YAG laser + SRP para Periodontitis

Referencias: Moraschini V, Kischinhevsky ICC, Calasans-Maia MD, Shibli JA, Sartoretto SC, Figueredo CM, et al. Ineffectiveness of ozone therapy in nonsurgical periodontal treatment: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. Clin Oral Investig. 2020;1877–88

Desenlace	Efectos		Número de pacientes. (numero estudios)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Perdida de inserción clínica (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 0.31 mm más (0.573 menos a 1.193 más)	1 ECAs (I:10 ,C:10)	⊕⊕○○ BAJA	Riesgo de sesgo no es serio, Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy serio ^a
Profundidad al sondaje (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 0.33 mm más (0.1088 más a 0.5512 más)	1 ECAs (I:15 ,C:15)	⊕⊕⊕○ MODERADO	Riesgo de sesgo no es serio, Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^b
Índice de placa (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : %)	-	MD 0.09 mm menor (0.2827 menor a 0.1027 más alto.)	1 ECAs (I: 15,C: 15)	⊕⊕○○ BAJA	Riesgo de sesgo no es serio, Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta serio ^c , imprecisión serio ^b

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

a. Tamaño de muestra muy limitado, cruza línea de no efecto

b. Tamaño de muestra muy limitado

c. Desenlace que evalúa Higiene oral

Pregunta: Gel de aceite de oliva ozonizado + SRP comparado con SRP para Periodontitis

Referencias: Shoukheba MYM, Ali SA. The effects of subgingival application of ozonated olive oil gel in patient with localized aggressive periodontitis. A clinical and bacteriological study. Tanta Dent J [Internet]. 2014;11(1):63–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tdj.2014.04.001>

Desenlace	Efectos		Número de pacientes. (numero estudios)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Perdida de inserción clínica (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 0.47 mm más (0.2351 más a 0.7049 más)	1 ECAs (I:15 ,C:15)	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^b
Perdida de inserción clínica (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 0.02 mm menor (0.2274 menor a 0.1874 más alto.)	1 ECAs (I:15 ,C:15)	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy serio ^c
Profundidad al sondaje (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 0.7 más (0.4778 más a 0.9222 más)	1 ECAs (I: 15,C: 15)	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^b
Profundidad al sondaje (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 0.23 mm más (0.0075 más a 0.4525 más)	1 ECAs (I: 15,C: 15)	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^b

Índice de placa (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : Silness and Løe)	-	MD 0.16 mm más (0.0476 más a 0.2724 más)	1 ECAs (I: 15,C: 15)	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta serio ^d , imprecisión serio ^b
Índice de placa (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : Silness and Løe)	-	MD 0.12 más (0.0068 más a 0.2332 más)	1 ECAs (I: 15,C: 15)	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta serio ^d imprecisión serio ^b

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

a. Alto riesgo de sesgo por falta de protocolo, imposibilidad para evaluar características basales, desviaciones. Falta de claridad en ocultamiento.

b. Limitado tamaño de muestra

c. Cruza línea de no efecto, limitado tamaño de muestra

d. Higiene oral

Diferencia clínica mínima importante

Mediante consulta a experto se determinó que la diferencia clínicamente significativa en milímetros para pérdida de inserción clínica es de >1 mm, y la diferencia clínicamente significativa en milímetros para PD es de >1 mm. Así mismo, se determinó que la diferencia clínicamente significativa en porcentaje para IP es de > 50%.

En el estudio de Tasdemir y cols., se encontró para el desenlace CAL que el ozono fue superior al grupo comparador [DM: -0.3 IC95%(-0.5128 a -0.0872)]. No se alcanzó el umbral determinado de significancia mínima clínica.

En el estudio de Shoukheba y cols., reportaron para el desenlace IP a los 3 y 6 meses diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos a lo largo de los períodos de evaluación del estudio a favor del grupo tratado con ozono. Estas diferencias no alcanzan a ser significativas según el umbral definido.

Para PD y CAL a los 3 meses hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos a lo largo de los períodos de evaluación del estudio a favor del grupo tratado con ozono. Estas diferencias no alcanzan a ser significativas según el umbral definido.

Concepto de los estudios

La evidencia encontrada corresponde a una revisión sistemática y dos estudios individuales. En la revisión sistemática el uso de agua ozonizada + SRP vs SRP no mostro diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para los desenlaces CAL, PD e IP en el seguimiento entre 18 días a 3 meses. Nivel de certeza en la evidencia muy baja. Para el uso de Gas ozonado + SRP vs SRP no hubo diferencia significativa entre los tratamientos para CAL, PD, IP en el seguimiento entre 18 días a 3 meses. Para Agua ozonizada + SRP vs SRP + CLX no se encontró diferencia para PD, IP, CAL entre los grupos en el seguimiento entre 18 días a 3 meses. Nivel de certeza en la evidencia muy baja.

Un solo estudio evaluó la comparación de Agua ozonizada + SRP vs SRP + PII, se encontró reducción de PD e IP a favor del tratamiento con ozono. La diferencia no se considera clínicamente significativa. Nivel de certeza en la evidencia baja para PD. Nivel de certeza en la evidencia muy baja para IP.

Un solo estudio comparó Gas ozonado + SRP vs SRP + Er: YAG, se encontró mejoría en CAL y PD a favor del Er: YAG. Nivel de certeza en la evidencia baja para CAL y IP. Nivel de certeza en la evidencia moderado para IP.

En un solo estudio con alto riesgo de sesgos para la comparación de gas ozonado + SRP vs SRP + Placebo, no hubo diferencia significativa entre los grupos al inicio y a los 3 meses en IP, PD, CAL. Al comparar las diferencias antes y después del tratamiento, se encontró que ozono fue superior al comparador en CAL. La diferencia no se considera clínicamente significativa. Las limitaciones en el tamaño de muestra pueden explicar estos resultados. No hubo diferencias en PD e IP. Nivel de certeza en la evidencia muy baja.

El estudio de Shoukheba y cols., comparó Gel de aceite de oliva ozonizado + SRP vs SRP, hubo diferencias estadísticas a favor del ozono en el seguimiento a 3 meses en IP, PD, CAL; hubo diferencias a favor del ozono en el seguimiento a 6 meses en PD, no hubo diferencias significativas entre los grupos a 6 meses para IP y CAL. Las diferencias no se consideran clínicamente importantes. Nivel de certeza en la evidencia muy baja.

Se considera que la evidencia actualmente disponible es insuficiente para recomendar la tecnología.

2.4.6. Disfunción temporomandibular

Se realizó consulta a experto clínico para determinar los desenlaces importantes en la condición. Los desenlaces encontrados en la revisión de literatura y consulta al experto fueron calificados mediante metodología GRADE, la evaluación completa se puede encontrar en el **Anexo 8**. Se seleccionaron los desenlaces críticos disminución del dolor auto reportado a 3 meses, apertura oral no asistida sin dolor a 2 semanas, máxima apertura oral no asistida a 2 semanas, 1 mes, 3 meses y función clínica a las 2 semanas.

Síntesis de la evidencia de efectividad, seguridad y evaluación del riesgo de sesgos

Para esta condición y desenlaces solo se encontró una revisión sistemática evaluada con alto riesgo de sesgos (16). En este estudio de Saraiva y cols., del año 2019, los autores quisieron evaluar el efecto de la ozonoterapia en el tratamiento del dolor por disfunción temporomandibular; se incluyeron 4 ensayos clínicos aleatorizados con 202 pacientes en total. El ozono fue comparado en 2 estudios con farmacoterapias y en otros 2 con el uso de placas oclusales. Se evaluaron los desenlaces, índice de disfunción temporomandibular, máxima apertura oral interincisiva no asistida y EAV. Los tiempos de seguimiento variaron entre 7 días y 3 meses entre los estudios. No se presentan claramente las características de la población incluida o la posología usada en los grupos de intervención.

Los autores concluyen que en los 4 artículos encontrados en la literatura que utilizaron ozonoterapia en el tratamiento de DTM, se encuentran beneficios a favor, pero que, sin embargo, se requieren más estudios para estandarizar las concentraciones a utilizar y el tiempo de tratamiento para los trastornos temporomandibulares. En esta revisión sistemática no se menciona eventos adversos.

Dado que no se encontraron otros estudios que apoyaran la generación de la recomendación, se decidió evaluar los estudios que componían la revisión sistemática de

forma individual, se realizó evaluación del riesgo de sesgos con ROB-2 y se presenta la evidencia encontrada para los desenlaces críticos. (17–19,97)

Celakil y cols., 2017 reportan un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, el cual tenía el objetivo de evaluar la aplicación de ozono en el punto de máximo dolor en pacientes con dolor muscular masticatorio crónico. Seleccionaron 40 pacientes femeninas entre los 18 y 60 años, con diagnóstico de dolor miofacial según los Criterios diagnósticos de investigación del trastorno temporomandibular (RDC/TMD). Se aleatorizó a dos grupos ozono o placebo 3 veces por semana por 6 sesiones. Los autores evaluaron movimiento mandibular incluyendo máxima apertura oral no asistida (MUO), sensibilidad de músculos masticatorios, umbral de dolor de presión (PPT), EAV. Se realizó seguimiento al mes y 3 meses. Se realizaron comparaciones entre los grupos en los diferentes tiempos de seguimiento y entre grupos para las diferencias antes y después del tratamiento.

Este ensayo clínico presenta alto riesgo de sesgo y algunas preocupaciones para los desenlaces evaluados. Las principales preocupaciones se encuentran en el proceso de aleatorización, en posibles desviaciones de los grupos de tratamiento y en el reporte de los resultados.

Los autores reportan que el ozono disminuyó la intensidad del dolor a los tres meses comparado con el grupo de control. Los autores concluyen que, la ozonoterapia es una alternativa para manejo del dolor y demostró resultados significativamente mejores con el tiempo para MUO. Además, concluyen que ninguno de los pacientes presentó eventos adversos.

Celakil y cols., 2019: ensayo clínico en el cual se incluyeron 40 pacientes femeninas con diagnóstico de DTM, que comparó el efecto de la aplicación de ozono bio-oxidativo con el manejo con placas oclusales para los desenlaces movimientos mandibulares, PPT y EAV. Los autores no encontraron diferencias significativas entre los grupos luego de la aplicación del tratamiento. Sin embargo, reportan que UOP mostró diferencias significativas a favor del ozono al comparar la diferencia antes y después del tratamiento. Para el desenlace MUO no hubo diferencias en los grupos en la medición luego del tratamiento, ni al comparar la diferencia antes y después del tratamiento entre los grupos. En este estudio los autores no mencionan desenlaces de seguridad.

Este ensayo clínico presentó alto riesgo de sesgo para los desenlaces evaluados. Las principales preocupaciones se encuentran en el proceso de aleatorización, en posibles desviaciones de los grupos de tratamiento y en la medición de los desenlaces ya que los periodos de seguimiento diferían en los grupos de comparación, siendo 2 semanas para el grupo de intervención y un mes para el grupo de control.

Llama la atención que estos dos estudios publicados por el autor en diferentes momentos fueron registrados en un mismo protocolo, por lo cual se sospecha que los pacientes del grupo de intervención fueron los mismos para ambos.

Daif y cols., 2012: Ensayo clínico aleatorizado, para comparar el ozono inyectado en el espacio superior articular con el tratamiento farmacológico en pacientes con trastorno interno bilateral de las ATM. Se aleatorizaron 60 pacientes (49 mujeres y 11 hombres) y se evaluaron signos y síntomas mediante Índice clínico de disfunción de Helkimo. Los autores reportan que el 87% de los pacientes que recibieron inyecciones de gas ozono en

el espacio articular superior (n 26) mejoraron, presentando recuperación completa en el 37% y mejoría en el 50%; y que solo el 33% de los pacientes en el grupo de comparación mostraron una mejora en el índice. No se realizaron pruebas de comparación estadística entre los grupos. Los autores no mencionan haber evaluado desenlaces de seguridad.

Este ensayo clínico presenta alto riesgo de sesgo para el desenlace evaluado por preocupaciones graves en ocultamiento de la secuencia, la falta de datos para comparar las características basales entre los grupos, la falta de un protocolo registrado y el hecho de que el desenlace está compuesto por ítems reportados por los pacientes que pueden haber sido influidos por el conocimiento de la asignación al tratamiento.



A continuación, se presenta en la tabla 12 los perfiles de evidencia para los desenlaces calificados como críticos.

Tabla 12. Perfil de evidencia disfunción temporomandibular

Pregunta: Ozonoterapia no invasiva comparado con Placebo para Disfunción temporomandibular

Referencias: Celakil T, Muric A, Roehlig BG, Evlioglu G, Keskin H. Effect of High-Frequency Bio-Oxidative Ozone Therapy for Masticatory Muscle Pain: A Double-Blind Randomised Clinical Trial. Int J Lab Hematol. 2017;44(6):442–51.

Desenlace	Efectos		Número de pacientes. (numero estudios)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Dolor auto reportado (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : EVA)	-	MD 1.25 mm más (0.1968 menos a 2.6968 más)	1 ECAs (I:20 ,C:20)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy serio ^b
Dolor auto reportado a los 3 meses (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : EVA)	En el grupo de intervención se reporta media – 67.77, DE 32.23 y mediana -80 (P=0.01), en el grupo de control se reporta media – 48.40, DE 39.36 y mediana -57,1 (P=0.01). Para la comparación entre grupos realizaron U de Mann Whitney por lo que se sospecha distribución no normal (P= 0.030). Los autores reportan una mejoría del dolor a favor del grupo de ozono a los 3 meses, comparado con placebo.		1 ECAs (I: ,C:)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^c
Máxima apertura oral inasistida (seguimiento: 1 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 0.7 mm más (3.987 menos a 5.387 más)	1 ECAs (I:20 ,C:20)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	Riesgo de sesgo serio ^d , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy serio ^b
Máxima apertura oral inasistida (seguimiento: 1 meses ; evaluado con : mm)	En el grupo de intervención se reporta media – 6.72, DE 8.54 y mediana 5.3 (P=0.003), en el grupo de control se reporta media 3.80, DE		1 ECAs (I: ,C:)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	Riesgo de sesgo serio ^d , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^c

	7.44 y mediana 2.7 (P=0.166). Para la comparación entre grupos realizaron U de Mann Whitney por lo que se sospecha distribución no normal (P= 0.394). Los autores reportan que no hubo diferencias significativas entre los grupos.				
Máxima apertura oral inasistida (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 1.2 mm menor (6.0948 menor a 3.6948 más alto.)	1 ECAs (I:20 ,C:20)	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo serio ^d , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy serio ^b
Máxima apertura oral inasistida (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)	En el grupo de intervención se reporta media – 6.86, DE 12.58 y mediana 3 (P=0.020), en el grupo de control se reporta media – 0.96, DE 11.31 y mediana 0 (P=1). Para la comparación entre grupos realizaron U de Mann Whitney por lo que se sospecha distribución no normal (P= 0.025).		1 ECAs (I: ,C:)	 BAJA	Riesgo de sesgo serio ^d , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^c

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

a. Riesgo de sesgo alto por algunas preocupaciones en el proceso de aleatorización, en posibles desviaciones de los grupos de tratamiento y alto riesgo en el reporte de los resultados.

b. Tamaño de muestra pequeño, cruza línea de no efecto

c. Tamaño de muestra pequeño

d. Algunas preocupaciones en riesgo de sesgo por algunas preocupaciones en aleatorización, posibles desviaciones de los grupos de tratamiento.

Pregunta: Ozonoterapia no invasiva comparado con Placa Oclusal para Disfunción temporomandibular

Referencias: Celakil T, Muric A, Gökcen Roehlig B, Evlioglu G. Management of pain in TMD patients: Bio-oxidative ozone therapy versus occlusal splints. Cranio - J Craniomandib Pract [Internet]. 2019;37(2):85–93. Available from: <http://doi.org/10.1080/08869634.2017.1389506>

Desenlace	Efectos		Número de pacientes. (numero estudios)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Máxima apertura oral inasistida (seguimiento: rango 2 semanas a 1 meses ; evaluado con : mm)	-	MD 1.6 mm menor (5.8496 menor a 2.6496 más alto.)	1 ECAs (I:20 ,C:20)	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión muy serio ^b
Apertura oral inasistida sin dolor (seguimiento: rango 2 semanas a 1 meses ; evaluado con : mm)	En el grupo de intervención se reportó MD 40.95 ± 7.63 Mediana 41.5, En el grupo de control MD 39.30 ± 6.88 Mediana 41.5. Se realizó comparación mediante U de Mann Whitney P=0.038.		1 ECAs (I: ,C:)	⊕○○○ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^c

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

a. Alto riesgo de sesgo por preocupaciones en el ocultamiento de la asignación, diferencias entre los grupos en la medición de desenlace, exclusión de un paciente luego de la aleatorización

b. Limitado tamaño de muestra, IC cruza línea de no efecto.

c. Limitado tamaño de muestra

Pregunta: Ozonoterapia inyectada comparado con AINE +relajante muscular para Disfunción temporomandibular

Referencias: Daif ET. Role of intra-articular ozone gas injection in the management of internal derangement of the temporomandibular joint. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet]. 2012;113(6):e10–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.08.006>

Desenlace	Efectos		Número de pacientes. (numero estudios)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Función clínica (seguimiento: 2 semanas; evaluado con : Índice de Helkimo)	Los autores concluyen que los pacientes que fueron tratados con inyecciones de gas ozono en sus articulaciones tuvieron un mejor resultado clínico que aquellos quienes recibieron medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y relajantes musculares. No realizan comparación estadística entre los grupos.		1 ECAs (1: ,C:)	⊕⊕⊕ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^b .

CI: Intervalo de confianza

a. No se encontró protocolo, alto riesgo de sesgos en estudio por estudio abierto, preocupaciones en el ocultamiento de la asignación, no es posible evaluar características basales.

b. Tamaño de muestra limitado

Diferencia clínica mínima importante

En la revisión narrativa de Donado y cols.,(98) se reporta que la diferencia mínima clínicamente importante para la EAV en la cual se evalúa grado de dolor, donde 0 es ausencia de dolor y 10 es el peor dolor que ha sentido en la vida es 2.1. Mediante consulta con experto y acuerdo del grupo desarrollador se determinó que para que haya una diferencia clínica mínima importante la máxima apertura oral debe mejorar en al menos 10 mm.

Celakil y cols., 2017 reportaron una mejoría del dolor a favor del grupo de ozono a los 3 meses, comparado con placebo. Esta mejoría no alcanza el umbral definido para ser clínicamente importante. Estos mismos autores reportan una mejoría en la MUO a los 3 meses. Esta diferencia fue clínicamente importante.

Concepto de los estudios

La evidencia proviene de una revisión sistemática con alto riesgo de sesgos. Los tres estudios que evaluaron los desenlaces críticos (Celakil, 2017; Celakil, 2019; Daif 2012) también presentan alto riesgo de sesgos. Al comparar ozono no invasivo muscular vs placebo no hubo diferencias significativas entre los grupos para dolor evaluado por EAV a los 3 meses. Hubo diferencia a favor del grupo de ozono al comparar los grupos antes y después del tratamiento. Esta diferencia no es clínicamente significativa según lo establecido. Nivel de certeza en la evidencia muy baja.

Para el desenlace MUO a 1 mes no hubo diferencias significativas entre los grupos. Nivel de certeza en la evidencia muy baja. No hubo diferencia significativa al comparar los grupos antes y después del tratamiento. Nivel de certeza en la evidencia baja.

Para el desenlace MUO a 3 mes no hubo diferencias significativas entre los grupos. Nivel de certeza en la evidencia muy baja. Hubo diferencia al comparar los grupos antes y después del tratamiento. Esta diferencia fue clínicamente importante. Nivel de certeza en la evidencia baja.

Al comparar ozono no invasivo muscular vs placa oclusal MUO no hubo diferencia significativa entre los grupos en el seguimiento entre 2 semanas a 1 mes. No hubo diferencia significativa al comparar los grupos antes y después del tratamiento. Nivel de certeza en la evidencia muy baja.

Ozono intraarticular vs AINE + relajante muscular Índice clínico de disfunción de Helkimo. No se presenta análisis estadístico entre los grupos. Nivel de certeza en la evidencia muy baja. Se considera que la evidencia actualmente disponible es insuficiente para recomendar la tecnología.

2.4.7. Caries

Se realizó consulta a experto clínico para determinar los desenlaces importantes en la condición. Los desenlaces encontrados en la revisión de literatura y consulta al experto fueron calificados mediante metodología GRADE, la evaluación completa se puede encontrar en el **Anexo 8**. Se seleccionaron los desenlaces críticos progresión clínica a 12 y 18 meses, progresión radiológica a 12 y 18 meses.

Síntesis de la evidencia de efectividad, seguridad y evaluación del riesgo de sesgos

Se encontró 1 revisión sistemática en caries de la raíz (20) con bajo riesgo de sesgos y 1 revisión de revisiones en caries de la raíz en población de ancianos (21) con alto riesgo de sesgos.

Van Gemert y cols., (21) realizaron una revisión de revisiones sistemáticas titulado “Oxígeno activo en el tratamiento de la caries de raíz dental y su aplicabilidad en ancianos frágiles”. Incluyeron los estudios de Rickard 2004, Azarpazhooh y Limeback 2008, Burke 2012 y Wierichs 2015. Estas revisiones incluían un total de 10 ensayos clínicos.

Se evaluó el riesgo de sesgos de esta revisión y se encontró un alto riesgo ya que no es clara la población, el título del estudio se plantea en caries de raíz y población de ancianos frágiles, sin embargo, los resultados presentados corresponden a cualquier tipo de caries y diferentes poblaciones, incluyendo población pediátrica. La búsqueda realizada a pesar de plantear una estrategia no es extensiva (solo considera una base de datos, no realiza evaluación de otras posibles fuentes de evidencia), los criterios de selección no son apropiados para cumplir con el objetivo de la revisión y no se propone una justificación al lector para las restricciones aplicadas como por ejemplo en el idioma; no se presenta con claridad el proceso de extracción de la información y a pesar de que se usa una apropiada herramienta para la evaluación del riesgo de sesgos, no se describe el proceso claramente por ejemplo si se realizó o no en duplicado.

Finalmente se concluye que las limitaciones en el alcance, criterios de selección, búsqueda de la información, extracción hacen que no sea posible considerar este estudio como una fuente valida de evidencia.

La revisión sistemática realizada por Wierichs y cols. (20), evaluada con bajo riesgo de sesgos, tenía el objetivo de revisar los agentes químicos usados para prevención e inactivación de lesiones cariosas en la raíz dental. Los desenlaces evaluados fueron DMFRS/DFRS (superficies de la raíz cariadas, faltantes, llenas), textura de la superficie (dura/blanda) y/o RCI (índice de caries de raíz). La búsqueda incluyó publicaciones hasta el año 2014. Se incluyeron 2 RCT que comparaban ozonoterapia con otras terapias, sin embargo, no se pudo realizar metaanálisis y no se presentan las conclusiones de estos; en esta revisión no se mencionan efectos adversos de la ozonoterapia. Por las consideraciones previamente mencionadas, se decidió revisar los dos estudios individuales.

El estudio de Baysan y Lynch del año 2007 se encuentra publicado en el *American Journal of Dentistry* y en *Inside Dentistry*, sin embargo, no se cuenta con pdf disponible. A la fecha 05/07/2020 está pendiente su consecución por el servicio de bibliotecas de la Universidad de Antioquia.

El estudio de Holmes (99) es un ensayo clínico aleatorizado del año 2003 realizado en pacientes con Lesiones Cariosas de Raíz Primaria Coriácea (PRCL), se aplicó ROB-2 y se encontró riesgo alto de sesgos. En este estudio quisieron evaluar el efecto de un sistema de suministro de ozono, combinado con el uso diario de un kit remineralizante (crema dental y enjuague bucal mineral), sobre la gravedad clínica de los PRCL correosos no cavitados, en un grupo de población de adultos. A todos los pacientes se les dieron instrucciones de higiene oral. Se incluyeron 89 pacientes y se trataron con ozono aplicado en las superficies dentales comprometidas o placebo. Se evaluó la progresión clínica mediante inspección visual usando un índice de severidad de caries validado, sin embargo, no es claro cuál fue el instrumento utilizado. El desenlace fue evaluado a 3, 6, 12 y 18 meses.

En este estudio el autor refiere que no se observaron eventos adversos. En el grupo de ozono a los 12 meses, dos PRCL se mantuvieron correosos, en comparación con 85 (98%) que se habían endurecido, mientras que en el grupo control 21 (24%) de los PRCL progresaron de mancha a blandos, es decir, empeoraron, 65 PRCL (75%) todavía estaban correosos, y uno permaneció duro ($p<0.01$). A los 18 meses, 87 (100%) de los PRCL tratados con ozono se habían detenido, mientras que, en el grupo de control, 32 lesiones (37%) de los PRCL habían empeorado de correosas a suaves ($p<0.01$), 54 (62%) PRCL permaneció correoso y solo uno de los PRCL de control se había revertido ($p<0.01$). No se observaron eventos adversos.

Se identificó 1 ensayo clínico aleatorizado adicional del año 2014 en caries no cavitada aproximal temprana que cumple con criterios de selección, se aplicó ROB-2 y se encontró riesgo alto de sesgos. En este estudio de Yazıcıoglu y cols.(22), quisieron evaluar tratamientos no invasivos para el manejo de la entidad en molares y premolares de pacientes adultos. A todos los pacientes se les dieron instrucciones de higiene oral y se compararon diferentes grupos de tratamiento incluyendo ozono gaseoso + higiene oral comparado con higiene oral. Se incluyeron 27 pacientes y se trataron con ozono gaseoso aplicado en las superficies dentales comprometidas y 33 controles a los cuales no se les

dio tratamiento adicional. Se evaluó la progresión clínica mediante inspección visual usando los criterios modificados de Ekstrand, progresión radiológica usando sistema de puntuación de Stenlund y examen por fluorescencia laser. Todos los desenlaces fueron evaluados a 18 meses.

El estudio muestra que no hubo diferencias ($P=0.214$) al comparar progresión clínica de la medición basal con el seguimiento a 18 meses en los pacientes que se aplicó ozonoterapia. Al realizar la comparación entre los grupos encuentran diferencia entre los mismos. ($P=0.001$). No se reporta el riesgo absoluto ni los intervalos de confianza. En cuanto a progresión radiológica, reportan diferencias ($P=0.008$) al comparar la medición basal con el seguimiento a 18 meses, los autores refieren que los puntajes de las lesiones de la mitad interna del esmalte (puntaje 2) aumentaron, pero los puntajes del exterior (puntuación 1) fueron estables. Para la comparación entre los grupos no se encontraron diferencias en progresión radiológica entre los grupos ($P=0.095$). En este estudio, los autores no hacen mención a búsqueda de desenlaces de seguridad.

HealOzone



Según las Guía de NICE “HealOzone for the treatment of tooth decay (occlusal pit and fissure caries and root caries)”(100); HealOzone no se recomienda para el tratamiento de caries dental (hoyo oclusal y caries de fisura y caries de raíz), excepto en ensayos clínicos controlados aleatorizados bien diseñados. El comité desarrollador encontró que la evidencia para el manejo de caries con HealOzone es insuficiente y poco confiable para recomendar la tecnología.

A continuación, se presenta en la tabla 13 los perfiles de evidencia para los desenlaces calificados como críticos.

Tabla 13. Perfil de evidencia caries

Pregunta: Gas ozonizado + higiene oral comparado con ningún tratamiento + higiene oral para Caries aproximal no cavitada

Referencias: Yazioğlu O, Ulukapi H. The investigation of non-invasive techniques for treating early approximal carious lesions: An in vivo study. Int Dent J. 2014;64(1):1–11

Desenlace	Efectos		Número de pacientes. (numero estudios)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Progresión clínica (seguimiento: 18 meses ; evaluado con : Sistema de puntuación visual (criterios modificados Ekstrand))	En la comparación entre los grupos reportan diferencias entre los grupos ($P=0.001$)		1 ECAs (1: ,C:)	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^b .
Progresión radiológica (seguimiento: 18 meses ; evaluado con : Sistema de puntaje de Stenlund)	En la comparación entre los grupos reportan que no hubo diferencias ($P=0.095$)		1 ECAs (1: ,C:)	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^b .

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Riesgo alto de sesgo por alto riesgo en aleatorización, ocultamiento de la asignación, y algunas preocupaciones en el reporte de resultados.

b. Limitado tamaño de muestra.

Pregunta: HealOzone comparado con Placebo para Caries primaria de raíz no cavitada

Referencias: Holmes J. Clinical reversal of root caries using ozone, double-blind, randomised, controlled 18-month trial. Gerodontology. 2003;20(2):106–14.

Desenlace	Efectos		Número de pacientes. (numero estudios)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Gravedad clínica (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Índice de gravedad clínica)	En el grupo de ozono a los 12 meses, dos PRCL se mantuvieron correosos, en comparación con 85 (98%) que se habían endurecido, mientras que en el grupo control 21 (24%) de los PRCL progresaron de mancha a blandos, es decir, empeoraron, 65 PRCL (75%) todavía estaban correosos, y uno permaneció duro (p <0.01).		1 ECAs (I: ,C:)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^b .
Gravedad clínica (seguimiento: 18 meses ; evaluado con : Índice de gravedad clínica)	A los 18 meses, 87 (100%) de los PRCL tratados con ozono se habían detenido, mientras que, en el grupo de control, 32 lesiones (37%) de los PRCL habían empeorado de correosas a suaves (p <0.01), 54 (62%) PRCL permaneció correoso y solo uno de los PRCL de control se había revertido (p <0.01).		1 ECAs (I: ,C:)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^b .

CI: Intervalo de confianza

a. No se encontró protocolo, no hay claridad en la medición de los desenlaces, falta de información en el plan de análisis.

b. Tamaño de muestra limitado para múltiples mediciones del desenlace

Concepto de los estudios

HealOzone vs placebo progresión mediante Índice de gravedad a 12 y 18 meses. No se realizó análisis estadístico entre las comparaciones. Nivel de certeza en la evidencia muy bajo. La guía de NICE no recomienda el uso de HealOzone para el tratamiento de caries dental (hoyo oclusal y caries de fisura y caries de raíz), excepto en ensayos clínicos controlados aleatorizados bien diseñados

Para la comparación de ozono gaseoso + higiene oral vs higiene oral al evaluar progresión clínica a 18 meses; no hubo una diferencia entre la medición basal y en seguimiento en la ozonoterapia, sin embargo, hubo diferencias al comparar los grupos en el seguimiento antes y después del tratamiento. Nivel de certeza en la evidencia muy bajo.

Ozono gaseoso + higiene oral vs higiene oral progresión radiológica a 18 meses no hubo diferencias al comparar las diferencias de los grupos en el seguimiento antes y después del tratamiento. Nivel de certeza en la evidencia muy bajo.

Se considera que la evidencia actualmente disponible es insuficiente para recomendar la tecnología.

2.4.8. Condiciones dermatológicas

No se encontraron revisiones sistemáticas de la literatura. La búsqueda en las bases de datos electrónicas arrojó 6 experimentos clínicos. La bibliografía de los expertos más la búsqueda de las referencias de artículos revisados arrojó 20 estudios con varios diseños. Luego de eliminar duplicados quedaron 24 estudios. Después de revisar títulos y resúmenes se excluyeron 21 estudios: 2 por el tipo de publicación (uno es un poster y el otro un protocolo); 12 por el diseño de estudio (no son ECC o revisiones sistemáticas); 1 por la fecha de publicación (un estudio del 2002 pero se incluyó uno del mismo tema del 2018); 2 no se encontraron; 2 por tener una intervención diferente y uno por centrarse en niños.

Síntesis de la evidencia de efectividad, seguridad y evaluación del riesgo de sesgos

Se incluyeron tres experimentos clínicos aleatorizados, uno en tinea pedis (23), otro en Dermatitis (101) y otro en onicomycosis (25). Los desenlaces que consideramos críticos para estas condiciones fueron: la cura clínica y micológica y la severidad de la dermatitis según la escala de SCORAD.

La evaluación del riesgo de sesgos se realizó con la herramienta ROB-2 (**Anexo 7**).

En el estudio de Lu con 60 participantes con diagnóstico de tinea pedis, compararon el tratamiento con ozono (agua y aceite de ozono) versus clorhidrato de naftifina y crema de ketoconazol. Los desenlaces que tuvieron en cuenta fueron la infección micológica, y los signos y síntomas clínicos (23). El estudio presenta un riesgo alto de sesgos por las siguientes razones: 1) El protocolo no fue registrado; 2) No oculta la secuencia de aleatorización; 3) No tiene la tabla uno para comparar las características basales de los pacientes; 4) No es ciego. 5) No tienen cálculo del tamaño de muestra; y 6) no se discuten estas limitaciones.

En el estudio de Zeng con 12 pacientes con dermatitis atópica compararon el uso de ozono tópico vs agua y aceite basal. Uno de los desenlaces fue la severidad de la dermatitis atópica según SCORAD (101). También es un estudio con alto riesgo de sesgos por las siguientes razones: 1) el tamaño de muestra, solo tienen 12 pacientes; y 2) No es claro frente a como se generó la aleatorización ni a la ocultación de esta secuencia. Por último, no hay información sobre cómo se evalúa el desenlace y si quien lo evalúa estaba enmascarado.

El tercer estudio que se incluyó compara el uso de aceite de ozono en pacientes con onicomycosis para determinar la cura clínica y micológica (25). Este estudio tiene mejor tamaño de muestra, 400 pacientes en total, sin embargo, también tiene alto riesgo de sesgos por: 1) falta información sobre como generaron la secuencia de aleatorización y como la ocultaron. 2) El artículo dice que es enmascarado, pero no indica si los enmascarados son los pacientes o los que administran la información y 3) No da información si hicieron un análisis por intención de tratar. Estas limitaciones no se discuten en el artículo.

2.4.8.1. Tinea pedis

En el estudio de Lu, un total de 60 pacientes ambulatorios con diagnóstico de tinea pedis fueron aleatorizados en dos grupos. En el grupo de intervención con ozono los pacientes se lavaron los pies con agua ozonizada durante 10 minutos, los sumergieron en una bañera que contenía agua ozonizada durante 20 minutos, y luego aplicaron aceite ozonizado, una vez al día, durante 4 semanas. A los pacientes del grupo control se les aplicó clorhidrato y crema de ketoconazol después de limpiar con agua, una vez al día, durante 4 semanas. Los desenlaces críticos que tuvieron en cuenta fueron la infección micológica, y la mejoría en los signos y síntomas clínicos (23).

Para el desenlace infección micológica un paciente en el grupo de ozono y seis pacientes en el grupo control dieron positivos después de 4 semanas de tratamiento. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (RR de 0.1667; IC 95% 0.0213 a 1.3020).

Para el desenlace de mejoría en los signos y síntomas el estudio reporta que los cambios en los signos y síntomas al final de la primera, segunda y cuarta semana no mostraron diferencias significativas entre el grupo de ozono y el grupo de control en los 3 puntos de tiempo diferentes. El estudio presenta estos resultados en una gráfica y no reporta la información necesaria para poder construir la tabla del perfil de la evidencia para este desenlace.

2.4.8.2. Dermatitis atópica

El estudio de Zeng incluyó 12 pacientes con dermatitis atópica moderada o severa según la escala de severidad de dermatitis atópica SCORAD. El estudio aleatorizó las lesiones de los pacientes a recibir tratamiento con ozono con ducha de agua ozonizada (3.0 ± 1.5 mg/L) durante 15 minutos una vez al día, y seguidos de aceite de camelia tópico ozonizado (dos veces al día). Las lesiones de los grupos de control recibieron ducha de agua corriente y aceite basal con la misma frecuencia. La intervención duró 3 días. Para evaluar el efecto de la terapia de ozono en la gravedad de la dermatitis atópica, el estudio utilizó la escala de SCORAD y encontró una disminución de un 22,15% (IC 95%, $P=0,0001$) después de un tratamiento de tres días (101). El estudio presenta estos resultados en una gráfica y no reporta la información necesaria para poder construir la tabla del perfil de la evidencia.


2.4.8.3. Onicomicosis

El estudio de Menéndez reporta los resultados de un experimento aleatorizado controlado fase III, simple ciego con 400 pacientes ambulatorios que padecían onicomicosis. Los pacientes fueron divididos al azar en dos grupos de 200 pacientes cada uno. El grupo experimental, fue tratado tópicamente con una gota de OLEOZONE en cada uña enferma, dos veces al día; y el grupo control, fue tratado también dos veces al día con crema de ketoconazol al 2%. Ambos medicamentos se aplicaron durante 3 meses y se determinó la recuperación clínica y micológica por medio de una evaluación de la curación de la uña (de acuerdo con el color, el crecimiento y el grosor) y de un cultivo. El estudio encontró que, a los tres meses, 181 pacientes del grupo experimental alcanzaron la cura clínica y micológica y solo 27 en el grupo control lo hicieron (25). El artículo no presenta el riesgo relativo, pero un cálculo de este con los datos del artículo no indica un RR de 6.7037 con un IC 95% de 4.7067 a 9.5481.

A continuación, se presenta en la tabla 14 los perfiles de evidencia.

Tabla 14. Perfil de evidencia condiciones dermatológicas

Pregunta: Ozono (agua y aceite de ozono) comparado con clorhidrato de naftifina y crema de ketoconazol en Tinea Pedis


Desenlace	Efectos		Número de pacientes. (numero estudios)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Infección micológica	RR 0.1667 (0.0213 a 1.3020)	167 menos por 1000 (de 196 menos a 60 más)	1 ECAs (I: 1/30 (3.3%) ,C: 6/30 (20.0%))	 MUY BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión serio ^b

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

a. El protocolo no fue registrado. No oculta la secuencia de aleatorización. No tiene la tabla uno para mirar las características basales de los pacientes. No es ciego. Y no se discuten estas limitaciones. No tienen cálculo del tamaño de muestra.

b. Tiene 60 participantes en total. No tiene explicación del cálculo del tamaño de muestra. No presenta intervalos de confianza.

Pregunta: Ozono tópico OLEOZON comparado con ketoconazole 2% para Onicomycosis

Desenlace	Efectos		Número de pacientes. (numero estudios)	Certeza en la evidencia valorada con GRADE	Comentarios
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Cura clínica y micológica (seguimiento: media 3 meses ; evaluado con : evaluación clínica de la uña + cultivo)	RR 6.7037 (4.7067 a 9.5481)	770 más por 1000 (de 500 más a 1000 más)	1 ECAs (I: 181/200 (90.5%),C: 27/200 (13.5%))	 BAJA	Riesgo de sesgo muy serio ^a , Riesgo de inconsistencia no es serio, Riesgo de evidencia indirecta no es serio, imprecisión no es serio

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

a. falta información sobre como generaron la secuencia de aleatorización y como la ocultaron. El artículo dice que es enmascarado, pero no indica si los enmascarados son los pacientes o los que administran la información. No indica ni da información si hicieron un análisis por intención de tratar.

Concepto de los estudios

La evidencia revisada tiene alto riesgo de sesgos y es limitada en cantidad de ECC, por lo tanto, la certeza en la evidencia es baja y existe una alta incertidumbre sobre el efecto de la ozonoterapia en el tratamiento de la tenia pedis, la dermatitis atópica y la onicomycosis. En este caso, debido a la alta incertidumbre de la evidencia y a la dirección positiva del efecto sugerimos una actualización de la recomendación que se genere en cuanto estén disponibles mejores evidencias científicas.

2.4.9. Proctitis inducida por radioterapia

Referente a este tema no se encontraron revisiones sistemáticas. La búsqueda de estudios primarios no arrojó resultados de ensayos clínicos o estudios observacionales realizados en los últimos 10 años. En el documento de consenso de expertos se aportan 3 referencias las cuales fueron revisadas para generar la recomendación. (26,102,103)

Síntesis de la evidencia de efectividad, seguridad y evaluación del riesgo de sesgos

Se revisaron las tres referencias aportadas mediante consenso de expertos enviado a grupo desarrollador de ISCO3; Clavo y cols., 2013(102), Clavo y cols.(103), 2015 y Paquette y cols.(26), 2018, las cuales corresponden a dos estudios primarios experimentales y una guía de practica clínica.

El estudio de Clavo y cols.(102), del año 2013 es un ensayo clínico, no controlado, no aleatorizado en pacientes con hemorragia severa o persistente por proctitis por radiación indicada por cancer de próstata o cancer uterino, incluyo 17 pacientes con edad media de 69 años y evaluo el uso de ozonoterapia via insuflación rectal y ozono tópico en aceite. Se realizo seguimiento a 40 meses. Los autores realizaron comparaciones entre medición basal y el seguimiento. No se comparo la efectividad con la terapia usual, razón por la cual este estudio no fue considerado para generar la recomendación.

El estudio del mismo autor del año 2015 (102), corresponde también a un ensayo clínico, no controlado, no aleatorizado en pacientes con sangrado rectal refractario, incluyo 12 pacientes previamente irradiados por cancer de prostata y evaluo el uso de ozonoterapia via insuflación rectal y/o ozono tópico en aceite. Se realizo seguimiento con una media de 104 meses. Las comparaciones fueron realizadas antes y después de la terapia. No se comparo la efectividad con la terapia usual, razón por la cual este estudio no fue considerado para generar la recomendación.

Guías de practica clínica

Paquette y cols.(26), corresponde a la guía de practica clínica “The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Chronic Radiation Proctitis” de la sociedad americana de cirujanos de colon y recto. En esta Guia los autores generan la siguiente recomendación con respecto a la ozonoterapia:

“Tratamientos alternativos como la mesalazina, ozonoterapia y Metronidazol; no han sido adecuadamente evaluados en el tratamiento de la proctitis por radiación y no son recomendados. Grado de la recomendación: Recomendación fuerte basada en evidencia de baja Calidad, 1C.” La evidencia considerada de ozonoterapia proviene del estudio de Clavo y cols. 2013. Esta guía utilizo sistema GRADE para generar la recomendación.

Concepto de los estudios

Actualmente no se dispone de evidencia científica que permita definir si la ozonoterapia es efectiva, eficiente y segura con una adecuada certeza en la misma en el tratamiento de proctitis por radioterapia.

2.5. Información de vigilancia post- comercialización

Se realizó consulta en las fuentes propuestas en el manual de Metodología para el desarrollo del estudio técnico de las tecnologías que no podrán ser financiadas con recursos públicos asignados a la salud, en el marco del procedimiento técnico científico y participativo (48).

Agencias internacionales

Actualmente la ozonoterapia no se encuentra aprobada para su uso en Estados Unidos, según el código federal de regulaciones en su título 21, Parte 801, dispositivos médicos; el ozono “es un gas tóxico sin aplicación médica útil conocida en terapia específica, complementaria o preventiva. Para que el ozono sea eficaz como germicida, debe estar

presente en una concentración mucho mayor a la que el hombre y los animales pueden tolerar sin peligro” (104). La ozonoterapia tampoco se encuentra aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Regulación ozonoterapia

Tomando como referencia la información encontrada en el documento de consenso de expertos enviado por ISCO3 al grupo desarrollador, se revisaron las fuentes de entidades gubernamentales y oficiales de los países relacionados, para buscar decretos, resoluciones, leyes o proyectos de ley en los que se avale el uso y la práctica de la ozonoterapia (**Anexo 2**).

En el documento enviado se refiere:

La ozonoterapia se encuentra en la actualidad regulada en 13 países del mundo: Grecia, Ucrania, Italia en tres regiones de las 20 que tiene el país (Lombardía, Emilia-Romaña y Las Marcas), China, Rusia, España (por medio de Directivas emitidas en 15 comunidades autónomas, de las 17 que tiene el reino), Cuba, Sultanato de Omán, Emirato de Dubái de los Emiratos Árabes Unidos, Portugal, Turquía, Brasil, México, (estado de Nueva León). Para Estados Unidos se refiere que hay 15 estados donde la ozonoterapia sí se puede aplicar de conformidad a regulaciones existentes en dichos estados.

Se presenta a continuación la información encontrada.

- **Cuba:** se encontró Resolución N° 381 de 2015 del Ministerio, publicada en la Gaceta Oficial N° 17 Extraordinaria, en la cual se reconoce a la Medicina Natural y Tradicional como especialidad médica, integradora y holística de los problemas de salud. Establece las modalidades que la integra, así como los productos, las prácticas y sus practicantes e incluye a la ozonoterapia, como “el uso terapéutico del ozono y sustancias ozonizadas en dosis reguladas, producidas para uso médico, por equipos generadores de este gas. Se hizo la búsqueda en el Ministerio de Salud Pública de Cuba, sin embargo, no se encuentra información aprobada oficial. Se hizo la búsqueda en la resolución 261 de 2019, en la página del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), del Ministerio Nacional de Salud de Cuba, citada en el documento ISCO3, sin embargo, no se encuentra información aprobada oficial.
- **Brasil:** mediante resolución oficial principal de finanzas número 166 del 24 de noviembre año 2015, es aprobada la práctica de uso de ozonoterapia en odontología. La resolución incluida es norma del Conselho Federal de Odontologia de Sao Paulo, Resolución del Oficial Principal de Finanzas No. 166 DE 24/11/2015, la cual no tiene alcance nacional y en la cual se reconoce y regula el uso por parte del dentista de la práctica de la ozonoterapia. Posteriormente, para la publicación de la norma el 8 de diciembre de 2015, el Consejo Federal de Odontología, reconoce la ozonoterapia como un procedimiento dental y publica la noticia. Sin embargo, al hacer la búsqueda en la agencia de evaluación de tecnologías “CONITEC –Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud” publicadas desde el año 2014 y actualizada a fecha del 2 de julio de 2020, no aparece ozonoterapia como incluida o excluida, ni en evaluación. La ordenanza del Ministerio de Salud sobre prácticas alternativas y complementarias, que adopta la "Estrategia da OMS sobre Medicinas Tradicionais para 2014-2023" incluye la definición de terapia de ozono como terapia complementaria.

- **Grecia:** se refiere decreto presidencial griego 157, se realizó búsqueda en la página del Ministerio, página Consejo Central de Salud- KESY (en griego: Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας – ΚΕΣΥ), en la cual solo aparecen las decisiones desde 2017 y la de ozono tiene fecha de 2014. Se consultó la palabra clave ozonoterapia (οζονοθεραπεία), pero no aparecen resultados.
- **Turquía:** se hizo la consulta en el portal del Ministerio de la Presidencia de la República de Turquía, Sistema de Información de Legislación, en las leyes, regulaciones y circulares con las palabras en turco: ozon y ozon tedavisi, sin embargo, no se encontró el documento citado en ISCO3. Se revisó la lista de regulaciones y guías del ministerio y también en el portal de legislación de Turquía y tampoco se encontró la información relacionada. Adicionalmente, en Gaceta Oficial del Ministerio de Salud, periódico oficial del 27 de octubre de 2014, según la traducción con google, se encontró reglamento de aplicaciones de medicina tradicional y complementaria, en la cual la ozonoterapia no figura. Sin embargo, en el anexo que indica la norma en el literal 13, hay un párrafo que refiere la palabra ozon término turco.
- **México:** se hizo la búsqueda en la página del Gobierno Constitucional del Estado Libre y Soberano de Nuevo León. El decreto incluido del periódico oficial del año 2018, por la cual se reforma la ley estatal para incluir la ozonoterapia o tratamiento con ozono como parte de las terapias alternativas, no tiene alcance nacional. Adicionalmente, se hizo búsqueda en el Gobierno de México, se encuentran acuerdos sobre importación de equipos que incluye los de ozonoterapia. Se encontraron algunos acuerdos publicados en el diario oficial de la Federación, en la reforma DOF 01-09-2015 del Acuerdo que establece la clasificación y codificación de mercancías y productos cuya importación, exportación, internación o salida está sujeta a regulación sanitaria por parte de la secretaría de salud, se encuentra un código referente a ozonoterapia, código 9019.20.01: Aparatos de ozonoterapia, oxigenoterapia o aerosolterapia, aparatos respiratorios de reanimación y demás aparatos de terapia respiratoria.
- **Portugal:** se encontró información de ozonoterapia publicada en el Diario de la República, año 2013 y año 2017, pero ninguna indica cuál fue la información autorizada por el Gobierno o entidad oficial. Hay información de listas de precios para cuatro terapias de ozono, *Ozonoterapia intraarticular grandes articulações*, *Ozonoterapia intraarticular pequenas articulações*, *Ozonoterapia intradiscal*, *Ozonoterapia: outras aplicações*, el cual ha tenido dos actualizaciones. De otro lado, la Asociación Portuguesa de Ozonoterapia presenta en los documentos oficiales, la revisión WFOT sobre ozonoterapia basada en evidencias del año 2015 y aunque reconocen que la ozonoterapia no está exenta de posibles efectos secundarios, mencionan que tales, son insignificantes en comparación con los inherentes a muchas otras técnicas y medicamentos de aceptación universal.
- **Italia:** la información de ISCO3 indica un fax al cual no tenemos acceso y las noticias de la Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia. No se encontró información de fuentes oficiales o entes gubernamentales, que permitan determinar que esta práctica en el país se encuentra aprobada. A excepción del programa de inversiones de 1988, información del sitio web del Ministerio de Salud aparece información referente al uso del equipo para terapia del dolor y cuidados paliativos. Adicional, en la página https://www.ozonoadelo.com.ar/nota.php?id_notas=158, de la

Asociación Argentina del Ozono, en las noticias recientes aparece una “una carta enviada el 24 de marzo de 2020 a la Sociedad Científica de Oxígeno Ozonoterapia (SIOOT), la Secretaría Científica del Presidente del *Istituto Superiore di Sanità* (ISS) autoriza el uso de la terapia de ozono para el tratamiento de personas con resultados positivos para Covid-19”. Sin embargo, no se encontró información de estamentos oficiales (decretos, resoluciones, proyectos y otros) donde se indica aprobación de uso de tratamiento con ozono.

- **China:** el documento de la ISCO3, en la información que cita del Dr. Xiaofeng He presidente de la asociación mundial es un correo electrónico personal, en la exploración de la búsqueda realizada en Pubmed aparecen solo un artículo suyo con ozono, información de la trayectoria del Dr. He. Es importante mencionar que se hizo búsqueda en el sitio web de la federación china, sin embargo, esta información no está disponible.
- **España:** se hizo la búsqueda exploratoria en la página de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, se encontraron dos informes de evaluaciones de tecnologías sanitarias de los años 2009: Efectividad clínica de las intervenciones con ozono, agencia *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya*, AETSA; y de 2017: Indicaciones de la ozonoterapia en patologías musculoesqueléticas, de la agencia AQUAS; y una consulta técnica del año 2006: ozonoterapia en el tratamiento de la hernia discal y otras patologías dolorosas de la zona lumbar.

2.6. Análisis de la información enviada por el nominador

Observaciones hechas por el nominador: La ozonoterapia no está aprobada ni por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ni por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). La administración endovenosa directa ha sido catalogada como un método no seguro. No adicionan ninguna referencia o evidencia bibliográfica que soporte la justificación.

2.7. Análisis de las objeciones, observaciones o aportes realizados con respecto a la nominación

No se presentaron objeciones con respecto a la nominación. Sin embargo, se presentó un documento dirigido al grupo desarrollador titulado “Opinión de expertos del ISCO3 al estudio técnico sobre ozonoterapia del IETS (Colombia)” de autoría del *International Scientific Committee of Ozone Therapy* (ISCO3).

En este documento los expertos presentan una categorización de la evidencia, donde clasifican los niveles de evidencia según el diseño del estudio, otros factores como validez estadística, relevancia clínica, actualidad y revisión por pares en Grado A, B y C. Para este documento se tomaron los niveles de evidencia A y B que sugieren que los beneficios superan los riesgos potenciales.

Referencia o descripción de la evidencia	¿Es evidencia científica? Sí /No	¿Da respuesta a criterio de nominación? Sí /No	Conclusión de estudio	Incluido
De Oliveira Magalhaes, F.N.; Dotta, L.; Sasse, A.; Teixeira, M.J.; Fonoff, E.T. 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, E115-129	Sí	Sí	La terapia con ozono parece arrojar resultados positivos y bajas tasas de morbilidad cuando se aplica percutáneamente para el tratamiento del dolor lumbar crónico	No. Contiene los mismos estudios primarios de Andrade y cols. Esta última siendo más reciente
Steppan, J.; Meaders, T.; Muto, M.; Murphy, K.J. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. J Vasc Interv Radiol 2010, 21, 534-548, doi:S1051-0443(09)01668-6 [pii] 10.1016/j.jvir.2009.12.393	Sí	Sí	El tratamiento con oxígeno / ozono de los discos herniados es un procedimiento efectivo y extremadamente seguro. La mejora estimada en el dolor y la función es impresionante en vista de los criterios de inclusión amplios, que incluyeron pacientes con edades comprendidas entre 13 y 94 años con todo tipo de hernias de disco. Los resultados de dolor y función son similares a los resultados de los discos lumbares tratados con discectomía quirúrgica, pero la tasa de complicaciones es mucho menor (<0.1%) y el tiempo de recuperación es significativamente más corto.	Sí
Paoloni, M.; Di Sante, L.; Cacchio, A.; Apuzzo, D.; Marotta, S.; Razzano, M.; Franzini, M.; Santilli, V. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. Spine 2009, 34, 1337-1344, doi:10.1097/BRS.0b013e3181a3c18d 00007632-200906010-00002 [pii].	Sí	Sí	El tratamiento de la lumbalgia y la ciática es una preocupación importante. Aunque la historia natural de la lumbalgia aguda a menudo es autolimitada, las terapias conservadoras no siempre son efectivas; en tales casos, las inyecciones paravertebrales lumbares	Sí. está incluido en la revisión sistemática y metaanálisis de Andrade y cols.

Referencia o descripción de la evidencia	¿Es evidencia científica? Sí /No	¿Da respuesta a criterio de nominación? Sí /No	Conclusión de estudio	Incluido
			intramusculares de O2-O3, que son mínimamente invasivas, parecen aliviar el dolor de manera segura y efectiva, así como reducir tanto la discapacidad como la ingesta de analgésicos.	
Staal, J.B.; de Bie, R.A.; de Vet, H.C.; Hildebrandt, J.; Nelemans, P. Injection therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review. Spine 2009, 34, 49-59, doi:10.1097/BRS.0b013e318190955800007632-200901010-00010 [pii].	Sí	No	Excluye estudios con ozonoterapia	No
Lopes de Jesus, C.C.; Dos Santos, F.C.; de Jesus, L.; Monteiro, I.; Sant'Ana, M.; Trevisani, V.F.M. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. PLoS One 2017, 12, e0179185, doi:10.1371/journal.pone.0179185.	Sí	Sí	La conclusión de los autores es que la Infiltración con Ozonoterapia 20 Microg/Lt por 8 semanas mejora el dolor, la función y la calidad de vida. Sin embargo Los resultados presentados en el artículo son contradictorios entre las EAV y el WOMAC cuya evaluación muestra mayor compromiso en el grupo de Tratamiento.	Sí. Incluida en revisión de Oliveira y cols.
Arias-Vazquez, P.I.; Tovilla-Zarate, C.A.; Bermudez-Ocana, D.Y.; Legorreta-Ramirez, B.G.; Lopez-Narvaez, M.L. [Efficacy of Ozone Infiltrations in the Treatment of Knee Osteoarthritis Vs Other Interventional Treatments: A Systematic Review of Clinical Trials]. Rehabilitacion (Madr) 2019, 53, 43-55, doi:10.1016/j.rh.2018.11.001.	Sí	Sí	La infiltración intraarticular con ozono aparenta ser una intervención terapéutica eficaz a corto plazo; sin embargo, hacen falta estudios con mejor calidad metodológica. Los estudios incluidos tienen alto riesgo de sesgos, solo un estudio Jesús 2017 tiene moderado riesgo. En varios estudios la evaluación con el WOMAC muestra que empeoran. Solo un estudio fue enmascarado No se hizo metáanálisis	No. Alto riesgo de sesgos

Referencia o descripción de la evidencia	¿Es evidencia científica? Sí /No	¿Da respuesta a criterio de nominación? Sí /No	Conclusión de estudio	Incluido
Noori-Zadeh, A.; Bakhtiyari, S.; Khooz, R.; Haghani, K.; Darabi, S. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. Complement Ther Med 2019, 42, 240-247, doi:10.1016/j.ctim.2018.11.023.	Sí	Sí	En este metanálisis se incluyeron 10 estudios, algunos ECC y otras series de casos. Los estudios tienen un alto riesgo de sesgo. El metanálisis se hizo solo con la intervención sin grupo comparador. Los autores dicen que los estudios sugieren que el Ozono podría ser efectivo. No hay como sacar una conclusión de este metanálisis	No. Alto riesgo de sesgos
Arias-Vazquez, P.I.; Tovilla-Zarate, C.A.; Hernandez-Diaz, Y.; Gonzalez-Castro, T.B.; Juarez-Rojop, I.E.; Lopez-Narvaez, M.L.; Bermudez-Ocana, D.Y.; Barjau-Madriral, H.A.; Legorreta-Ramirez, G. Short-Term Therapeutic Effects of Ozone in the Management of Pain in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. PM R 2019, 11, 879-887, doi:10.1002/pmrj.12088	Sí	Sí	Esta RS y metanálisis incluyó 8 estudios con alto riesgo de sesgos. No hubo asignación aleatoria ni enmascaramiento en ninguno, solo en el de Lopes 2017. Los autores concluyen que la ozonoterapia es eficaz para disminuir el dolor al mes de tratamiento y se pierde su efecto al 3 y 6 mes. Pero que se necesitan mas estudios. Los metanálisis realizados no se debieron realizar debido a la alta heterogeneidad de las intervenciones. Todos los resultados están por encima del I2 >de 90. Se duplican estudios dentro de un mismo metanálisis sin explicación, La inconsistencia es muy seria	No. Alto riesgo de sesgos
Costa, T.; Rodrigues-Manica, S.; Lopes, C.; Gomes, J.; Marona, J.; Falcao, S.; Branco, J. [Ozone Therapy in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review]. Acta Med Port 2018, 31, 576-580, doi:10.20344/amp.10330.	Sí	Sí	Los autores concluyen que no hay estudios con buena calidad de la evidencia para	Sí

Referencia o descripción de la evidencia	¿Es evidencia científica? Sí /No	¿Da respuesta a criterio de nominación? Sí /No	Conclusión de estudio	Incluido
			recomendar la intervención de Ozonoterapia en la rodilla. De 6 estudios incluidos en la RS 5 tuvieron alto riesgo de sesgo de sesgos. No presentan datos.	
Babaei-Ghazani, A.; Najarzadeh, S.; Mansoori, K.; Forogh, B.; Madani, S.P.; Ebadi, S.; Fadavi, H.R.; Eftekharsadat, B. The effects of ultrasound-guided corticosteroid injection compared to oxygen-ozone (O2-O3) injection in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Clinical Rheumatology 2018, 10.1007/s10067-018-4147-6, doi:10.1007/s10067-018-4147-6.	Sí	Sí	Este ECC estuvo incluido en la revisión de Sconza, tiene bajo riesgo de sesgos. Comparó la inyección de corticosteroides en 31 pacientes con la IA de Ozono Guiada por ultrasonido en 31 pacientes. Se midió el VAS y el WOMAC. A la semana y al mes fue mas efectiva la inyeccion de corticosteroides para mejora el dolor y la función. Tres meses después fue menor el dolor en el grupo de ozonoterapia, pero el WOMAC fue mejor en el grupo de esteroides. Loa autores concluyen que ambos son efectivos pero que podría ser mejor el ozono. Sin embargo se necesitan mejores estudios y con mayor tamaño de muestra.	Sí. Incluido en revisión de Sconza y cols.
Clavo, B.; Ceballos, D.; Gutierrez, D.; Rovira, G.; Suarez, G.; Lopez, L.; Pinar, B.; Cabezon, A.; Morales, V.; Oliva, E., et al. Long-term control of refractory hemorrhagic radiation proctitis with ozone therapy. J Pain Symptom Manage 2013, 46, 106-112, doi:10.1016/j.jpainsymman.2012.06.017	Sí	No	Estudio con 17 pacientes, no aleatorizado, sin grupo control. Las conclusiones presentadas no responden a la pregunta de eficacia, efectividad y seguridad por las características del mismo.	No. Estudio que no presenta un comparador definido. Las comparaciones realizadas son entre los mismos pacientes antes y después.
Clavo, B.; Santana-Rodriguez, N.; Llontop, P.; Gutierrez, D.; Ceballos, D.; Mendez, C.; Rovira, G.; Suarez, G.; Rey-Baltar, D.; Garcia-Cabrera, L., et al. Ozone Therapy in the Management of	Sí	No	Estudio con 12 pacientes, no aleatorizado, sin grupo control. Las	No. Estudio que no presenta un comparador definido. Las

Referencia o descripción de la evidencia	¿Es evidencia científica? Sí /No	¿Da respuesta a criterio de nominación? Sí /No	Conclusión de estudio	Incluido
Persistent Radiation-Induced Rectal Bleeding in Prostate Cancer Patients. Evid Based Complement Alternat Med 2015, 2015, 480369, doi:10.1155/2015/480369.			conclusiones presentadas no responden a la pregunta de eficacia, efectividad y seguridad por las características del mismo.	comparaciones realizadas son entre los mismos pacientes antes y después.
Paquette, I.M.; Vogel, J.D.; Abbas, M.A.; Feingold, D.L.; Steele, S.R.; Clinical Practice Guidelines Committee of The American Society of, C.; Rectal, S. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Chronic Radiation Proctitis. Dis Colon Rectum 2018, 61, 1135-1140, doi:10.1097/DCR.0000000000001209.	Si	Si	La ozonoterapia no ha sido evaluada adecuadamente en el tratamiento de proctitis por radiación y no se recomienda. Recomendación fuerte basada en evidencia de baja calidad, 1C.	Si
Bahrami, M.H.; Raeissadat, S.A.; Barchinejad, M.; Elyaspour, D.; Rahimi-Dehgolan, S. Local ozone (O2-O3) versus corticosteroid injection efficacy in plantar fasciitis treatment: a double-blinded RCT. J Pain Res 2019, 12, 2251-2259, doi:10.2147/JPR.S202045	Si	Si	La conclusión de los autores es que en ambos grupos hay mejoría del dolor y la función, pero la eficacia es mejor con los corticosteroides comparado con el ozono. A la semana y al mes los desenlaces son mejores en el grupo de corticoides. Al tercer mes están iguales	Si.
Babaei-Ghazani, A.; Karimi, N.; Forogh, B.; Madani, S.P.; Ebadi, S.; Fadavi, H.R.; Sobhani-Eraghi, A.; Emami Razavi, S.Z.; Raeissadat, S.A.; Eftekharsadat, B. Comparison of Ultrasound-Guided Local Ozone (O2-O3) Injection vs Corticosteroid Injection in the Treatment of Chronic Plantar Fasciitis: A Randomized Clinical Trial. Pain Med 2019, 20, 314-322, doi:10.1093/pm/pny066	Si	Si	A las dos semanas hubo mejoría significativamente mejor en la EAV y en el dolor matutino. A las doce semanas no hubo diferencias significativas en la escala Foot and Ankle Ability Measure (FAAM), ni en la tensión de la fascia plantar ni en el dolor en el sitio de inserción.	Si
Wainstein, J.; Feldbrin, Z.e.; Boaz, M.; Harman-Boehm, I. Efficacy of Ozone-Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. Diabetes Technology & Therapeutics 2011, 10.1089/dia.2011.0018, doi:10.1089/dia.2011.0018.	Si	Si	Entre los pacientes por protocolo, el tratamiento con ozono además del tratamiento convencional fue superior al tratamiento convencional solo en la promoción de la curación completa	Si. Incluido en revisión de Liu y cols.

Referencia o descripción de la evidencia	¿Es evidencia científica? Sí /No	¿Da respuesta a criterio de nominación? Sí /No	Conclusión de estudio	Incluido
			de las úlceras del pie diabético.	
Martínez-Sánchez, G.; Al-Dalain, S.M.; Menendez, S.; Re, L.; Giuliani, A.; Candelario-Jalil, E.; Alvarez, H.; Fernandez-Montequin, J.I.; Leon, O.S. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. Eur J Pharmacol 2005, 523, 151-161, doi:S0014-2999(05)00787-9 [pii] 10.1016/j.ejphar.2005.08.020.	Sí	Sí	La ozonoterapia podría ser una alternativa futura en la terapia de la diabetes y sus complicaciones.	Sí. Incluido en revisión de Liu y cols.
Zhang, J.; Guan, M.; Xie, C.; Luo, X.; Zhang, Q.; Xue, Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2014, 2014, 273475, doi:10.1155/2014/273475.	Sí	Sí	Los resultados muestran que la eficacia del tratamiento con ozono para la curación de las UDF puede deberse en parte al aumento de los factores de crecimiento endógeno en las heridas locales, que no se ha informado anteriormente.	Sí. Incluido en revisión de Liu y cols.
Izadi, M.; Kheirjou, R.; Mohammadpour, R.; Aliyoldashi, M.H.; Moghadam, S.J.; Khorvash, F.; Jafari, N.J.; Shirvani, S.; Khalili, N. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. Diabetes Metab Syndr 2019, 13, 822-825, doi:10.1016/j.dsx.2018.11.060.	Sí	Sí	Los resultados de nuestro estudio respaldan la eficacia de la ozonoterapia, especialmente en su uso integral en la curación de las úlceras en pie diabético y la reducción de las posibilidades de infección y amputación.	Sí
Izadi, M.; Jafari, N.J.; Hosseini, M.S.; Saafaat, O. Therapeutic effects of ozone in patients with diabetic foot ulcers: review of the literature. Biomedical Research 2017, 28, 7846-7850.	Sí	Sí	El presente estudio proporciona evidencia clínica que respalda y recomienda los beneficios de la ozonoterapia en la úlcera del pie diabético.	No. Alto riesgo de sesgos.
QING, H.; FENG, D. Clinical Observation of O2-O3 Treating Common Kinetic System Soft Tissue Injury Pain (141 cases). Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia 2005, 4, 155-158.	No	Sí	La respuesta en relación con la respuesta clínica en la zona irradiada fue mayor en el grupo de quimioterapia y la supervivencia media global fue mayor en el grupo tratado con ozono, aunque en ningún caso las diferencias fueron significativas. No hay resultados ni datos	No. Es una narración
Manzi, R.; Raimondi, D. [The Role of Oxygen-	No.	Sí.	Los síntomas en el	No. Serie de

Referencia o descripción de la evidencia	¿Es evidencia científica? Sí /No	¿Da respuesta a criterio de nominación? Sí /No	Conclusión de estudio	Incluido
Ozone Therapy in Patellofemoral Chondromalacia]. Riv Ital Ossigeno-Ozonoter 2002, 1, 31-35			postoperatorio se resolvieron más rápido y los pacientes tuvieron una mejoría a más largo plazo.	casos
Fernandez-Cuadros, M.; Alaladejo-Florin, M.; Algarra-Lopez, R.; Perez-Moro, O. Efficiency of Platelet-rich Plasma (PRP) Compared to Ozone Infiltrations on Patellofemoral Pain Syndrome and Chondromalacia: A Non- Randomized Parallel Controlled Trial. Diversity & Equality in Health and Care 2017, 14.	Si	Si	El dolor medido por la EAV tuvo diferencias significativas a favor de la Ozonoterapia. En el WOMAC no hubo diferencias estadísticamente significativas. Los investigadores describen que el efecto placebo en estas intervenciones novedosas es grande y que se debe diseñar estudios grandes y enmascarados.	No
Rechkunova, O.A.; Safronov, A.A. The study of quality of life as a factor in the evaluation of the efficacy of ozone therapy in the rehabilitative treatment at a late stage of rehabilitation of patients with gonarthrosis who have undergone total joint replacement. Rev Esp Ozonoterapia 2016, 7, 60.	Si.	Si	La inyección combinada de las tres intervenciones mejora el dolor y la función en OA de rodilla.	No
Herrero, C.; Martínez, A.; Reyes, J. Effect of intraarticular ozone infiltration in patients with gonarthrosis. Retrospective study with evaluation of visual analogue scale (VAS). Ozone Therapy Global Journal 2019, 9, 104-105.	No encontrada en internet	No encontrada en internet	No encontrada en internet	No encontrada en internet
Bernabé García, F. Intraarticular ozone therapy in patients with gonarthrosis, treatment of choice. Ozone Therapy Global Journal 2019, 9, 102-103.	No encontrada en internet	No encontrada en internet	No encontrada en internet	No encontrada en internet
Kujawa, J.; Smagaj, J.; Gworys, K.; Dudek, K.; Chrzanowska, M.; Wozny, A.; Pieszynski, I.; Gworys, P.; Maziarz, Z.; Gadzicki, M., et al. The influence of the water baths with or without ozone associated with kinesitherapy on lower limbs muscles perfusion in patients with gonarthrosis. Medicina Sportiva 2008, 12, 136-141.	No.	Si	Mejoría de la microcirculación en los pacientes que usaron ozonoterapia.	No
Zheng, Z.-j. Clinical observation on Ashi point injection of ozone for tennis elbow. Journal of Acupuncture and Tuina Science 2009, 7, 347-348, doi:10.1007/s11726-009-0347-6.	No.	Si	Mejoría en el 100 % de los pacientes	No
Roditi Herrera, L. Subcutaneous ozone infiltration in musculoskeletal system and spine. New perspective. Ozone Therapy Global Journal 2019, 9, 100-101.	No.	Si.		No. Estudio descriptivo
Gjonovich, A.; Giroto, T.; Montemarà, E. ["Jumper's Knee": Oxygen-Ozone Therapy in Refractory Forms]. Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia 2002, 1, 183-187.	No.	Si.	Mejoría del 75 % de los pacientes	No. Serie de casos

Referencia o descripción de la evidencia	¿Es evidencia científica? Sí /No	¿Da respuesta a criterio de nominación? Sí /No	Conclusión de estudio	Incluido
Gjonovich, A.; Girotto, L.; SATTIN, G.; GIROTTI, T.; PRECISO, G. [Oxygen-Ozone Therapy in Shoulder Pain: Clinical Experience]. Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia 2002, 1, 37–40.	No.	Si.	Respuesta buena al tratamiento en el dolor y la función. Mejor que la mesoterapia	No. Serie de casos
Brina, L.; Villani, P.C. [Treatment of Rotator Cuff Lesions with Echo-Guided Infiltration of an Oxygen-Ozone Mixture]. Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia 2004, 3, 139–147.	No.	Si	Mejoría de los pacientes en la EAV y en el DASH	No
Scarchilli, A. Indications and Limits of Intra-Articular Oxygen-Ozone Therapy for Rotator Cuff Tendinopathy. International Journal of Ozone Therapy 2008, 7, 49-52.	No	Si.	No hay resultados	No. Revisión narrativa
Gheza, G.; Ipprio, L.; Bissolotti, L. [Oxygen-Ozone Therapy in a Diabetic Patient with De Quervain's Tenosynovitis Associated with Joint Arthrosis]. Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia 2002, 1, 189–192	No.	Si	Mejoría de la sintomatología de la paciente	No. Reporte de caso
Moretti, M. Effectiveness of Oxygen-Ozone and Hyaluronic Acid Injections in De Quervain's Syndrome. International Journal of Ozone Therapy 2012, 11, 31-33.	No encontrado	No encontrado	No encontrado	No encontrado
Bahrami, M.H.; Raeissadat, S.A.; Nezamabadi, M.; Hojjati, F.; Rahimi-Dehghan, S. Interesting effectiveness of ozone injection for carpal tunnel syndrome treatment: a randomized controlled trial. Orthop Res Rev 2019, 11, 61-67, doi:10.2147/ORR.S202780.	Si	Si	Mejoría en ambos grupos clínica No hubo diferencias en el seguimiento EDX.	No. Alto riesgo de sesgos
Zambello, A.; Fumagalli, L.; Fara, B.; Bianchi, M. Oxygen-Ozone Treatment of Carpal Tunnel Syndrome. Retrospective Study and Literature Review of Conservative and Surgical Techniques. International Journal of Ozone Therapy 2008, 7, 45-48.	No.	Si	Mejora el estrés oxidativo	No. Serie de casos
López-Laserna, R., Juan. Results of Conservative Treatment of Tarsal Tunnel Syndrome: Medical Ozone Infiltration and Surgery. Complutense University of Madrid, Spain; p. 62.	No	Si	No resultados	No. Resumen de revisión narrativa
Qin, G.; Huang, J.; Pan, Y.; Xiang, Y.; Ou, C.; Huang, J.; Gao, L.; Lu, J. [Topical ozone application: An innovative therapy for infantile atopic dermatitis]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2018, 43, 163-167, doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.010.	Si	No	No aplica	No. Población pediátrica
Pietrocola, G.; Ceci, M.; Preda, F.; Poggio, C.; Colombo, M. Evaluation of the antibacterial activity of a new ozonized olive oil against oral and periodontal pathogens. J Clin Exp Dent 2018, 10, e1103-e1108, doi:10.4317/jced.54929.	SI	No	No aplica	No. , Investigación preclínica
Kaur, A.; Bhavikatti, S.K.; Das, S.S.; Khanna, S.; Jain, M.; Kaur, A. Efficacy of Ozonised Water and 0.2% Chlorhexidine Gluconate in the Management of Chronic Periodontitis when Used as an Irrigant in Conjugation with Phase I Therapy. The Journal of Contemporary Dental Practice 2019, 20, 318-323.	SI	SI	El ozono es efectivo en el tratamiento de enfermedades periodontales.	SI. Incluido en revisión sistemática de Moraschini y cols.
Shoukheba, M.Y.M.; Ali, S.A. The effects of subgingival application of ozonated olive oil gel	SI	SI	El ozono puede servir como un	Si

Referencia o descripción de la evidencia	¿Es evidencia científica? Sí /No	¿Da respuesta a criterio de nominación? Sí /No	Conclusión de estudio	Incluido
in patient with localized aggressive periodontitis. A clinical and bacteriological study. Tanta Dental Journal 2014, 11, 63-73.			potencial agente antimicrobiano. No presenta información de desenlaces de seguridad.	
Izadi, M.; Bozorgi, M.; Hosseine, M.S.; Khalili, N.; Jonaidi-Jafari, N. Health-related quality of life in patients with chronic wounds before and after treatment with medical ozone. Medicine (Baltimore) 2018, 97, e12505, doi:10.1097/MD.00000000000012505.	Sí	No	No aplica.	No. Estudio observacional.
Cassino, R.; Ippolito, A.M.; Cuffaro, P.; Corsi, A.; Forma, O. Evaluation of the effectiveness of a hyperoxidized oil-based medication in the treatment of skin lesions: observational study. Minerva Chir 2015, 70, 23-31.	Sí	No.	No aplica	No Estudio observacional
Elshenawie, H.A.; Shalan, W.E.A.; Abdelaziz, A.E. Effect of Ozone Olive Oil Ointment Dressing Technique on the Healing of Superficial and Deep Diabetic Foot Ulcers. Journal of American Science 2013, 9, 235-250.	Sí	Sí	Este estudio reveló que la solución de aceite de oliva ozonizado tuvo un mejor efecto curativo que la solución convencional en todos los grados de úlceras en los pies. Con base en los resultados del estudio, se recomienda que la pomada de aceite de oliva ozonizada se use diariamente para tratar las úlceras profundas del pie diabético y aumentar la conciencia de las enfermeras sobre la técnica de apósito de aceite de oliva ozonizado.	No. Cuasiexperimental
Yasti, A.C.; Kabalak, A.A.; Koc, O. Efficacy of ozonized olive oil in the treatment of infected burn wounds [Abstract]. World Journal of Surgery 2011, 35, S431.	No	No.	No aplica	No Abstract
Gupta, A.; Brintnell, W. Fungicidal effects of ozone: Applications for complimentary therapy in treating onychomycosis and tinea pedis. Journal of the American Academy of Dermatology 2012, 66, AB119, doi:10.1016/j.jaad.2011.11.504.	No	No	No aplica	NO. Es un Abstract
Menendez, S., Falcon, L., Simon, D. R., & Landa, N. (2002). Efficacy of ozonized sunflower oil in the treatment of tinea pedis. Mycoses, 45(7-8), 329-332., S., Falcon, L., Simon, D. R., & Landa, N. (2002). Efficacy of ozonized sunflower oil in the treatment of tinea pedis. Mycoses, 45(7-8), 329-332.	Sí	Sí	Se obtuvo una cura clínica y micológica completa en 75 y 81% para Oleozon y ketoconazol, respectivamente, sin diferencias	No. Tiene mas de 10 años. Incluimos un estudio mas reciente en esta misma condición.

Referencia o descripción de la evidencia	¿Es evidencia científica? Sí /No	¿Da respuesta a criterio de nominación? Sí /No	Conclusión de estudio	Incluido
			significativas entre ambos grupos.	
Menendez, S.; Falcon, L.; Maqueira, Y. Therapeutic efficacy of topical OLEOZON((R)) in patients suffering from onychomycosis. Mycoses 2010, MYC1898 [pii] 10.1111/j.1439-0507.2010.01898.x, doi:MYC1898 [pii] 10.1111/j.1439-0507.2010.01898.x.	Si	SI	OLEOZON® tópico demostró efectividad en el tratamiento de la onicomicosis, superior al del ketoconazol. No se observaron efectos secundarios.	Si
Lu, J.; Guo, M.; Ligui, H.; Wu, K.; Xiang, Y.; Huang, J.; Gao, L. Efficacy of combination of ozonated water with oil for treatment of tinea pedis. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2018, 43, 147-151, doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.007	Si	Si	La combinación de agua ozonizada con aceite es efectiva en el tratamiento de tinea pedis y no muestra efectos secundarios.	Si
Huang, J.; Huang, J.; Xiang, Y.; Gao, L.; Pan, Y.; Lu, J. [Topical ozone therapy: An innovative solution to patients with herpes zoster]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Central South University. Medical Sciences 2018, 43, 168-172, doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.011.	Si	SI	No aplica	No. No es RCT
Jiang, F.; Deng, D.; Li, X.; Wang, W.; Xie, H.; Wu, Y.; Luan, C.; Yang, B. [Curative effect of ozone hydrotherapy for pemphigus]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Central South University. Medical Sciences 2018, 43, 152-156, doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.008.	Si	SI	No aplica	No. No es RCT
Tan, L.; Huang, J.; Lu, J.; Lu, J. [Clinical efficacy of ozonated oil in the treatment of psoriasis vulgaris]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2018, 43, 173-178, doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.012.	Si	SI	No aplica	No. No es RCT
Lu, J.; Li, M.; Huang, J.; Gao, L.; Pan, Y.; Fu, Z.; Dou, J.; Huang, J.; Xiang, Y. [Effect of ozone on Staphylococcus aureus colonization in patients with atopic dermatitis]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Central South University. Medical Sciences 2018, 43, 157-162, doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.009.	Si	SI	No aplica	No. No es RCT
Qin, G.; Huang, J.; Pan, Y.; Xiang, Y.; Ou, C.; Huang, J.; Gao, L.; Lu, J. [Topical ozone application: An innovative therapy for infantile atopic dermatitis]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2018, 43, 163-167, doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.010.	Si	SI	No aplica	No. No es RCT
Zeng J, Dou J, Gao L, et al. Topical ozone therapy restores microbiome diversity in atopic dermatitis. Int Immunopharmacol. 2020;80:106191. doi:10.1016/j.intimp.2020.106191	SI	SI	La ozonoterapia tópica es altamente efectiva para el tratamiento de la dermatitis atópica	SI
Alvarado Güémez, F.; Lima Hernández, L.B.; Núñez Lima, C.; Lima Rodríguez, S. Treatment of acne and acne scars with procaine and ozone. New horizons. Ozone Therapy Global Journal 2019, 9, 81-82.	Si	SI	No aplica	No. No es RCT

Referencia o descripción de la evidencia	¿Es evidencia científica? Sí /No	¿Da respuesta a criterio de nominación? Sí /No	Conclusión de estudio	Incluido
Davis, V.G. Clinical Improvement of Severe Chronic Acne Conglobata. Case Report. Rev Esp Ozonoterapia 2018, 8	Sí	Sí	No aplica	No. No es RCT
Gloor, M.; Lipphardt, B.A. [Studies on ozone therapy of acne vulgaris]. Z Hautkr 1976, 51, 97-101.	Sí	Sí	No aplica	No. No es RCT
Riva Sanseverino, E.; Castellacci, P.; Misciali, C.; Borrello, P.; Ventura, N. Effects of ozonized autohaemotherapy on human hair cycle. Panminerva Med 1995, 37, 129-132.	Sí	Sí	No aplica	No. No es RCT
Travagli V, Zanardi I, Valacchi G, Bocci V. Ozone and Ozonated Oils in Skin Diseases: A Review. Wertz PW, editor. Mediators Inflamm [Internet]. 2010;2010:610418. Available from: https://doi.org/10.1155/2010/610418	Sí	Sí	No aplica	No. No es revisión sistemática
Lin W, Yu Q, Qin Y, et al. To explore the clinical efficacy of Traditional Chinese Medicine bath in the treatment of psoriasis vulgaris with blood-heat syndrome and its effect on related cytokines based on different temperature and different concentration. Medicine (Baltimore). 2020;99(19):e20172. doi:10.1097/MD.00000000000020172	No	Sí	No aplica	No. Es un protocolo
Campanati A, De Blasio S, Giuliano A, et al. Topical ozonated oil versus hyaluronic gel for the treatment of partial- to full-thickness second-degree burns: A prospective, comparative, single-blind, non-randomised, controlled clinical trial. Burns. 2013;39(6):1178-1183. doi:10.1016/j.burns.2013.03.002	Sí	Sí	No aplica	No. No es RCT
Valacchi G, Pecorelli A, Belmonte G, Pambianchi E, Cervellati F, Lynch S, Krol Y, Oresajo C. J Invest Dermatol. 2017 Jun;137(6):1373-1375. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.034. Epub 2017 Feb 17.	Sí	No	No aplica	No. No es la intervención
Scheuer C. Dan Med J. 2017 Jun;64(6):B5358.	Sí	No	No aplica	No. No la intervención
Makarov IV, Shchukin YV, Lukashova AV. Adv Gerontol. 2017;30(4):558-562.	Sí	Sí	No aplica	No. No es RCT
Russo T, Curr M, Ferlazzo N, Caccamo D, Perrone P, Arena S, Antonelli E, Antonuccio P, Ientile R, Romeo C, Impellizzeri P. Adv Gerontol. 2017;30(4):558-562.	Sí	No	No aplica	No. Población niños

3. Recomendaciones

Recomendación 1

Se recomienda excluir por el criterio cosmético o suntuario, la ozonoterapia para el uso en tratamientos de blanqueamiento dental, lipodistrofias, estrías, procedimientos de belleza en general, disminución de líneas de expresión y alopecia de origen hereditario entre esas la alopecia androgénica, de la financiación con recursos públicos de la salud, por considerarse que tiene una finalidad cosmética y/o suntuaria.

Recomendación 2

Con base en los resultados previos numeral 2.4, se recomienda excluir de la financiación con recursos públicos asignados a la salud; por los criterios de eficacia, efectividad y seguridad, el uso de la ozonoterapia para el tratamiento de osteoartritis de rodilla, dolor lumbar, enfermedad discal, radiculopatía, condromalacia, tendinopatías (codo de tenista y rodilla del saltador), hombro doloroso, Tenosinovitis de De Quervain, síndrome del túnel del carpo, síndrome del túnel del tarso, úlceras diabéticas, úlceras venosas de miembros inferiores, periodontitis, disfunción temporomandibular, caries, condiciones dermatológicas y proctitis inducida por radioterapia en pacientes adultos. Esta recomendación se hace por la baja calidad de evidencia científica en eficacia, efectividad y seguridad, y la baja certeza en esta evidencia disponible.

3.1. Consideraciones a tener en cuenta para el análisis de la recomendación

Criterio A

El panel de expertos consideró que la ozonoterapia tiene un propósito cosmético y/o suntuario y que debería ser excluido de la financiación con recursos públicos en salud, en las siguientes condiciones: blanqueamiento dental, lipodistrofias, estrías, procedimientos de belleza en general, disminución de líneas de expresión y alopecia de origen hereditario entre esas la alopecia androgénica, para algunas de las condiciones se encontraron códigos CIE 10 y CUPS relacionados, sin embargo en el caso de procedimientos de belleza en general y disminución de líneas de expresión, no se encuentran de manera textual puesto que son condiciones meramente cosméticas.

Los expertos destacan desde su experticia y perspectiva la utilidad funcional de la ozonoterapia, con cambios significativos en el curso clínico de las condiciones tratadas, cuando se usa como terapia coadyuvante en condiciones como: el manejo de cáncer, mejorando la tolerancia a la quimioterapia y radioterapia por ende la adherencia al tratamiento, en enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes de difícil manejo; en la parte odontológica en patología periodontal, caries dental, procesos infecciosos, aftas y herpes, en el sistema musculo esquelético en dolor crónico por patologías osteo-articulares, hernias discales, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica; en enfermedades de origen infeccioso, en vaginitis recidivante y enfermedades vasculares como la enfermedad vascular periférica, entre otras.

No obstante, las perspectivas de cada uno de los asistentes al panel fueron disímiles al argumentar sobre si se consideraba que en alguna de las condiciones el uso de la

ozonoterapia no era indispensable, se evidenció que los profesionales que llevaban mayor tiempo de experiencia, hasta de 30 años, ejerciendo con el uso de esta tecnología argumentaban que a pesar de ser una terapia coadyuvante, era indispensable en todas y cada una de las patologías en la lista, y otro de los puntos en los que se encontró divergencia fue sobre el asunto cosmético y/o suntuario a pesar de que se llegó a un acuerdo sobre las patologías nombradas aquellos expertos que de manera similar usan la ozonoterapia desde hace varios años y de manera casi exclusiva no reconocieron inicialmente condiciones con este propósito. Esta consideración de la experticia en razón al uso de la tecnología de manera cotidiana por parte de los expertos y desde el análisis cualitativo de los datos, configura un interés que marca de manera significativa los argumentos que muchos de ellos emiten sobre la tecnología, quienes recalcan sus bondades y elementos positivos desde los resultados que perciben en su práctica clínica. Tan solo la delegada de la Asociación colombiana dermatología y cirugía dermatológica fue enfática en mencionar la falta de evidencia científica en el área de dermatología que demuestre la efectividad de la ozonoterapia.

Por lo antes mencionado se considera importante tener en cuenta, la evaluación de efectividad y seguridad del uso ozonoterapia

Criterio B y C

Se considera que estas recomendaciones se deben evaluar cuando haya nuevos estudios de mejor calidad que contribuyan a responder a las preguntas de eficacia, efectividad y seguridad.

Estas recomendaciones representan la posición del grupo desarrollador del estudio técnico, a las cuales se llegó tras la realización de una revisión sistemática rápida de la literatura. Las recomendaciones están orientadas a informar una decisión de financiamiento en el marco de la aplicación de la Resolución 330 de 2017, en ningún caso reemplaza las recomendaciones vigentes para la práctica clínica, ni el juicio médico sobre la atención de las condiciones presentadas. La formulación de las recomendaciones se basó en el análisis de la nominación como esta fue publicada por el Ministerio de Salud y Protección Social, y se delimitó al estudio de los criterios por los cuales fue nominada la tecnología.

4. Referencias

1. Costa T, Rodrigues-Manica S, Lopes C, Gomes J, Marona J, Falcão S, et al. Ozone therapy in knee osteoarthritis: A systematic review. *Acta Med Port.* 2018;31(10):576–80.
2. Oliviero A, Giordano L, Maffulli N. The temporal effect of intra-articular ozone injections on pain in knee osteoarthritis. *Br Med Bull.* 2019;132(1):33–44.
3. Sconza C, Respizzi S, Virelli L, Vandenbulcke F, Iacono F, Kon E, et al. Oxygen–Ozone Therapy for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* [Internet]. 2020;36(1):277–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2019.05.043>
4. 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* [Internet]. 2010;21(4):534–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2009.12.393>
5. de Andrade RR, de Oliveira-Neto OB, Barbosa LT, Santos IO, de Sousa-Rodrigues CF, Barbosa FT. Effectiveness of ozone therapy compared to other therapies for low back pain:

- a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Brazilian J Anesthesiol* [Internet]. 2019;69(5):493–501. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2019.06.007>
6. Costa T, Linhares D, Ribeiro da Silva M, Neves N. Ozone therapy for low back pain. A systematic review. *Acta Reumatol Port*. 2018;2018(3):172–81.
7. Babaei-Ghazani A, Karimi N, Forogh B, Madani SP, Ebadi S, Fadavi HR, et al. Comparison of ultrasound-guided local ozone (O₂-O₃) injection vs corticosteroid injection in the treatment of chronic plantar fasciitis: A randomized clinical trial. *Pain Med (United States)*. 2019;20(2):314–22.
8. Bahrani MH, Raeissadat SA, Barchinejad M, Elyaspour D, Rahimi-Dehgolan S. Local ozone (O₂ –o₃) versus corticosteroid injection efficacy in plantar fasciitis treatment: A double-blinded rct. *J Pain Res*. 2019;12:2251–9.
9. Liu J, Zhang P, Tian J, Li J, Tian J, Yang K. Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6).
10. Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, Aliyoldashi MH, Moghadam SJ, Khorvash F, et al. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2019;13(1):822–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.060>
11. Solovæstru LG, Stîncanu A, De Ascentii A, Capparé G, Mattana P, Vâta D. Randomized, Controlled Study of Innovative Spray Formulation Containing Ozonated Oil and α -Bisabolol in the Topical Treatment of Chronic Venous Leg Ulcers. *Adv Ski Wound Care*. 2015;28(9):406–9.
12. Zhou YT, Zhao XD, Jiang JW, Li XS, Wu ZH. Ozone Gas Bath Combined with Endovenous Laser Therapy for Lower Limb Venous Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *J Investig Surg*. 2016;29(5):254–9.
13. Moraschini V, Kischinhevsky ICC, Calasans-Maia MD, Shibli JA, Sartoretto SC, Figueredo CM, et al. Ineffectiveness of ozone therapy in nonsurgical periodontal treatment: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *Clin Oral Investig*. 2020;1877–88.
14. Tasdemir Z, Oskaybas MN, Alkan AB, Cakmak O. The effects of ozone therapy on periodontal therapy: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Oral Dis*. 2019;25(4):1195–202.
15. Shoukheba MYM, Ali SA. The effects of subgingival application of ozonated olive oil gel in patient with localized aggressive periodontitis. A clinical and bacteriological study. *Tanta Dent J* [Internet]. 2014;11(1):63–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tdj.2014.04.001>
16. Saraiva L, Adriana Campos Tortelli S, Santos Gomes Jorge M, Oliveira Siqueira M, Mara Wibelinger L, Cristina Miyagaki D. Tratamento de disfunção temporomandibular com ozonioterapia: revisão sistemática. *Rev da Fac Odontol - UPF*. 2019;24(2):316–21.
17. Celakil T, Muric A, Gökcen Roehlig B, Evlioglu G. Management of pain in TMD patients: Bio-oxidative ozone therapy versus occlusal splints. *Cranio - J Craniomandib Pract* [Internet]. 2019;37(2):85–93. Available from: <http://doi.org/10.1080/08869634.2017.1389506>
18. Celakil T, Muric A, Roehlig BG, Evlioglu G, Keskin H. Effect of High-Frequency Bio-Oxidative Ozone Therapy for Masticatory Muscle Pain: A Double-Blind Randomised Clinical Trial. *Int J Lab Hematol*. 2017;44(6):442–51.
19. Daif ET. Role of intra-articular ozone gas injection in the management of internal derangement of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2012;113(6):e10–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.08.006>
20. Wierichs RJ, Meyer-Lueckel H. Systematic review on noninvasive treatment of root caries lesions. *J Dent Res*. 2015;94(2):261–71.
21. van Gemert JW., van der Maarel-Wierink C., Klüter W., Hillebrands E, van der Putten G. Actieve zuurstof bij de behandeling van (wortel) cariës en de toepasbaarheid ervan bij kwetsbare ouderen. 2018;161–6.

22. Yazioğlu O, Ulukapi H. The investigation of non-invasive techniques for treating early approximal carious lesions: An in vivo study. *Int Dent J*. 2014;64(1):1–11.
23. Lu J, Guo M, Ligui H, Wu K, Xiang Y, Huang J, et al. Efficacy of combination of ozonated water with oil for treatment of tinea pedis. *J Cent South Univ (Medical Sci)*. 2018;43(2):147–51.
24. Zheng Z jian. Clinical observation on ashi point injection of ozone for tennis elbow. *J Acupunct Tuina Sci*. 2009;7(6):347–8.
25. Menéndez S, Falcón L, Maqueira Y. Therapeutic efficacy of topical OLEOZON® in patients suffering from onychomycosis. *Mycoses*. 2011;54(5):272–7.
26. Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, Feingold DL, Steele SR. The American society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the treatment of chronic radiation proctitis. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(10):1135–40.
27. Luongo M, Brigida AL, Mascolo L, Gaudino G. Possible therapeutic effects of ozone mixture on hypoxia in tumor development. *Anticancer Res*. 2017;37(2):425–36.
28. Anzolin AP, da Silveira-Kaross NL, Bertol CD. Ozonated oil in wound healing: what has already been proven? *Med Gas Res*. 2020;10(1):54–9.
29. Rowen RJ, Robins H. Ozone Therapy for Complex Regional Pain Syndrome: Review and Case Report. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(6).
30. Hidalgo-Tallón FJ, Torres LM. Ozonoterapia en medicina del dolor. Revisión. *Rev la Soc Española del Dolor*. 2013;20(6):291–300.
31. Rowen RJ. Remission of aggressive autoimmune disease (dermatomyositis) with removal of infective jaw pathology and ozone therapy: review and case report. *Autoimmun Highlights [Internet]*. 2018;9(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13317-018-0107-z>
32. Comité Científico Internacional de Ozonoterapia. ISCO3/MET/00/23 Insuflación rectal. Madrid; 2017. p. 1–10.
33. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3495 de 2019. Vol. 1, Minsalud. 2019.
34. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. RESOLUCIÓN No. 2015017111. 2015.
35. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. RESOLUCIÓN No. 2016042598. 2016.
36. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. RESOLUCIÓN No. 2017030130. 2017;
37. Smith N, Wilson A, Gandhi J, Vatsia S, Khan S. Ozone therapy: An overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res*. 2017;7(3):212–9.
38. Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res [Internet]*. 2017;12(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13018-017-0521-3>
39. Seyam O, Smith NL, Reid I, Gandhi J, Jiang W, Khan SA. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Med Gas Res*. 2018;8(3):103–10.
40. Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, Giorgi V, Batticciotto A, Di Franco M, et al. One year in review 2020: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(1):3–8.
41. Ameli J, Banki A, Khorvash F, Simonetti V, Jafari NJ, Izadi M. Mechanisms of pathophysiology of blood vessels in patients with multiple sclerosis treated with ozone therapy: A systematic review. *Acta Biomed*. 2019;90(3):213–7.
42. Zeng J, Lu J. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. *Int Immunopharmacol [Internet]*. 2018;56(138):235–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.040>
43. Rickard GD, Richardson RJ, Johnson TM, McColl DC, Hooper L. WITHDRAWN: Ozone therapy for the treatment of dental caries. *Cochrane database Syst Rev*. 2019;2(2):CD004153.
44. Silva EJNL, Prado MC, Soares DN, Hecksher F, Martins JNR, Fidalgo TKS. The effect of

- ozone therapy in root canal disinfection: a systematic review. *Int Endod J*. 2020;53(3):317–32.
45. Cho H, Lynham AJ, Hsu E. Postoperative interventions to reduce inflammatory complications after third molar surgery: review of the current evidence. *Aust Dent J*. 2017;62(4):412–9.
46. Suh Y, Patel S, Kaitlyn R, Gandhi J, Joshi G, Smith N, et al. Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Med Gas Res*. 2019;9(3):163–7.
47. Clavo B, Rodríguez-Esparragón F, Rodríguez-Abreu D, Martínez-Sánchez G, Llontop P, Aguiar-Bujanda D, et al. Modulation of oxidative stress by ozone therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced toxicity: Review and prospects. *Antioxidants*. 2019;8(12).
48. Ministerio de Salud y Protección Social. Método para fase 2 de análisis técnico científico. Abril de 2017.
49. IETS. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D. C.; 2020.
50. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual de Participación y Deliberación. 2014. 85 p.
51. Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Legorreta-Ramírez BG, Burad Fonz W, Magaña-Ricardez D, González-Castro TB, et al. Prolotherapy for knee osteoarthritis using hypertonic dextrose vs other interventional treatments: systematic review of clinical trials. *Adv Rheumatol (London, England)*. 2019;59(1):39.
52. Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Hernández-Díaz Y, González-Castro TB, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, et al. Short-Term Therapeutic Effects of Ozone in the Management of Pain in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *PM R*. 2019;11(8):879–87.
53. Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Bermudez-Ocaña DY, Legorreta-Ramírez BG, López-Narváez ML. Efficacy of Ozone Infiltrations in the Treatment of Knee Osteoarthritis Vs Other Interventional Treatments: A Systematic Review of Clinical Trials. *Rehabilitacion*. 2019;53(1):43–55.
54. Raeissadat SA, Tabibian E, Rayegani SM, Rahimi-Dehgolan S, Babaei-Ghazani A. An investigation into the efficacy of intra-articular ozone (O₂ –O₃) injection in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *J Pain Res*. 2018;11:2537–50.
55. Noori-Zadeh A, Bakhtiyari S, Khooz R, Haghani K, Darabi S. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med [Internet]*. 2019;42(October 2018):240–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.11.023>
56. Li Q, Qi X, Zhang Z. Intra-articular oxygen-ozone versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg [Internet]*. 2018;58:3–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.08.007>
57. Anzolin AP, Bertol CD. Ozone therapy as an integrating therapeutic in osteoarthritis treatment: a systematic review. *Brazilian J Pain*. 2018;1(2):171–5.
58. Fitzpatrick E, Holland OJ, Vanderlelie JJ. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J*. 2018;15(4):633–44.
59. Riera R, Braga VL, Rocha LP dos S, Bernardo DD, de Andrade LAF, Hsu JC, et al. What do cochrane systematic reviews say about new practices on integrative medicine? *Sao Paulo Med J*. 2018;136(3):251–61.
60. Esteves E da S, Ferreira RJO, Cunha M. Topical ozone therapy effectiveness in the treatment of venous leg ulcers Systematic review. *Rev Rol Enferm*. 2018;41(11–12, S):57–64.
61. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–50.

62. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220–33.
63. Babaei-Ghazani A, Najarzadeh S, Mansoori K, Forogh B, Madani SP, Ebadi S, et al. The effects of ultrasound-guided corticosteroid injection compared to oxygen–ozone (O₂–O₃) injection in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol.* 2018;37(9):2517–27.
64. Lopes De Jesus CC, Dos Santos FC, De Jesus LMOB, Monteiro I, Sant'Ana MSSC, Trevisani VFM. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *PLoS One.* 2017;12(7):1–16.
65. Raeissadat SA, Rayegani SM, Forogh B, Abadi PH, Moridnia M, Rahimi-Dehgolan S. Intra-articular ozone or hyaluronic acid injection: Which one is superior in patients with knee osteoarthritis? A 6-month randomized clinical trial. *J Pain Res.* 2018;11:111–7.
66. Fernandez Cuadros ME, Albaladejo Florin MJ, Lopez RA, Perez Moro OS. Efficiency of Platelet-rich Plasma (PRP) Compared to Ozone Infiltrations on Patellofemoral Pain Syndrome and Chondromalacia: A Non- Randomized Parallel Controlled Trial. *Divers Equal Heal Care.* 2017;14(4):203–11.
67. Manzi R, Raimondi D. The Role of Oxygen-Ozone Therapy in Patellofemoral Chondromalacia. *Riv Ital Ossigeno-Ozonot.* 2002;1(1):31–5.
68. Rechkunova OA, Safronov AA. The study of quality of life as a factor in the evaluation of the efficacy of ozone therapy in the rehabilitative treatment at a late stage of rehabilitation of patients with gonarthrosis who have undergone total joint replacement. *Rev Esp Ozonoterapia.* 2016;7:60.
69. Kujawa J, Szmagaj J, Gworys K, Dudek K, Chrzanowska M, Woźny A, et al. The Influence of the Water Baths with or Without ozone Associated with Kinesitherapy on Lower Limbs Muscles Perfusion in Patients with Gonarthrosis. *Med Sport.* 2008;12(4):136–41.
70. Rahimzadeh P, Imani F, Ghahremani M, Faiz SHR. Comparison of percutaneous intradiscal ozone injection with laser disc decompression in discogenic low back pain. *J Pain Res.* 2018;11:1405–10.
71. Perri M, Grattacaso G, di Tunno V, Marsecano C, Gennarelli A, Michelini G, et al. T₂ shine-through phenomena in diffusion-weighted MR imaging of lumbar discs after oxygen–ozone discolysis: a randomized, double-blind trial with steroid and O₂–O₃ discolysis versus steroid only. *Radiol Medica.* 2015;120(10):941–50.
72. Perri M, Marsecano C, Varrassi M, Giordano AV, Splendiani A, di Cesare E, et al. Indications and efficacy of O₂–O₃ intradiscal versus steroid intraforaminal injection in different types of disco vertebral pathologies: A prospective randomized double-blind trial with 517 patients. *Radiol Medica.* 2016;121(6):463–71.
73. Gallucci M, Limbucci N, Zugaro L, Barile A, Stavroulis E, Ricci A, et al. Sciatica: Treatment with intradiscal and intraforaminal injections of steroid and oxygen-ozone versus steroid only. *Radiology.* 2007;242(3):907–13.
74. Zhou W, Hua L, Li M. Clinical efficacy of transforaminal percutaneous endoscopic lumbar discectomy combined with ozone therapy for the treatment of lumbar disc herniation: Comparison with fenestration discectomy. a prospective study. *Investig Clin.* 2019;60(3):204–12.
75. De Oliveira 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. *Int J Ozone Ther.* 2012;11(1):15–30.
76. Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, Apuzzo D, Marotta S, Razzano M, et al. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: A multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009;34(13):1337–44.

77. Staal JB, De Bie R, De Vet HCW, Hildebrandt J, Nelemans P. Injection therapy for subacute and chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3).
78. Copay AG, Glassman SD, Subach BR, Berven S, Schuler TC, Carreon LY. Minimum clinically important difference in lumbar spine surgery patients: a choice of methods using the Oswestry Disability Index, Medical Outcomes Study questionnaire Short Form 36, and Pain Scales. *Spine J [Internet].* 2008;8(6):968–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2007.11.006>
79. Johnsen LG, Hellum C, Nygaard ØP, Storheim K, Brox JI, Rossvoll I, et al. Comparison of the SF6D, the EQ5D, and the Oswestry disability index in patients with chronic low back pain and degenerative disc disease. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14.
80. Monticone M, Baiardi P, Vanti C, Ferrari S, Pillastrini P, Mugnai R, et al. Responsiveness of the Oswestry Disability Index and the Roland Morris Disability Questionnaire in Italian subjects with sub-acute and chronic low back pain. *Eur Spine J.* 2012;21(1):122–9.
81. Hägg O, Fritzell P, Nordwall A. The clinical importance of changes in outcome scores after treatment for chronic low back pain. *Eur Spine J.* 2003;12(1):12–20.
82. Hidalgo-Tallón J, Menéndez-Cepero S, Vilchez JS, Rodríguez-López CM, Calandre EP. Ozone therapy as add-on treatment in fibromyalgia management by rectal insufflation: An open-label pilot study. *J Altern Complement Med.* 2013;19(3):238–42.
83. Babaei-Ghazani A, Fadavi HR, Eftekharsadat B, Ebadi S, Ahadi T, Ghazaei F, et al. A Randomized Control Trial of Comparing Ultrasound-Guided Ozone (O2-O3) vs Corticosteroid Injection in Patients With Shoulder Impingement. *Am J Phys Med Rehabil.* 2019;98(11):1018–25.
84. Bahrami MH, Raeissadat SA, Nezamabadi M, Hojjati F, Rahimi-Dehgolan S. Interesting effectiveness of ozone injection for carpal tunnel syndrome treatment: A randomized controlled trial. *Orthop Res Rev.* 2019;11:61–7.
85. Zambello A, Fumagalli L, Fara B, Bianchi MM. Oxygen-ozone treatment of carpal tunnel syndrome. Retrospective study and literature review of conservative and surgical techniques. *Int J Ozone Ther.* 2008;7(1):45–8.
86. López-Laserna R. Results of Conservative Treatment of Tarsal Tunnel Syndrome: Medical Ozone Infiltration and Surgery. Madrid: Complutense University of Madrid, Spain; 2012. 62 p.
87. Qing H, Feng D. Clinical observation of O2-O3 treating common kinetic system soft tissue injury pain (141 cases). *Riv Ital di Ossigeno-Ozonoterapia.* 2005;4(2):155–8.
88. Gjonovich A, Girotto L, Sattin GF, Girotto T, Preciso G, Anestesia S, et al. L' Ossigeno-Ozonoterapia nella spalla dolorosa Esperienza clinica Oxygen-Ozone Therapy in Shoulder Pain. 2002;37–40.
89. Brina L, Villani P. Treatment of rotator cuff lesions with echo-guided infiltration of an oxygen-ozone mixture. *Riv Ital di Ossigeno-Ozonoterapia.* 2004;3:139–47.
90. Scarchilli A. Indications and Limits of Intra-articular Oxygen-Ozone Therapy for Rotator Cuff Tendinopathy. *Int J Ozone Ther.* 2008;7:49–52.
91. Roditi Herrera L. Subcutaneous ozone infiltration in musculoskeletal system and spine. New perspective. *Ozone Ther Glob J.* 2019;9:100-101.
92. Gjonovich A, Girotto T, Montemarà E. “Jumper’s knee”: trattamento con ossigeno-ozono nelle forme ribelli Esperienza clinica “Jumper’s Knee”: Oxygen-Ozone Therapy. 2002;183–7.
93. Gheza G, Ipprio L, Bissolotti L. in paziente diabetica con tenosinovite di De Quervain associata a rizartriosi Oxygen-Ozone Therapy in a Diabetic Patient with De Quervain’s Tenosynovitis Associated with Joint Arthrosis. 2002;189–92.
94. Moretti M. Effectiveness of oxygen-ozone and hyaluronic acid injections in De Quervain’s syndrome. *Int J Ozone Ther.* 2012;11(1):31–3.
95. Kim WB, Worley B, Holmes J, Phillips EJ, Beecker J. Minimal clinically important differences for measures of treatment efficacy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal

- necrosis. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2018;79(6):1150–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.002>
96. Norman G, Westby MJ, Rithalia AD, Stubbs N, Soares MO, Dumville JC. Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018(6).
 97. Dogan M, Dogan DÖ, Düger C, Kol İÖ, Akpınar A, Mutaf B, et al. Effects of high-frequency bio-oxidative ozone therapy in temporomandibular disorder-related pain. Med Princ Pract. 2014;23(6):507–510.
 98. Donado Gómez JH, Jiménez Cotes EA, Cardona LM. Minimal clinically important difference in some measurement scales used in musculoskeletal diseases. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2014;21(3):125–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0121-8123\(14\)70160-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0121-8123(14)70160-4)
 99. Holmes J. Clinical reversal of root caries using ozone, double-blind, randomised, controlled 18-month trial. Gerodontology. 2003;20(2):106–14.
 100. NICE. HealOzone for the treatment of tooth decay (occlusal pit and fissure caries and root caries). NICE; 2005.
 101. Zeng J, Dou J, Gao L, Xiang Y, Huang J, Ding S, et al. Topical ozone therapy restores microbiome diversity in atopic dermatitis. Int Immunopharmacol. 2020;80(January):106191.
 102. Clavo B, Ceballos D, Gutierrez D, Rovira G, Suarez G, Lopez L, et al. Long-term control of refractory hemorrhagic radiation proctitis with ozone therapy. J Pain Symptom Manage [Internet]. 2013;46(1):106–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.06.017>
 103. Clavo B, Santana-Rodriguez N, Llontop P, Gutierrez D, Ceballos D, Méndez C, et al. Ozone therapy in the management of persistent radiation-induced rectal bleeding in prostate cancer patients. Evidence-based Complement Altern Med. 2015;2015.
 104. Food and Drug Administration (FDA). CFR - Code of Federal Regulations Title 21. Vol. 8, Www.Fda.Gov. 2016.
 105. Hunger T, Schnell-Inderst P, Sahakyan N, Siebert U. Using expert opinion in health technology assessment: a guideline review. Int J Technol Assess Health Care. 2016;32(3):131–9.
 106. Mesa LE. Guía para el involucramiento de actores en las evaluaciones de tecnología en salud. Bogotá, Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2020. p. 26.

5. Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios

Núm.	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado	Modalidad	Indicación	Titular
20001750	Equipo de ozonoterapia-ENERGYLINE & OZONIZAR	INVIMA 2008DM-0002926	Vigente	Fabricar y vender	Tratamientos de oxigenación celular, celulitis, acción analgésica y antiinflamatoria, antioxidante y estética.	ENERGYLINE S.A.S.
20092478	O3 CLINIC - dosificador de ozono - BEAUTY CARE INTERNACIONAL	INVIMA 2011DM-0008342	Cancelado	Fabricar y vender	Cancelado	BEAUTY CARE INTERNACIONAL S.A.S.
20094449	Vapor facial, accesorios y repuestos - vapor ozono - SILVER FOX Y BALANCE	INVIMA 2015DM-0013229	Vigente	Importar y vender	Permite retirar células necróticas para posteriormente aplicar un tratamiento sobre la piel, ayuda a dilatar los poros de la piel para una limpieza profunda, suavizando y eliminando residuos de maquillaje, grasa y suciedad en la piel, ayuda a eliminar diferentes toxinas en la piel, suaviza las líneas de expresión, activa la circulación sanguínea, humedece la piel, mejora el metabolismo y renueva la piel permitiendo dar luminosidad al rostro y al cuello, generando acción oxigenante y de vasodilatación. Está indicado para ser usado en tratamientos de belleza en personas de diferentes edades.	NEW AGE COLOMBIA SAS

Núm.	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado	Modalidad	Indicación	Titular
20100898	Generador de ozono - generador de ozono medico fijo/portátil - SEDECAL	INVIMA 2015DM-0013846	Vigente	Importar y vender	Aplicaciones con ozono en la rama médica y estética.	DATAMEDIC COLOMBIA S.A.S.
20109587	Generador de ozono	INVIMA 2016DM-0014714	Vigente	Fabricar y vender	Coadyuvante en el uso tópico del mejoramiento de la celulitis	MEDICINA ESTETICA INTEGRAL DE COLOMBIA LTDA - MEICOL LTDA-
20147203	Familia de equipamientos de terapia de ozonoterapia e fotobiomodulacion - familia de equipos de ozonoterapia y fotobiomodulacion	INVIMA 2018DM-0018234	Vigente	Importar y vender	No reporta	PAGANIN E CIA LTDA
20150973	Equipo de ozonoterapia (ozono medico)	INVIMA 2018DM-0018616	Vigente	Fabricar y vender	Para tratar diferentes patologías en el campo estético, odontológico y médico.	OZONO BIO3 COLOMBIA S.A.S
20171195	Equipo generador de ozono O3 MEDICINAL	INVIMA 2019DM-0020617	Vigente	Fabricar y vender	No reporta	RAFAEL FRANCO MUÑOZ/ CASA FRANCO)
20076081	Aceite de ozono	NSOC59142-14CO	Vigente	Importar y vender	No reporta	HOSPIHOGAR Y SUMINISTROS MEDICOS ESPECIALIZADOS S.A.S. - SUMEL S.A.S
20076082	Crema de ozono	NSOC59143-14CO	Vigente	Importar y vender	No reporta	HOSPIHOGAR Y SUMINISTROS MEDICOS ESPECIALIZADOS S.A.S. - SUMEL S.A.S
20076083	Jabón de ozono	NSOC59153-14CO	Vigente	Importar y vender	No reporta	HOSPIHOGAR Y SUMINISTROS MEDICOS ESPECIALIZADOS S.A.S. - SUMEL S.A.S
20131669	Champú uso frecuente ozono OZOAQUA	NSOC80462-17CO	Vigente	Importar y vender	No reporta	HOSPIHOGAR Y SUMINISTROS MEDICOS ESPECIALIZADOS S.A.S. - SUMEL S.A.S
20169680	Aceite ozonizado	NSOC95792-19CO	Vigente	Fabricar y vender	No reporta	SALUD HOLÍSTICA EN MEDICINA ESTÉTICA NATURAL S.A.S.
20156757	Ozone intima hygiene	NSOC90185-18CO	Vigente	Importar y vender	No reporta	KEYBIOLOGICAL S.L.
20156398	Ozone shower gel	NSOC90047-18CO	Vigente	Importar y vender	No reporta	KEYBIOLOGICAL S.L.
20156383	Ozone shampoo	NSOC90039-18CO	Vigente	Importar y vender	No reporta	KEYBIOLOGICAL S.L.
20156382	Ozone oil	NSOC90038-18CO	Vigente	Importar y vender	No reporta	KEYBIOLOGICAL S.L.

Núm.	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado	Modalidad	Indicación	Titular
20156380	Ozone dental fresh	NSOC90037-18CO	Vigente	Importar y vender	No reporta	KEYBIOLOGICAL S.L.
20156378	Ozone body cream	NSOC90035-18CO	Vigente	Importar y vender	No reporta	KEYBIOLOGICAL S.L.
20156379	Ozone cream	NSOC90036-18CO	Vigente	Importar y vender	No reporta	KEYBIOLOGICAL S.L.
20081323	Aceite de girasol ozonizado	NSOC61083-14CO	Vigente	Fabricar y vender	No reporta	LABORATORIO FITO MEDIC'S
20095902	Aceite de girasol ozonizado	NSOC66732-15CO	Vigente	Fabricar y vender	No reporta	CENTRO DE TERAPIAS VIVA MEJOR ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DE PROPIEDAD DE VIRGINIA YOLMARIN HERNANDEZ GARCIA
20056530	Ozoderm gel antibacterial y reparador gel antibacterial a base de aceite de oliva ozonizado con accion reparadora para el cuidado de la piel	NSOC51336-12CO	Vigente	Importar y vender	No reporta	OZOCO S.A.S.
47452	Ozonium crema hidratante	INVIMA C-033436	Vencido	Sin clasificar	No reporta	LABORATORIOS DIET ESTHETIC S.A.
47453	Ozonium leche tónico	INVIMA C-002851	Vencido	Sin clasificar	No reporta	LABORATORIOS DIET ESTHETIC S.A.
213774	Prozone crema	NSC1998CO40430	Vencido	Fabricar y vender	No reporta	LABORATORIOS CALIFORNIA S.A.

Anexo 2. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas

Base de datos	Pubmed
Fecha de búsqueda	20 mayo
Rango de fecha de búsqueda	5 años
Otros límites	Meta-Analysis, Systematic Reviews, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Review
Estrategia de búsqueda	"ozone/therapeutic use"[MeSH Terms] OR (((("ozone"[MeSH Terms] OR "ozone"[Title/Abstract]) OR "O3"[Title/Abstract]) OR "Oxygen-ozone"[Title/Abstract]) OR "O2O3"[Title/Abstract]) AND ("therap*" [Title/Abstract] OR "treat*" [Title/Abstract]))

Base de datos	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	20 mayo
Rango de fecha de búsqueda	Sin limite
Otros límites	Propios de Cochrane
Estrategia de búsqueda	"ozone" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)

Base de datos	EMBASE – ScienceDirect
Fecha de búsqueda	20 mayo
Rango de fecha de búsqueda	Sin limite
Otros límites	AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
Estrategia de búsqueda	('ozone therapy':ti,ab,kw OR 'ozone therapy'/exp)

Base de datos	BIREME-LILACS
Fecha de búsqueda	20 mayo
Rango de fecha de búsqueda	Sin limite
Otros límites	(db:("CUMED" OR "LILACS" OR "IBECs" OR "LIS" OR "BBO" OR "BINACIS" OR "BRISA"))
Estrategia de búsqueda	tw:((tw:(ozonoterapia)))

Base de datos	ESPITEMONIKOS
Fecha de búsqueda	20 mayo
Rango de fecha de búsqueda	
Otros límites	Propios de Epistemonikos
Estrategia de búsqueda	(title:(ozone) OR abstract:(ozone))

Base de datos	CRD U York y Prospero
Fecha de búsqueda	20 mayo
Rango de fecha de búsqueda	
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	ozone OR (ozone AND therapy)

Colecciones de Medicinas Alternativas

Base de datos	IPRH – Research database
Fecha de búsqueda	22 mayo
Rango de fecha de búsqueda	Sin limites
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	ozone https://researchinhomeopathy.org/?s=ozone
Resultados	Sin resultados

Base de datos	Archive on Homoeopathy by CCRH
Fecha de búsqueda	22 mayo
Rango de fecha de búsqueda	Sin limites
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	ozone http://aohindia.in/jspui/simple-search?location=%2F&query=ozone&rpp=10&sort_by=score&order=desc
Resultados	Sin resultados

Base de datos	Provings
Fecha de búsqueda	22 mayo
Rango de fecha de búsqueda	Sin limites
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	ozone https://www.provings.com/php/pages/frontController.php?page=mainPage&action=search
Resultados	Sin resultados

Base de datos	HRI Homoeopathic Research database y CORE-Hom
Fecha de búsqueda	22 mayo
Rango de fecha de búsqueda	Sin limites
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	ozone https://www.hri-research.org/resources/research-databases/core-hom/?chtype=search&year_from=1941&year_to=2020&control=0&peer_review=-1&show=10&search=ozone
Resultados	Sin resultados

Base de datos	NCH- Research Library
Fecha de búsqueda	22 mayo
Rango de fecha de búsqueda	Sin limites
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	ozone https://www.homeopathycenter.org/search/node/ozone
Resultados	3 resultados (ya identificados)

Base de datos	Homeo Book
Fecha de búsqueda	22 mayo
Rango de fecha de búsqueda	Sin limites
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	ozone https://www.homeobook.com/page/3/?s=ozone
Resultados	24 resultados (solo noticias)

Base de datos	Research Database in Homeopathy
Fecha de búsqueda	22 mayo
Rango de fecha de búsqueda	Sin limites
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	Ozone https://drnancymalik.wordpress.com/?s=ozone
Resultados	1 resultado (no pertinente)

Base de datos	Ayush Research Portal
Fecha de búsqueda	23 mayo
Rango de fecha de búsqueda	Sin limites
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	Ozone http://ayushportal.nic.in/default.aspx
Resultados	Sin resultados

Base de datos	Database of Positive Homeopathy Research Studies
Fecha de búsqueda	23 mayo
Rango de fecha de búsqueda	Sin limites
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	Ozone https://hpathy.com/?s=ozone
Resultados	2 resultados (noticias)

Base de datos	Homeopatic Database
Fecha de búsqueda	23 mayo
Rango de fecha de búsqueda	Sin limites
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	Ozone http://databaseomeopatia.alfatechint.com/
Resultados	Sin resultados

[illegible]

	C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2 C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2 C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2 C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2 C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2C1%2
Resultados	Sin resultados

Base de datos	Traditional Chinese Medicines Integrated Database (TCMID)
Fecha de búsqueda	23 mayo
Rango de fecha de búsqueda	Sin limites
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	Ozone http://119.3.41.228:8000/tcmid/ingredientsearch/?name=ozone
Resultados	Sin resultados

Base de datos	Central Council for Research in Homeopathy. Government of India
Fecha de búsqueda	23 mayo
Rango de fecha de búsqueda	Sin limites
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	Ozone http://aohindia.in/jspui/simple-search?query=ozone
Resultados	Sin resultados

Base de datos	National University of Natural Medicine. Library
Fecha de búsqueda	23 mayo
Rango de fecha de búsqueda	Sin limites
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	Ozone https://pahl-primo.hosted.exlibrisgroup.com/primo-explore/search?query=any,contains,ozone&tab=default_tab&search_scope=ncnm_alma&vid=NCNM&facet=topic,include,Ozone&facet=to pic,include,Ozone%E2%80%93therapeutic%20use&offset=0
Resultados	16 resultados (monografías)

Base de datos	The Datadiwan
Fecha de búsqueda	23 mayo
Rango de fecha de búsqueda	Sin limites
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	ozone https://www.datadiwan.de/suche/index_e.htm
Resultados	Sin resultados

Base de datos	Norway's National Research Center in Complementary and Alternative Medicine (NAFKAM)
Fecha de búsqueda	23 mayo
Rango de fecha de búsqueda	Sin limites
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	Ozone https://nafkam.no/en/search?k=ozone
Resultados	Sin resultados

Lista de Agencias de Evaluación de Salud

International Network of Agencies for Health Technology Assessment

[INAHTA Members](#)

Guías

Se realizó consulta en los siguientes portales de guías:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
- American College of Physicians (ACP) <https://www.acponline.org/>
- National Guideline Clearinghouse (NGC) <http://www.guideline.gov/index.aspx>
- Guidelines International Network (GIN) <http://www.g-i-n.net/gin>
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) <http://www.health.govt.nz/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/index.html>
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS <http://www.iets.org.co/>

Páginas consultadas para los países en cuanto aprobación para uso de ozonoterapia

World Federation of Ozone Therapy

<https://www.wfoot.org/scientific-library/>

<https://www.wfoot.org/wp-content/uploads/2016/01/WFOT-OZONE-2015-ESP.pdf>

Argentina

Asociación Argentina del Ozono - ADELO

https://www.ozonodelo.com.ar/nota.php?id_nota=158

Brasil

Legisweb Brasil

<https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=313364>

Associação Brasileira de Ozonioterapia

<https://www.aboz.org.br/noticias/conselho-federal-de-odontologia-reconhece-ozonioterapia-como-procedimento-odontologico/39/>

<https://www.aboz.org.br/biblioteca/>

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

<http://conitec.gov.br/deciso-es-sobre-incorporacao-ordem-alfabetica#O;>

<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#O>

<http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>

Biblioteca Virtual en Salud del Ministerio de Salud

https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt0702_22_03_2018.html

China

Zibo Qianyan Medical Instrument. Dr. Xiaofeng He

<http://zamt.com.cn/zhuan/showimg.php?lang=en&id=114>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26033494/>

Cuba. Ministerio de Salud Pública

<https://salud.msp.gob.cu/?s=ozonoterapia>

<https://www.gacetaoficial.gob.cu/es/gaceta-oficial-no-17-extraordinaria-de-2015>

<http://legislacion.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=210>

España. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

<https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do>

Italia. Ministerio de Salud

http://www.salute.gov.it/portale/temi/investimenti/accordi/C_17_pagineAree_357_listaFile_itemName_50_file.pdf

Grecia. Ministerio de Salud.

<https://www.moh.gov.gr/articles/kentriko-symbolio-ygeias-ndash-kesy/apofaseis>

<https://www.moh.gov.gr/search?q=%CE%BF%CE%B6%CE%BF%CE%BD%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B1>

México

Sistema de Información Estado Nuevo León

http://sistec.nl.gob.mx/Transparencia_2015/Archivos/AC_0001_0007_00166084_000001.pdf

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

<https://www.gob.mx/salud/cenetec>

<https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/23071/A771.pdf>

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/380452/Libro_InterculturalidadSalud.pdf

Portugal. Diário Oficial

<https://dre.pt/application/conteudo/260901>

<https://dre.pt/application/conteudo/570684>

<https://dre.pt/application/conteudo/107669157>

Turquía. Sistema de información Legislativa y Diario Oficial

<https://www.mevzuat.gov.tr/>

<https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027-3.htm>

<https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027-3-1.pdf>

Anexo 3. Proceso de participación

Introducción

La Ley Estatutaria de Salud 1751 de 2015, en su artículo 15°, establece que los recursos públicos asignados a la salud no podrán destinarse a financiar servicios y tecnologías que cumplan con alguno de estos criterios: a) Que tengan como finalidad principal un propósito cosmético o suntuario no relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas; b) Que no exista evidencia científica sobre su seguridad y eficacia clínica; c) Que no exista evidencia científica sobre su efectividad clínica; d) Que su uso no haya sido autorizado por la autoridad competente; e) Que se encuentren en fase de experimentación; f) Que tengan que ser prestados en el exterior

En el marco de este mandato, el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), a través de la Resolución 0330 de 2017, define el procedimiento técnico-científico, de carácter público, colectivo, participativo y transparente, más conocido como Mecanismo de Exclusión. Este mecanismo cuenta con un conjunto de fases, entre las que se encuentra la fase de análisis técnico-científico, la cual *“tiene como objetivo analizar y emitir el concepto y recomendación técnico-científica sobre la conveniencia o pertinencia de declarar una o un conjunto comparable de tecnologías en salud como una exclusión o exclusiones, atendiendo los criterios establecidos en el artículo 15 de la Ley 1751 de 2015”* (artículo 16°, Resolución 0330 de 2017).

En este escenario, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), procurando garantizar el derecho a participar en las decisiones del Sistema de Salud, y particularmente en las decisiones de inclusión o exclusión de servicios y tecnologías (artículo 12° Ley 1751 de 2015), y en cumplimiento de lo establecido en la Resolución 0330, convoca a expertos independientes y delegados de las Asociaciones de profesionales de la Salud y Sociedades Científicas, para ser parte del proceso del análisis técnico-científico.

En efecto, el involucramiento de expertos configura una participación altamente relevante en la Evaluación de Tecnologías en Salud (ETES) en la medida en que representan grupo de actores clave para la obtención de datos relevantes en la definición de aspectos centrales del proceso y que no son necesariamente identificables en la literatura. En este sentido es una participación claramente intencionada y definida alrededor de un tema o dato muy particular de la evaluación, por ejemplo: preguntas sobre patrones de práctica clínica, preferencias, procesos de adquisición o datos económicos; en términos generales, se espera que los expertos aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia o juicios de valor (105).

En este punto, es importante mencionar que los expertos son considerados como personas eruditas en un tema o método que cuentan con la formación y trayectoria suficiente y adecuadamente soportada para ser reconocidos como conocedores en profundidad y quien no hace parte del grupo desarrollador (106).

Para el caso de la nominación de las tecnologías por criterio A “cosmético o suntuario”, el abordaje metodológico para el involucramiento se realiza a partir de un panel de expertos. En este panel, se analizan las tecnologías e indicaciones nominadas, mediante una serie de preguntas orientadoras cuyas respuestas conllevan a la generación de un concepto y recomendación acerca de la financiación de la tecnología con recursos públicos asignados a salud.

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente informe describe de manera sintética el proceso de gestión del espacio participativo incluyendo la convocatoria realizada de los actores clave identificados, así como el rol y el involucramiento de estos en la sesión realizada.

Objetivo

Facilitar el desarrollo del panel de expertos, como un mecanismo de participación en el proceso de elaboración del concepto y recomendación acerca de la financiación con recursos públicos asignados a la salud, de la(s) tecnología(s):

- 1220-Ozonoterapia

Metodología

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con la identificación de los actores clave conforme el objetivo del espacio y la temática. Para el caso particular, este proceso de identificación se desarrolla en tres momentos: en un primer momento, se identifican las sociedades a incluir en el proceso; en un segundo momento, se hace la verificación de los delegados de dichas sociedades, buscando asegurar la representatividad y la adecuada participación; y en un tercer momento, se adoptan acciones correctivas, en caso de que la participación de los delegados, ni la representatividad de los actores esté asegurada.

A continuación, se describen las actividades adelantadas.

Identificación de actores

La convocatoria de participación se inició a partir de la definición las sociedades científicas requeridas para el proceso:

- Sociedad Colombiana de Medicina Familiar
- Asociación Colombiana de Dermatología
- Asociación Colombiana de Reumatología
- Asociación Colombiana de Ozonoterapia
- Asociación Colombiana de Profesionales Médicos en Ozonoterapia
- Sociedad Colombiana de Medicina Integrativa, Homeopatía y Homotoxicología
- Federación Odontológica Colombiana

Con esta identificación de sociedades y agremiaciones, se procedió con la convocatoria para obtener los nombres y los datos de contacto de los delegados de esta sociedad científica. Luego de tener la respuesta de los delegados, se procedió con el contacto individual para asegurar la participación activa en el proceso. Durante esta gestión, la Asociación Colombiana de Reumatología y la Federación Odontológica Colombiana no confirmaron su participación. Por esta razón, se procedió con la identificación de expertos de la Fundación Universitaria Luis G. Paéz, así como profesionales individuales con experiencia y conocimiento sobre la tecnología. Todo con el propósito de garantizar una adecuada representatividad.

Así mismo, se obtuvo la delegación de los veedores y observadores del proceso provenientes del Ministerio de Salud y Protección Social y la Defensoría del Pueblo.

La lista final de los actores participantes se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 1. Participantes activos

No.	Sociedad / Asociación	Delegado	Perfil
1	Sociedad Colombiana de Medicina Familiar	Catalina Ascanio Noreña	Presidenta de la Sociedad Médica familiar Magíster en Protección Social
2	Asociación Colombiana de Dermatología	María Fernanda Ordóñez Rubiano	Médica dermatóloga
3	Asociación Colombiana de Ozonoterapia	Carlos Eduardo Rojas Martínez	Médico y Cirujano General Especialista en Medicina Bioenergética y Terapias Alternativas
		Francisco Moscote	Médico anesthesiólogo
		Carlos Alejandro López Alban	Médico deportólogo Magíster en Salud Pública y Especialista en medicina alternativa con énfasis en osteopatía y quiropráctica
4	Asociación Colombiana de Profesionales Médicos en Ozonoterapia	Myriam Sthefany Niño Ruiz	Presidenta de la Asociación Médica especialista en tratamiento del dolor y en adicciones
5	Sociedad Colombiana de Medicina Integrativa, Homeopatía y Homotoxicología	Carlos Lázaro Pérez García	Médico familiar Especialista en terapia neural y terapias alternativas
6	Fundación Universitaria Luis G. Paéz	Jaime Gallego Jiménez	Médico Especialista en Medicina alternativa, terapia neural, fitoterapia y ozonoterapia
7	Profesional experto	José Fernando García Jaramillo	Odontólogo Neurofocal Especialista en Medicina Biológica con énfasis en Homotoxicología, en Fitoterapia
		Rosa Liliana Calderón	Médica Especialista en Medicina Alternativa y Terapéuticas Complementarias, en Medicina antihomotóxica y homeopatía, y en abordaje integral del dolor
		Arturo O'Byrne Navia	Médico Especialista en Medicina Deportiva, Nutrición Clínica, Fitoterapia Clínica, Terapia Neural y Ozonoterapia
		Napoleón González Gil	Médico Especialista en Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal y Especialista en Medicina y Salud Integrativa
8	Defensoría del Pueblo	Mery Bolívar Vargas	Veedora del proceso
		María Clemencia Pinzón	Veedora del proceso
9	Ministerio de Salud y Protección Social	Claudio Quito Viasus	Observador del proceso

Fuente: IETS, 2020

El equipo IETS que acompañó el panel, se lista a continuación:

Tabla 2. Equipo técnico IETS

No.	Nombre	Perfil
1	Kelly Estrada Orozco	Médica Epidemióloga Magister en Neurociencias Doctoranda en Salud Pública Coordinadora de la Unidad de Síntesis de la Evidencia
2	Ani Cortés Muñoz	Bacterióloga Epidemióloga
3	Lorena Mesa Melgarejo	Enfermera Magíster y Doctora en Salud Pública
4	Aura Gutiérrez Rabá	Médica epidemióloga
5	Carlos Paéz Márquez	Médico epidemiólogo
6	Karime Osorio Arango	Bacterióloga Epidemióloga FETP, Magister en Salud Pública
7	Elsa María Beltrán	Antropóloga, Magíster en Antropología Social Doctoranda en Bioética
8	Andrea Lara Sánchez	Politóloga, Esp. Políticas Públicas y Desarrollo Especialista en Participación y Deliberación
9	Sandra Bernal Olaya	Educación comunitaria Asistente del Área de Participación y Deliberación

Fuente: IETS, 2020

Desarrollo del espacio participativo

Como se mencionó en la introducción del presente informe, la metodología de involucramiento de actores en este ejercicio fue el panel de expertos, el cual se define como un grupo de especialistas, quienes se reúnen para discutir y emitir un juicio colectivo y consensuado sobre el asunto de interés (50).

Conforme a lo requerido por el grupo desarrollador, se llevó a cabo el panel virtual el día 25/06/2020, a las 6:00 PM, por la plataforma Google Meet. Se anexa a este informe la transcripción de la sesión.

Política de transparencia

Para garantizar la transparencia de los procesos, conforme lo establecido en la normatividad, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello, disponible en la página web del Instituto en el siguiente enlace: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx>. En este enlace, además de anexar una copia de su hoja de vida actualizada, se firma el acuerdo de confidencialidad.

Los formatos diligenciados con los intereses declarados por los participantes de cada proyecto son analizados por un comité conformado para tal fin, el cual emite una calificación sobre los potenciales intereses en conflicto identificados, estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados y de acuerdo con la calificación define el alcance de la participación de los actores en el proceso. A continuación, se detallan las categorías de participación:

Tabla 3. Categorías participación

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida.
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso.	Se permite una participación limitada en los procesos en los que se identifique que su participación no estará afectada por el conflicto.
C	Identifica el conflicto como CONFIRMADO. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión.	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica o de todas las temáticas debido a la naturaleza de sus intereses.

Fuente: IETS, 2019

Para el caso particular, tres de los delegados obtuvieron categoría B; todos los demás participantes obtuvieron categoría A. Con esta circunstancia, los expertos con categoría B participaron en el panel con la restricción de no votar en la última pregunta sobre la financiación o no de la tecnología, con recursos públicos, asignados a la salud.

Anexo 4. Transcripción del panel

Esto es una búsqueda exploratoria que hizo la Universidad de Antioquia, y encontró todas estas indicaciones, debido a que la nominación dice en todas las indicaciones queremos aterrizar un poco todas las indicaciones y estas son las que encontramos a modo de búsqueda exploratoria para la ozonoterapia en las diferentes patologías.

Vamos a dar continuación con el panel, la idea es no abordarlas una a una, sino de acuerdo con su experiencia dentro del campo clínico, de acuerdo con esta lista, voy a leer la primera pregunta y voy a dar el espacio de dos minutos para cada uno de los expertos para que haga su argumentación respectiva y nos de su experiencia.

1. Desde su perspectiva, experiencia y conocimiento, en qué condiciones el uso de la ozonoterapia no es indispensable para la mejora, mantenimiento o recuperación de la capacidad funcional o vital de los pacientes.

Tenga en cuenta si:

- La tecnología no produce cambios positivos en las funciones corporales o estructuras del cuerpo que generan una ganancia funcional.
- La tecnología no ayuda a superar limitaciones para realizar una actividad en un entorno real
- No representa una limitación para la dimensión psicosocial del candidato no acceder a la tecnología

Experto 1: La pregunta específica está hecha un poco al contrario, voy a tratar de resumir, desde el campo de vista de las enfermedades crónicas y las enfermedades del dolor que son los campos más ampliamente en el uso de la ozonoterapia, tenemos conocimiento y experiencia que la ozonoterapia mejora como coadyuvante en tratamiento de enfermedades crónicas, inclusive en el listado que acabamos de mirar, pues solamente hay dos o tres enfermedades crónicas, pero la lista es mucho más amplia, incluye diabetes, incluye insuficiencia renal crónica, incluye otras patologías y la respuesta a esa pregunta es que, es indispensable para a mejoría, el mantenimiento y la recuperación de la capacidad, como coadyuvante en el tratamiento de enfermedades crónicas y suficientemente medible de acuerdo a los indicadores de cada enfermedad de cada paciente y de cada tratamiento, no sé si eso aclara un poquito la respuesta porque la pregunta es un poquito en sentido contrario, entonces, tenía que aclararla en sentido positivo, esa es mi perspectiva

Moderadora: igual recordarles que el listado que les enviamos no es una camisa de fuerza, si de pronto ustedes consideran que hay otras indicaciones por fuera de las que estén en esa lista, si sería importante que nos dieran su punto de vista

Experto 2: Problemas de audio

Experto 3: Muchas gracias, yo quiero decir lo siguiente, la pregunta fue muy específicas sobre si la ozonoterapia contribuye en todas las indicaciones para mejorar el mantenimiento o recuperación o la capacidad vital de los pacientes, y yo quiero decir que si, la ozonoterapia, como ustedes ven, hay muchas indicaciones, pero las indicaciones son específicamente clínicas y por lo tanto puedo decir que la ozonoterapia si contribuye en todas las indicaciones y también que es indispensable para la mejora, y el mantenimiento y la recuperación de la capacidad funcional y de la capacidad vital de los pacientes, por lo tanto es una terapia que debe usarse permanentemente en la salud.

Moderadora: Doctor, y desde su experiencia en qué condiciones considera usted que el uso de la ozonoterapia no sería indispensable para la capacidad funcional del paciente.

Experto 4: Básicamente en algunas situaciones que si pueden ser cosméticas, ustedes vieron las patentes en jabones, especialmente de ese tipo, pero quisiera hacer una excepción a los aceites ozonizados, en los cuales si hay una evidencia muy importante que no es cosmética sino también clínica, especialmente en el tratamiento de úlceras de decúbito de los pacientes y también en infecciones de piel, por lo trato la crema ozonizada, o los aceites ozonizados, serías importantes para mejorar la capacidad funcional y vital de los pacientes, algunas situaciones que se salen como jabones, que son de uso cosmético, serían la única excepción, de resto la ozonoterapia tiene muchas posibilidades por su mecanismo de acción y utilizarse en muchísimas patologías, describir una por una o sus exclusiones, sería poco probable para hablar de cada una de ellas, pero me refería, solamente al tipo de los jabones que los vi patentados en la lista, de resto la ozonoterapia debe utilizarse como una terapia clínica.

Moderadora: ¿El experto 2 si pudo solucionar lo del micrófono? Mas adelante, les recuerdo que vamos a tener un espacio para hablar de cosmético suntuario, ahorita estamos hablando sobre en qué condiciones no sería indispensable para recuperar o mantener la capacidad funcional del paciente.

Experto 2: Yo soy médico anestesiólogo, trabajo con cirujanos plásticos desde hace aproximadamente 25 años, lo que me extraño es ver que haya este tipo de evento en la cual se incluya eventos estéticos o procedimientos estéticos con base a la ozonoterapia, ya que ningún procedimiento estético está cubierto por los planes obligatorios de salud, ejemplo, cuando un paciente de cirugía estética o un procedimiento estético cualquiera o una cirugía plástica, se llega a complicar, toca, si el paciente ha pagado una póliza previamente, hacerlo a través de la póliza, o si no, toca particular porque el plan obligatorio de salud no lo cubre, entonces no entiendo el que se haya incluido este tema con base a la parte estética cuando y menos Sanitas, diciendo la exclusión de la ozonoterapia en la parte estética, cuando ningún procedimiento estético está cubierto por el plan obligatorio

Moderadora: Para precisar lo que usted nos está diciendo, este proceso es el llamado de exclusiones, así como usted dice, lo que es cosmético y suntuario no debería financiarse con recursos públicos asignados a la salud, pero esas listas todavía están en construcción, entonces estos espacios participativos que genera el Ministerio es precisamente para nutrir esas listas en las cuales deberían estar esas indicaciones cosméticas o suntuarias o alguno de los otros criterios de exclusión, por los cuales no deberían gastarse los recursos públicos y deberían asignarse a cosas que si son relevantes, la nominación es un proceso participativo, cualquier persona puede nominar, en este caso fue la EPS Sanitas, y ellos como en su derecho de participación, tienen un derecho a una respuesta, esta es la respuesta, este análisis que nosotros estamos haciendo es ese derecho que ellos tuvieron al nominar, estudiar esta posibilidad o esta nominación que ellos están haciendo, entonces esa es la racionalidad de este proceso, nosotros entendemos que todas las indicaciones es un mar gigante, como ustedes lo vieron ese ese listado, sino es porque hay muchas cosas más en las que se ha visto la indicación de la ozonoterapia, entonces los invitaría a que tratemos de mirar esas líneas, en cuales condiciones si es posible, ese se consideraría cosmético y suntuario, en cuales condiciones como en este caso, podría que se use, pero que no sea indispensable y cuales condiciones la ozonoterapia tendría un impacto muy relevante, como son todas las

indicaciones, sabemos que no todo lo podemos meter en una misma bolsa que todo es cosmético o todo es funcional, sino tienen diferentes usos, entonces en esta pregunta específicamente les estamos pidiendo en esas indicaciones en que se ha usado la ozonoterapia, en cuales casos podría no ser indispensable.

Experto 2: En la parte cosmética y suntuosa, yo diría que no estaría la ozonoterapia y menos para pagar con dineros del estado.

Moderadora: ¿Doctor, y usted reconoce alguna enfermedad que sea tratada o alguna condición que se sea tratada con la ozonoterapia que no sea indispensable para mejorar o mantener la capacidad del paciente desde su experticia?

Experto 2: no, excepto la parte cosmética, el resto, todo le diría que es indispensable, y manejo principalmente lo que es la parte musculo esquelética en la parte de dolor y en todo es indispensable y mejora la capacidad funcional, yo te diría que de todos los pacientes a la cual se le aplica la ozonoterapia.

Experto 4: Muchas gracias, realmente cuando uno mira la lista, evidentemente tendremos que sentarnos en algún momento a considerar patologías que no está no incluidas en esa lista, pues no se si es que la miré muy someramente, pero por ejemplo, el cáncer no lo vi relacionado en esa lista de patologías, como otras enfermedades de tipo autoinmune que también sería importante tenerlas en cuenta, evidentemente para mejorar, mantenimiento, recuperación de la capacidad funcional y vital de los pacientes, en todas las etapas de la enfermedad, en la experiencia clínica que tenemos, pues vemos que la evolución de los pacientes utilizando ozonoterapia, es una herramienta muy importante que debemos tener a la mano, si revisamos la parte cosmética, pues evidentemente consideramos que no debe ser pagado con recursos públicos, la parte cosmética y como había dicho el experto 2, no se encuentra dentro del plan obligatorio de salud, y considero que hay que dar prioridad a otras patologías y no gastar los recursos en la parte cosmética, siempre manteniendo un límite o teniendo muy claro el concepto de los que es cosmético, porque evidentemente hay dermatólogos que tienen una vasta experiencia en el tema y que podrían manejar patologías que no son cosméticas pero que están en el límite de lesiones que pueden ser o marcar problemáticas para el paciente, o ser complejas para el paciente convivir con esas lesiones en piel.

Moderadora: ¿Gracias y le hago la misma pregunta que el experto 2, hay alguna condición que se reconozca en la que el uso de la ozonoterapia no sea indispensable para que haya mejoría en la capacidad funcional del paciente?

Experto 4: realmente, cuando uno maneja ozonoterapia, pues uno ve que evidentemente todas las patologías evolucionan bien y realmente no debe haber exclusión en enfermedades para poder realizar el uso de la ozonoterapia.

Experta 5: Buenas noches, yo si me distancio un poco de lo que han opinado las personas que me antecedieron y apelo a lo que dice, que en cual de esas no es indispensable, yo creo que es un coadyuvante potente, que muestra buenos resultados, pero que sea indispensable, en ninguna, para todas a la final es una opción terapéutica en la escala.

Experta 6: Buenas noches, yo concuerdo con la experta anterior, nosotros desde la perspectiva de dermatología, si bien hay algunos estudios y algunas perspectivas de posibles mecanismos de acción, no hay estudios que nos permitan apoyar y decir de alguna forma que es indispensable el uso para ninguna de las patologías dermatológicas, si bien en algunas patologías como las úlceras diabéticas hay algo de evidencia, aunque

la revisión de Cochrane, no mostró mayor mejoría respecto a las otras intervenciones, uno puede decir que de pronto ahí hay algo de evidencia, pero en el resto de las patologías dermatológicas, es una experiencia más teórica y de posibilidad de tratamiento que podría ser coadyuvante tampoco sin evidencia en esa coadyuvancia, apoyándonos en el mecanismo de su funcionamiento, pues de pronto podría utilizarse, pero indispensable, para ninguna de las patologías.

Moderadora: ¿Doctora, En qué condiciones dermatológicas considera usted que es una terapia coadyuvante?

Experta 6: Podría ser coadyuvante en enfermedades infecciosas, ahí no me queda claro si la celulitis que están nombrando es celulitis respecto a infección o celulitis respecto al "típico, entiendo yo que debe ser infecciosa, puede ser coadyuvante con muy pocos estudios clínicos de los que están escritos por unculosis y celulitis, y de pronto abscesos en piel, pero repito de eso no hay evidencia clínica suficiente para decir que lo podamos apoyar, pero podría tener algo de adyuvancia de ese nivel, el resto y en úlceras como les comentaba, úlceras diabéticas en donde tenemos una revisión de Cochrane, pero de resto acné, alopecia, dermatitis, psoriasis, cicatrización, eczema, fibrosis postquirúrgica, realmente es más un beneficio teórico, que algo que tenga evidencia que nos apoye para decir que lo podemos usar como adyuvante.

Experto 7: Buenas tardes, en mis 10 años de experiencia, yo me he dedicado al uso de la terapia neural y de la ozonoterapia, a la pregunta, desde su perspectiva, experiencia y conocimiento en qué condiciones el uso de la ozonoterapia no es indispensable para la mejora, mantenimiento o recuperación de la capacidad funcional o vital de los pacientes, yo diría que en ninguna, es decir, te voy a explicar principalmente a quienes nos acompañan, entiendo que hay alguien de la oficina de la defensoría del pueblo que de pronto son legos, hay una condición universal, los colegas estarán de acuerdo conmigo en todas las patologías que es el estrés oxidativo, y la ozonoterapia ayuda a regular y modular este estrés oxidativo, luego en toda las patologías puede tener adyuvancia, puede producir cambios positivos en las funciones corporales, puede ayudar a superar limitaciones para realizar actividad, eso lo hemos visto en el caso de patologías osteomusculares, en el caso de artrosis, en la parte psicosocial en el caso de enfermedades autoinmunes de difícil manejo porque en nuestra experiencia clínica cuando los pacientes llegan, ya han sido valorados por reumatología, por muchos, un médico hablaba que faltaba nombrar patologías como el cáncer, hace un mes hicimos una revisión bibliográfica muy amplia para la presentación de un estudio al Invima, y encontré una revisión que hicieron llegaron luego a discriminar a cuatro metaanálisis, la única crítica que tenían esos estudios, en ningún momento se cuestionó, la eficacia, la respuesta clínica de la ozonoterapia, solo se cuestionó el tamaño de la muestra y el tipo de investigación por no ser estudios aleatorizados, pero todos los estudios demostraron que mejoraba la tolerancia a la quimio, mejoraba la tolerancia a la radioterapia, mejoraba la adherencia de los pacientes al tratamiento, en cuanto a lo que comentaba la experta anterior, desde el punto de vista de la dermatología, los aceites ozonizados según al IP en la concentración de peróxidos que tenga, pueden uso cosmético o uso terapéutico, pero muchos problemas de la piel, en el caso por ejemplo de las vasculitis, en el caso de lupus eritematoso sistémico, que tienen manifestaciones cutáneas con terapias o técnicas de ozonoterapia como la autoinmoterapia mayor, autoinmoterapia menor, o los sueros ozonizados, tienen excelente respuesta y a lo largo de estos 10 años nosotros lo hemos documentado, como hemos documentado también el uso de la ozonoterapia alrededor de 300 pacientes y la mejoría en alopecia androgénica, y también hay estudios a nivel

mundial, en el caso del doctor Gregorio Martínez en Italia, donde se evidencia y se documenta la respuesta, la crítica que tiene, como decía la experta, es que los estudios muchas veces no son publicados, no los aceptan por el tamaño de la muestra o por el tipo de estudio, pero las revistas especializadas, los presentan, luego entonces yo considero, que de pronto lo menos que se hace con ozonoterapia es lo estético, no se debe confundir que lo que estamos tratando, por lo que nos vinculamos nosotros en este proceso es porque se pueda tener acceso, desde el primer nivel de salud a la ozonoterapia, para disminuir riesgo cardiovascular, para disminuir daño renal, ahora están terminando varios estudios de manejo de estos pacientes en la pandemia con sueros ozonizados con excelente respuesta y desafortunadamente por los costos es algo a lo que nuestros pacientes de primer, segundo y tercer nivel no tienen acceso, el estrato uno y dos por los costos.

Experta 8: en cuanto a lo que hemos hablado, yo estoy de acuerdo con lo que acaba de decir el doctor, sobre las doctoras que mencionaron los estudios de Cochrane, han demostrado realmente y hay varios estudios para dermatosis, piodermas, inclusive con gran evidencia y mejora clínica, y existen en bases de datos, por ejemplo, zotero, es un de las bases que más se ha podido ver a estudios clínicos que tienen que ver con la ozonoterapia y que cumplen con toda la rigurosidad del caso, no más que pueden ser grupos pequeños, que hacen difícil de que puedan ingresar a las bases de datos convencionales que se tienen como Cochrane, Medline, inclusive ya hay reportes en revistas, en cuanto a la pregunta que realizan si el ozono si es indispensable para mejorar el mantenimiento y la recuperación de la capacidad funcional, debido de que yo manejo pacientes con dolor crónico de muchos años con lo cual nunca han tenido mejoría con ninguna terapia que han ofrecido, entonces con la ozonoterapia, nosotros tenemos grandes mejorías y éxitos en pacientes crónicos, inclusive desahuciados de la medicina que uno puedo decir alopática y que han podido volver a recuperar su funcionalidad, de las indicaciones así rápido que vi, por ejemplo solo vieron neuralgias posherpéticas, del trigémino, todas las osteoartritis de rodillas, son la única que está, pero hay hombros, columna, migrañas, entonces a mí me parece que realmente si es indispensable

Experto 9: Yo soy odontólogo y tengo más o menos unos quince años manejando el ozono en la práctica clínica y a veces veo como desde las especializaciones médicas todos hablamos del contexto de lo que nos corresponde, de lo que pertenece a nuestra profesión y a nuestra especialización, pero como va ser posible que una terapia como el ozono que mejora la oxigenación celular, por ende la oxigenación de los tejidos, si desde la fisiología básica siempre nos enseñaron que el mejor alimento de la célula es el oxígeno, pueda no ser conveniente para cualquier persona, no conozco patología que no se beneficie, bien sea, aguda, crónica o traumática que no reciba un beneficio por la aplicación del ozono, eso es fundamental tenerlo en cuenta, en nuestra práctica clínica la estamos utilizando en problemas periodontales, en caries dentales, en prevención, en promoción, porque no solo es la aplicación clínica para el paciente que está enfermo, son los beneficios que tiene para el paciente que aún no ha desarrollado esa patología, en esos procesos por ejemplo periodontales, nosotros vemos que son todas esas estructuras de soporte como la respuesta del ozono es fantástica y en cualquiera de sus aplicaciones, bien sea en gas, en agua ozonizada o en aceites ozonizados, es fundamental ese concepto de la oxigenación celular, es oxigenante y peroxidante, nos ayuda desde el punto de vista como destrucción de bacterias, hongos, virus, como también nos ayuda en la cicatrización y en la analgesia de los pacientes que han sido tratados con la ozonoterapia.

Moderadora: Doctor le hago una pregunta, porque fue algo que, durante la exploración, en la búsqueda de literatura encontramos, en el blanqueamiento dental, usted ha usado en blanqueamiento dental la ozonoterapia?

Experto 9: Yo personalmente no uso el ozono para blanqueamientos dentales, por la sencilla razón de que la gente y en nuestro medio debido a las regulaciones que existen, esto se llenó de fábricas de equipos de ozono y so es delicado porque el ozono que se utiliza, tanto en medicina como en odontología, debe ser ozono grado médico a unas concentraciones específicas que deben ser manejados por un profesional competente, entonces si el ozono es mal manejado, puede producir ciertas irritaciones que es lo que siempre pasa y el gas de ozono si no se utiliza adecuadamente cerca al tejido respiratorio que es boca, puede producir algún tipo de alteraciones, he visto y he leído artículos, donde si se nota el aclaramiento dental con el ozono, en esa parte estética, pero personalmente no lo utilizo por esas recomendaciones que me hacen a mí, exactamente desde la declaración de Madrid, por ejemplo que es un documento muy serio donde todas las asociaciones de ozonoterapia se unen para hacer unas recomendaciones en su utilización, en la parte estética algunos lo están utilizando, yo no puedo opinar, porque realmente nunca lo he hecho, lo he hecho en la patología periodontal, en la caries dental, en los procesos infecciosos, aftas, herpes, virus con excelentes resultados, pero no lo he utilizado en la estética dental.

Experta 10: Buenas noches, quiero contarles que analizando un poquito la pregunta, es importante aclarar que conocemos como capacidad vital, porque creo que la persona es un ser muy complejo y la capacidad funcional o vital de las personas hay que tenerlas en cuenta, y en ese concepto de saber que es una capacidad funcional, son todas aquellas situaciones donde la persona se pueda desarrollar de una forma cotidiana, y completa en su vida diaria, so que quiere decir, que si los pacientes en sus actividades básicas diarias, tienen algún tipo de limitación, todas esas habilidades que nos permiten desarrollarnos como personas, no solamente en nuestras casas y en nuestra sociedad, y que no requiere asistencia, hay que tener en cuenta y a eso me voy a referir en un momento y es que todos, llego una forma de la realidad que es como un vidrio, todo el mundo tiene un pedacito de ese vitral y como dicen las doctoras, puede que la ozonoterapia, no sea nivel de evidencia exclusiva en unas cosas, pero les cuento, ningún tratamiento lo es, yo no sé ustedes pero díganme que intervención sola logra recuperar un solo paciente, yo manejo todo el tiempo pacientes con dolor, fibromialgias, yo manejo pacientes con cáncer, hago parte de un grupo de oncología aquí en Neiva, con oncólogos y quiero decirles que yo, ni siquiera un dolor de cabeza, que tú le digas que con un acetaminofén ya quedó curado y le evite que vuelva a sufrir de dolor de cabeza, es más un antibiótico, tampoco significa que solamente el antibiótico va a controlar la infección, porque el sustrato del paciente sin una buena alimentación, sin un soporte emocional, tampoco lograríamos un efecto adecuado, en ese orden de ideas, para mí la ozonoterapia si es coadyuvante en la mayoría de tratamientos y patologías, yo creo que en todas, porque si nos damos cuenta el 76% de los pacientes en Colombia, en la encuesta de dolor del 2012, ha tenido un dolor crónico, es decir de más de 6 meses y una de las indicaciones que la mayoría que hacemos ozonoterapia, es manejo del dolor, cómo no vamos a aportar una herramienta terapéutica con otras intervenciones médicas, que podamos mejorar la calidad de vida y disminuir el consumo de analgésico, sabemos que el consumo de analgésicos en Colombia es la primera causa de efectos adversos y complicaciones renales y digestivas,

la ozonoterapia nos permite a nosotros disminuir el gasto de ingreso, o de costo a nivel de salud, entonces yo pienso, que si la pregunta es muy cerrada, que si existe algún tipo de intervención para mí, realmente no he hecho ningún tipo de intervención estética, en los 10 años que llevo como médica y que hago todos los días ozonoterapia, jamás lo he usado para la parte médica, pero si un paciente tiene una psoriasis que es una enfermedad autoinmune, dermatológica bien severa, podemos pensar que su capacidad de socialización y su componente social no está alterado? y ahí la ozonoterapia no solamente sistémica, yo la uso en aceite ozonizado, en solución salina, para hacer enjuagues, en baños vaginales y es una herramienta fabulosa en aquellos pacientes que no han podido, por ejemplo una vaginitis crónica, que ha tenido múltiples tratamientos y con los pacientes con 4 o 5 sesiones de duchas vaginales, el paciente tiene una mejoría casi al 100%, que estamos haciendo, disminuir costos y efectos en antibióticos, es disminuir resistencia antibiótica, entonces, creo que no debemos verla como un solo tratamiento aislado, como decimos siempre los funcionales y los integrativos no somos, es integrar esta herramienta terapéutica a las demás formas para poder hacer un manejo integral, como todo en medicina, no podemos dejar a la persona a un lado en su nutrición, todo es integral, entonces, si vemos el 40 % de la población colombiana es hipertensa y sabemos que los fundamentos clínicos que tiene la ozonoterapia cuando mejora la relación de oxígeno, es decir, el ozono es mucho más transportador de oxígeno que el mismo, entonces como no más en 40% de la población podríamos ayudar a mejorar la posibilidad de un manejo integral, en ese orden de ideas, yo no conozco ninguna patología dermatológica de fines estéticos, porque un acné severo no es tanto estético sino que también merma la calidad de vida, un paciente con psoriasis también, pero con fines estéticos puros, nunca he manejado un paciente, mis pacientes son 100% clínicos y como dice el doctor, no solamente en cáncer, enfermedades autoinmunes, en pacientes con hipertensión, con enfermedad vascular periférica que lograríamos mucho en esos pacientes y hay una cosa muy importante, muchos pacientes son polimedicados, y cuando tú tienes un paciente polimedicado, yo trabajo con una EPS que se llama PyP salud Ecopetrol, y soy la primera en Colombia que trabaja con ellos y el objetivo de ellos es que hay muchos pacientes que no, colegas y es porque hay muchos medicamentos que no podemos manejarlos, la idea es que no podemos excluir porque no es 100% para una patología, pero si es una herramienta para poder acoplarnos a las demás herramientas que tenemos en el medio.

Experto 11: Yo pienso que tenemos que tener en claro varias cosas, estamos hablando de ozono, pero no nos damos cuenta que es lo que realmente pasa cuando el ozono entra al cuerpo, cuando el ozono entra al cuerpo, se convierte en muchas cosas diferentes, entonces ese es un punto muy clave porque primero que todo por ejemplo la FDA, todavía vive con el paradigma de que el ozono es tóxico y que toda forma de ozono siempre es tóxico. Entonces, yo me pregunto dónde está el concepto de la hormesis que está perfectamente validado y que nos dice que una sustancia tóxica en micro dosis actúa como una sustancia que produce un efecto estimulativo al organismo y que hace que el organismo se defiende produciendo reacciones, Dentro de los puntos importantes que tendríamos que pensar o mirar del ozono por ejemplo es los lipoperoxidos porque cuando el ozono entra en contacto con la sangre o con los fluidos rápidamente hace cambios y genera moléculas que son moléculas muchas de ellas de transducción de señales, y los logs, los lipoperoxidos son absolutamente fundamentales por la acción que tienen de multiplicidad de órganos por eso hablamos de un efecto multimodo, multiobjetivo, multimodo porque generamos distintas moléculas y multiobjetivo porque esas distintas

moléculas pueden actuar sobre Target terapéuticos absolutamente diferentes. Ese es un punto importantísimo que hay que mirar pero el otro aspecto, ya uno de los colegas había comentado, es el estrés oxidativo moderado y controlado, con nosotros porque acuérdense que yo puedo utilizar el ozono a distintas concentraciones y por lo tanto puedo tener efectos microbicidas directos y lo hemos visto por ejemplo, cuando hacemos burbujear ozono y tenemos unas películas donde se burbujea el ozono directamente en los secuestros óseos de osteomielitis, y ver como indudablemente la infección con el transcurso de horas de hacer este tratamiento va desapareciendo pero también yo puedo utilizar el efecto contrario cuando ya ha hecho el efecto lítico con la acción de alta dosis, ahora me voy a baja dosis para hacer un efecto de inducción de los procesos de granulación y cicatrización. Entonces el ozono puede actuar en uno o en otro sentido dependiendo de la dosis hermética que yo uso y por eso hablamos de 70 hasta 80 microgramos y por lo tanto podemos emplear distintas concentraciones dependiendo de cuál sea el papel que yo uso.

Pero si nosotros entendemos que la gran mayoría de las enfermedades crónico degenerativas son enfermedades que se asocian o se caracterizan básicamente por ser enfermedades de estrés oxidativo la inducción de un estrés oxidativo regulado y controlado por el ozono automáticamente lleva a la respuesta de glutatión peroxidasa, de catalasa es decir hacemos toda la modulación y la producción endógena de enzimas antioxidantes, lo cual indudablemente va a ser un gran coadyuvante en muchísimas cosas, por eso es que estar aplicando el pensamiento lineal, mecanicista, reduccionista, cartesiano, necesita ser cambiado por el pensamiento integrativo, yo no pensando estreptococo igual amigdalitis, si mató el estreptococo se acaba la amigdalitis porque eso no funciona así el organismo es un organismo que funciona en redes de regulación y por lo tanto cuando Yo tengo un producto como el ozono capaz de tocar la red en distintas partes puedo observar que su efectividad y su acción terapéutica puede ser indudablemente de Gran variedad y puede ser múltiple

Yo prácticamente en 30 años que llevo trabajando con el ozono nunca lo he utilizado con fines cosméticos y no obstante los pacientes comentan mejorías en ese sentido después del tratamiento, recordemos que el ozono es 10 veces más hidrosoluble y por lo tanto de esa manera se puede difundir muy básicamente, Y si pensamos en qué puede, por ejemplo eritrocitos superdotados por el aumento de la ... y por proliferato, veríamos, entonces, como la adaptación a la hipoxia, la mejoría de la oxigenación circular, etcétera, son realmente muchos factores, es decir podríamos estar un buen rato hablando molecularmente de todo lo que ocurre y que nos explica porque está lista que nos has dado es una lista tan larga y que como ya los colegas lo han dicho faltaron cosas, entonces, normalmente para los médicos la idea del ozono es como la panacea qué sirve para todo y no, no es que sirva para todo, es que el ozono produce una gran cantidad de transducciones moleculares en el cuerpo que permiten que pueda servir para muchas situaciones patológicas, yo considero que el ozono va a ser siempre benéfico, han sido 30 años de estarlo utilizando, más de 57,000 historias clínicas que tenemos en nuestra institución, lo que les puedo decir es el 70% han usado ozono y puedo decir que funciona, ayuda y qué es económica.

Experto 12: Qué tengo que decirle, la pregunta en un principio parece capciosa, porque efectivamente como decía la experta 9 no hay una terapia que funcionando al unísono genere un cambio en un paciente uno puede Sólo operar a un paciente y si no usas antibióticos anestésicos nutrición etcétera no vas a lograr el cambio que esperas en la mejoría del paciente no hay una sola terapia en medicina que funcione sola, sin embargo,

el ozono tiene los siguientes efectos que están súper probados es bactericida fungicida y viricida, no hay una sola enfermedad infecciosa que resista la acción oxidante potente del ozono tiene un efecto antiinflamatorio directo tiene un efecto analgésico, tiene un efecto de desintoxicación porque corrige y activa los procesos metabólicos en tejidos hepáticos y renales, activa los procesos dependientes del oxígeno, todo lo que es producción de energía lo activa el ozono, optimizan los sistemas pro y antioxidantes y tiene un efecto inmunomodulador, en todas las enfermedades que ustedes mostraron en las cuales hay indicación pues tendría un efecto directo los colegas que dijeron que no era indispensable, pues tocaría revisar cómo lo están aplicando Cuánta concentración usan del ozono y cómo lo están usando búsqueda de la mejoría de su paciente, Yo diría que el ozono como tal cuando se usa en solitario Hay muchísimas enfermedades en las que se presentan unos efectos de mejoría, sin embargo si se utiliza en coadyuvancia con otros tratamientos también presenta un efecto clínico muy notable y miren en Pubmed, ahorita estaba revisando hay 24000 estudios sobre ozono, 501 revisiones sólo exclusivamente de la terapia, en la terapia de covid hay nueve estudios que ya están finalizados y hay como 10 en trámite en donde se ve, por todo esto que les conté antes, el efecto clínico directo, entonces dígame si en la patología actual que tenemos, del covid-19, mostrando la mejoría que se produce cuando se aplica el ozono, entonces díganme si es indispensable o no para la mejora, lo que dicen que es un tu oso y eso yo creo que es una cosa que debe usarse diario y que se ha desaprovechado la oportunidad que esta tecnología qué es muy segura, que es muy antigua, esto no lleva 10 años en el mercado, esto lleva unos 80-90 años, y está produciendo desde que se inició la aplicación del ozono, hasta la actualidad en las prácticas clínicas.

Moderadora: ¿Doctor de acuerdo a lo que usted plantea no reconoce alguna condición en que la ozonoterapia no sea indispensable?

Experto 12: Lo que pasa es que viene lo mismo La pregunta es capciosa , que si tú me dices dime si la cirugía no es indispensable, yo te digo, pero tiene que ser cirugía con algo más, tiene que tener un anestesiólogo al lado que es otro tipo de terapia, tiene que tener unos antibióticos, tiene que tener una consulta nutricional tiene que tener una intervención de hospitalización, que el cirujano no está totalmente presente en esos momentos de la atención del paciente, entonces yo te diría, como decía otro experto, uno de los líderes de la terapia neural, el doctor Payán, depende y en algunos casos, tú no puedes aplicar tan tajantemente el término de indispensable, porque entonces cuál es indispensable, pues ninguna y cual es dispensable pues también ninguna o todas, porque siempre es una unión de terapias la que genera el efecto clínico qué buscas en una intervención médica.

Experto 3: Estoy de acuerdo que la pregunta es compleja, pero yo quiero hacer dos aclaraciones. Primera la ozonoterapia no es cosmética esencialmente, aunque en algunas ocasiones se podría utilizar en cosmética, la ozonoterapia es esencialmente un acto clínico y médico, pero si tiene una contraindicación absoluta qué podría responder la pregunta que no es indispensable para algo, y es, la ozonoterapia nunca, pero nunca se debe aplicar directamente en la vía respiratoria, porque es la única vía contraindicada en este momento, entonces, como aclaración que la única vía por la cual no se puede administrar ozonoterapia, y es una contraindicación absoluta, es la inhalación del ozono.

Moderadora: Continuando con el proceso de exclusión, dado que la nominación fue criterio cosmético o suntuario, vamos a seguir con la siguiente diapositiva

2. En cuales condiciones de salud considera que el uso de la ozonoterapia genera un cambio significativo en el curso clínico de la condición

De acuerdo a la experticia clínica en el papel en que cada uno de los expertos se desempeñan, viendo ese punto de vista claro y por favor los dos minutos voy a empezar a contabilizar para que los tengan en cuenta y no tener la necesidad de interrumpirlos

Experto 1: En esta segunda pregunta voy a tratar de ser muy concreto, hay dos condiciones específicas grandes, para agruparlas qué son las enfermedades crónicas y la patología dolorosa relativa al manejo del dolor, en ambas condiciones genera un cambio significativo por todo lo que los colegas han explicado de una forma muy concisa el día de hoy, en cuanto al estrés oxidativo, y en cuanto al mecanismo antiinflamatorio qué es lo que se maneja en caso de dolor, Entonces yo lo agruparía inicialmente, podría haber otras áreas, pero yo lo agruparía en dos grandes que son enfermedades crónicas cuando el estrés oxidativo del paciente juega un papel importante y el otro campo que lo aplicaría, sería el campo de manejo del dolor, donde toda la cascada inflamatoria, de regulación inflamatoria tiene que ver con la condición de manejo de ozonoterapia, para ser un poquito más concreto y dar la oportunidad a los colegas de intervenir, pues yo haría esas dos grandes agrupaciones y consideraría, que el uso de la ozonoterapia genera un cambio significativo en el curso típico de la condición en enfermedades crónicas degenerativas, y en enfermedades o el manejo de dolor, esas serían mis dos grandes agrupaciones y podría haber otra pero haría esa contribución el día de hoy a esa pregunta en particular.

Experto2: En mi caso que manejó la parte de dolor crónico, es significativo el manejo de la ozonoterapia en el caso del paciente de dolor, ya que la ozonoterapia inhibe la acción de las prostaglandinas proinflamatorias, por ejemplo, bloquea la serotonina la bradicinina la sustancia T, y justifica el efecto analgésico remineralizaste que tiene sobre la conducción nerviosa, aparte de lo dicho por varios doctores del estrés oxidativo, también tiene un efecto sobre la interleuquina, sobre las prostaglandinas inflamatorias, qué es la il-1, la il-6, la il-8, la il-12 la y l15, el tmf-alfa, la fosfatasa a2, la TMFb1, En conclusión todos los factores proinflamatorios son bloqueados por la acción de la ozonoterapia, por tal motivo tiene un efecto muy significativo y muy beneficioso para el tratamiento del dolor en los pacientes, principalmente en los pacientes que sufren de articulaciones, como hombro, rodillas y columna vertebral, las hernias discales se manejan espectacularmente aplicándolo paravertebral, en el espacio epidural en mi caso que soy anestesiólogo, colocó catéter epidural y lo aplicó a través del catéter, también aplicándolo intradiscal, con muy buenos resultados en los pacientes que se les llaman espalda fallidas después de hacerle los tratamientos de las hernias discales quirúrgicas, algunos vuelven a presentar los cuadros clínicos, y con el tratamiento de la ozonoterapia logramos o mejorar mucho y hasta desaparecer ese tipo de dolor a pesar de haber estado el paciente ya operado. Entonces los resultados son muy significativamente buenos.

Experto 3: yo quisiera resumir, tres condiciones básicas del uso de la ozonoterapia, la primera, definitivamente es el dolor donde hay una evidencia de éxito rotundo especialmente el dolor por hernia discal y la lumbalgia de diferentes orígenes especialmente mecánica, en donde la ozonoterapia bien sea, por infiltración directamente en el disco intervertebral, o por aplicaciones paravertebrales, en articulaciones, donde ha tenido un éxito bien documentado, el segundo elemento activamente es lo que implique un mecanismo de inmunomodulación, Y eso implica entonces enfermedades de tipo autoinmune inflamaciones Crónicas de todo tipo y obviamente procesos de tipo infeccioso, y hay una tercera aplicación importante que es una alteración del metabolismo,

yo trabajo en medicina del deporte hace muchos años trabajé con el experto 11 como él dijo hace 30 años también con ozonoterapia y una de las aplicaciones importantes de la ozonoterapia para mostrar que mejora la capacidad vital, Es que la aplicación de ozonoterapia en el adulto mayor, puede disminuir el estado de fragilidad, en el que podría estar el adulto mayor. No solamente disminuyendo el riesgo de la capacidad física como tal, sino mejorando la disminución del riesgo de enfermedades que implican al sistema nervioso central, en medicina del deporte la ozonoterapia se ha utilizado Y en este momento se cuestiona de qué sea una sustancia dopante precisamente porque mejora la condición vital de las personas, entonces resumo, dolor, cualquier proceso que implique inmunomodulación y alteraciones del metabolismo que impliquen mejoría en la capacidad metabólica oxidativa principalmente.

Experto 4: Cuando uno miran las propiedades del ozono, él tiene propiedades antivirales y antibacterianas, antimicóticas,, antiinflamatorias, de modulación del sistema inmune, es una terapia oxigenativa, modula el estrés oxidativo, entonces, cuando uno ve todas estas bondades que tiene la ozonoterapia, tenemos que ver que evidentemente en todas y casi todas las patologías clínicas pues tiene uno u otro de estos componentes, por tanto, particularmente en el tiempo que llevó utilizando el ozono ya los colegas han hablado y han descrito la especificidad o los resultados que han tenido en la patología dolorosa, pero es importante Resaltar en el paciente con cáncer , la evolución que puede tener el paciente desde el punto de vista positivo, en la mejoría clínica de esta patología, pero además en úlceras varicosas es importante que tengamos en cuenta, esta patología puesto que, cuántos pacientes diabéticos con úlcera varicosa terminan con amputación de un miembro, Y si nosotros tenemos la opción de utilizar el ozono, cuántos pacientes vamos a evitar que lleguen a ser mutilados por una úlcera o por una lesión compleja en sus miembros inferiores. ahorita hablaba el odontólogo en patología oral, es lo único que lleva a dónde está la lesión del conducto, es este gas de ozono siempre cuando se maneje en las condiciones adecuadas que se debe manejar, por tanto el ozono dependiendo de su concentración, de la técnica que se utiliza, es una excelente herramienta terapéutica y los que me han antecedido y yo particularmente, podemos Fe de lo que estoy explicando, además la basta literatura científica que existe, da fe de la importancia de utilizar el ozono en patologías clínicas.

Experta 5: Para ser puntual en la respuesta, y no adicionar argumentos que los colegas han expuesto grandiosamente, yo contestaría con dolor, ¿cuáles condiciones? las asociadas a dolor y específicamente dolor crónico.

Experta 6: Yo hablo desde la perspectiva dermatológica, ¿En cuáles condiciones de salud considera que el uso de la ozonoterapia genera un cambio significativo en el curso clínico de la condición? En ninguna de las que están escritas en la lista, la única que como lo dije en la intervención anterior, podría ser en úlceras diabéticas, ahí quisiera hacer una aclaración a la intervención de alguno de los colegas, úlceras diabéticas más no úlceras de origen venoso en paciente diabético, la evidencia escasa que hay es únicamente en úlceras diabéticas de pie diabético en donde hay algo de modificación, más no significativo en el curso clínico de la condición.

Experto 7: ¿En cuanto a la pregunta, en cuáles condiciones considera que el uso de la ozonoterapia genera un cambio significativo en el curso clínico de la condición? Refiriéndose a la lista que sumerced nos pasó, yo diría que en todas, Tengo experiencia porque me di a la tarea de revisar, de tener esos diagnósticos no con suficiente número de pacientes, diría que es más notable efectivamente en las patologías que implican dolor, es menos notable y se cuestiona más en patologías neurodegenerativas, pero

hemos visto mejoría en la calidad de vida, y como decían algunos colegas anteriormente, está demostrado con estudios preclínicos y clínicos hechos en Rusia replicados en Cuba y en Italia, la respuesta que tiene sobre el factor eritrogénico, el rnf2, es un efecto epigenético que también es muy importante y actualmente en nuestra unidad médica en Pereira llevamos tres años en un estudio muy juicioso sobre manejo de hígado graso no alcohólico, y el manejo de pacientes con cirrosis, como coadyuvante, lo mismo que en dislipidemias, de tal forma que yo considero que en todas estas patologías puede tener una implicación muy importante en el curso clínico de la condición, mejorando la calidad de vida de los pacientes y mejorando el pronóstico, disminuyendo los costos en la atención.

Experta 8: Con respecto a lo que han mencionado Yo estoy de acuerdo que tiene un cambio significativo en todas las enfermedades neurodegenerativas, osteoarticulares, inclusive inmunológicas que tienen que ver con autoinmunes, infecciosas, inclusive si estamos hablando de recursos públicos, y como Esto hace un cambio significativo, de ejemplo, tenemos a Rusia que tiene la ozonoterapia dentro de su sistema de salud y eso no es hace poco lo tiene desde 1980, Entonces esto sí genera un cambio significativo inclusive en costos para lo que es la hospitalización normal y los tratamientos normales que se llevan a cabo, se ha visto que con la solución alcalina ozonizada se puede tener disminución de la estancia hospitalaria en pacientes que tengan diferentes infecciones virales bacterianas fúngicas, Entonces si tienen un cambio que ayuda significativamente a todas las patologías mencionadas.

Experto 9: ¿Aquí hay un factor importante y la pregunta es muy clara, en qué condiciones se considera que la ozonoterapia genera cambios significativos? Dolor cicatrización celular y lo diría yo como modulador de procesos infecciosas, además hay algo que se debe tener en cuenta, que lo he sentido en el ambiente y que lo dicen varios de los compañeros de panel, Y es que para que el ozono funcione también tiene que haber coherencia y la coherencia es que el paciente sea participativo en el tratamiento una buena alimentación el ejercicio el manejo del estrés el manejo del entorno ecológico Porque ninguna Ya lo dijeron ninguna terapia funciona por sí sola, es un conjunto de actividades que van a lograr la recuperación del paciente, y algo también muy importante para terminar, hay pacientes con contraindicaciones médicas a ciertos medicamentos, algunos no pueden consumir antibióticos o x o y medicamento y en ese caso yo tengo que tener una alternativa terapéutica excelente el ozono, en estos casos es importantísimo, como hay pacientes también que le dicen doctor yo no consumo ningún medicamento, no me gustan las pastas, porque los hay, en mi consulta me llegan todos los días, ese tipo de pacientes, es un paciente apto para el tratamiento de ozono en odontología el ozono es muy importante en estos procesos

Moderadora: Doctor, una pregunta, todos los pacientes serían candidatos al uso de ozonoterapia o hay pacientes en específico que no serían candidatos para el uso de ozonoterapia

Experto 9: Todos los pacientes en odontología son candidatos a todos los pacientes en odontología el ozono Es parte fundamental, hay un desconocimiento ejemplo sobre el manejo de las prótesis dentales, todos ustedes tienen parientes con prótesis dentales y uno se las quita al paciente y están contaminadas, están con manchas, eso que es, hongos, bacterias, todo eso, el ozono es por mi experiencia, 35 años trabajando en odontología, es el mejor producto para esterilizar y desinfectar esas prótesis

Entonces para mí todos los pacientes tía son aptos para tratamiento con ozono.

Experta 10: Vamos a contestar esa pregunta desde dos perspectivas, desde mi experiencia personal que llevo 10 años, realmente como dicen la mayoría de los colegas la patología más común para nosotros es dolor, la patología dolorosa tanto sistémica como local creo que es el primer sitio terapéutico de la ozonoterapia, sin embargo últimamente mis pacientes se han vuelto cáncer y cáncer es dolor también, una enfermedad también de pérdida de la inmunoregulación, entonces considero que casi siempre las enfermedades van como relacionadas, dolor es una respuesta a otras enfermedades como mala circulación, pienso que la mayoría de enfermedades autoinmunes de inmunodeficiencia y de dolor son adecuadas, sin embargo También tenemos que tener en cuenta que teniendo en base lo que dice la declaración de Madrid y la importancia del comité científico internacional que se reunió en el 2017, que es una experiencia de múltiples personas, de pronto no sabes, la declaración de Madrid de ozonoterapia es un consenso mundial que se hace con todos los ozono terapeutas y en esa declaración no solamente exponemos nuestros estudios, nuestras experiencias, también, nuestros inconvenientes y toda la sistemática de estudio que se hace a nivel mundial, no solamente en Colombia, Estados Unidos, Alemania, Rusia, todos los países, son más de 23 asociaciones mundiales que se agremian a hablar de ozonoterapia y poder decir los objetivos de una gran práctica con precisión y seguridad, para ello se ha clasificado en tres bases fundamentales en tres categorías, para ellos la primera categoría que tiene un gran éxito terapéutico son las enfermedades que tienen que ver con isquemias avanzadas ya sabiendo porque, porque ya lo hemos explicado mucho sobre la parte circulatoria, los pacientes con síndrome de fatiga crónica y fibromialgia, en pacientes con enfermedades ortopédicas y osteoartritis, en pacientes con sintomatología por enfermedades crónicas y recurrentes de la vía oral, y enfermedades infecciosas sistémicas y localizadas podemos hablar de hepatitis podemos hablar de candidiasis vaginales, candidiasis intestinales, ya son las de clasificación de primera categoría, donde vemos que es muy importante el impacto ya en la segunda categoría hay pacientes que tienen una respuesta pero que no es tan... qué son pacientes con fatiga por cáncer, el paciente asmático el paciente con demencia senil, el paciente con metástasis y como última categoría son los pacientes con enfermedades menos sistémicas pero que también tiene un Impacto, como dice el doctor me quedo con dolor y enfermedades de tipo inmunológico

Experto 11: Muchísimas gracias vuelvo al punto teniendo en cuenta la multiplicidad de elementos moleculares y componentes moleculares que se inducen frente a la presencia del ozono, indudablemente todos los procesos de oxidación que ya se imaginarán son muchísimas las patologías en ese sentido, todo aquello que esté frente a situaciones de hipoxia está perfectamente claro como mejora la disociación de oxígeno y como realmente podemos aportar mejor oxigenación a los tejidos, procesos inflamatorios crónicos y principalmente, porque podemos aquí hacer la modulación, Qué es un punto tan clave, microbicida utilizándolo incluso a concentraciones elevadas y localmente para tratamientos, en la inmunomodulación, básicamente por la regulación de la fagocitosis y la modulación de la producción de citoquinas, el manejo de alérgenos que daría, un efecto analgésico, tiene propiedades de proxicante porque mejora la función hepática y renal, y como ya lo decía el experto 3, energizante porque indudablemente mejoran la producción de ATP, por lo tanto si consideramos todos estos aspectos de lo que sería desde el punto de vista del impacto fisiopatológicamente hablando, tiene muchas acciones en muchas patologías

Experto 12: Yo también quiero responderlo con respecto en lo que he tenido en mi práctica clínica, lo principal en la que yo recomendaría el uso de ozonoterapia, es el enfermedades circulatorias, sin embargo cuando uno mira la literatura y también pues lo he visto pero no con tanta frecuencia en mi consulta, lo que es manejo inflamatorio y de dolor que es insuperable porque puede ser que solo el ozono no logré mejorar la totalidad del cuadro, pero si tú puedes estar tranquilo, de colocar el ozono y no tener efectos adversos, de estar tranquilo en cuanto a la evolución del paciente después de que sale del consultorio, algo que no te pasa totalmente con los analgésicos que existen en la actualidad.

Moderadora: Todos los argumentos que nos han dado serán tenidos en cuenta para nuestro análisis, porque en el informe técnico científico se tiene que hacer un análisis y por eso se hace este panel de expertos, pero dando continuidad con la pregunta específica, si la ozonoterapia es cosmética o suntuaria, queremos precisar en qué condiciones consideran cada uno de ustedes que la ozonoterapia es estética o cosmética.

Les vamos a facilitar un formulario, pero este formulario es para que ustedes de acuerdo a las patologías o condiciones que hay en ese formulario no señalen, en cuáles consideran ustedes que tienen un propósito cosmético o suntuario y en tiempo real vamos a ver ahorita las respuestas. Entonces por favor voy a dar un tiempo de 10 minutos para que miremos los resultados si alguno tiene algún problema para abrir el formulario nos puede escribir por el chat.

3. De acuerdo con el panel de expertos en las siguientes condiciones se considera que la ozonoterapia tiene un propósito cosmético y/o suntuario:

Formulario*

Experta 10: Tengo una duda en el apartado de sistema de comentario, es que cuando tú me hablas de alopecia existen muchos tipos de alopecia, areata, infecciosa, psicógena, alopecia androgénica, si tú me hablas de una alopecia de tipo areata, donde cuando hay un proceso infeccioso, dependiendo de la alopecia deberíamos especificar Porque si es un alopecia de tipo genético pues no, es suntuario y no le va a hacer nada, pero sí es una alopecia areata que es una paciente qué es asequible, entonces ahí quedaría como alopecia, le faltaría el apellido para ser más específico.

Moderadora: Doctora Si usted considera que es muy amplio, en la parte de abajo, hay una parte donde se puede llenar, para que ustedes metan algunas de las condiciones que consideran cosméticas o suntuaria que no estén incluidas en ese formulario.

Vamos a proyectar la pantalla, las que vamos a considerar como cosméticas o suntuarias, serian la mitad más 1.

Como vemos acá tenemos 11 respuestas de los expertos, teníamos 12 expertos en total, pero la experta 5, se tuvo que retirar y no sé si tuvo dificultades con el proceso, pero no nos ha podido responder, entonces vamos a analizar con estas 11 respuestas.

Para determinar Cuáles de estas vamos a dejar como por consenso, por decirlo de alguna manera o porque la mayoría ya ha decidido que sí tiene un propósito cosmético o suntuario, vamos a dejar como la mitad más uno, en este caso sería entre 6 y 7 votos de estas opciones tiene entre 6 y 7 votos entonces la seleccionaríamos, como que tendría una indicación cosmética o suntuaria de acuerdo a las consideraciones de los expertos.

Entonces voy a empezar a mostrarles en el primer grupo de preguntas tenemos el número de expertos que votaron y el porcentaje al que corresponde, Cómo ven para el primer

grupo no hay ninguna de las condiciones que los expertos hayan considerado que la ozonoterapia es cosmética o suntuaria.

En la siguiente pregunta de las enfermedades neurológicas Tenemos el mismo panorama, máximo hay de a dos respuestas en cada pregunta o en cada condición por lo tanto en este grupo tampoco tenemos indicaciones que según los expertos se consideren que son cosméticas o suntuarias.

En el tercer grupo del sistema tegumentario, tenemos en alopecia, 5 respuestas, pero igual no alcanza en la mayoría para determinar que está tenga una indicación cosmética o suntuaria, Entonces tampoco tendríamos acá alguna indicación que los expertos consideran que es cosmética o suntuaria

En las indicaciones en odontología tenemos blanqueamiento dental, que 9 respuestas Y que estos 9 expertos consideran que el blanqueamiento dental Sí podría ser cosmético o suntuario el uso de la ozonoterapia.

En enfermedades inflamatorias e infecciosas tenemos el mismo escenario no se cumple la mayoría.

En otras indicaciones que es un grupo bastante amplio tampoco tenemos que consideren que la ozonoterapia sea cosmética o suntuaria

Y acá hay consideraciones como, a las estrías, las lipodistrofias, los procedimientos de belleza en general, hay una respuesta que dice en las que señalamos que es suntuario y cosmético, es en realidad que quiero mostrar que esto no tiene un uso clínico.

Disminución de líneas de expresión y alopecia sobre todo de origen hereditario.

Y en la pregunta de las enfermedades del sistema tegumentario, señalar que el uso de la ozonoterapia tiene un uso cosmético suntuario, es importante aclarar que existen muchas causas de alopecia androgénica que no habría ninguna indicación, pero si es infecciosa si habría indicación.

Entonces con esas indicaciones que por literatura nosotros habíamos determinado que tiene usó la ozonoterapia, la única que según el grupo de expertos considera por mayoría, que tiene un uso cosmético o suntuario es el blanqueamiento dental, sin embargo, les propongo que evaluemos rápidamente, podemos votar en el chat por estas que se precisaron, si también alcanzaríamos a mayoría, les voy a proponer que para estrías y lipodistrofias, si ustedes consideran que tiene un uso cosmético o suntuario en el chat pongan Sí y si no tiene un uso cosmético o suntuario la ozonoterapia pongan no, Y así vamos sacando este grupo que consideraron como adicionales.

Voy a hacer la pregunta clara, en lipodistrofias y estrías tendría un uso cosmético o suntuario sí o no,

Votación 6 por el sí.

¿Para procedimientos de belleza en general el uso de la ozonoterapia puede considerarse cosmético o suntuario? la misma mecánica sí o no

Votación 9 votos sí.

Hasta el momento tendríamos que la ozonoterapia con uso cosmético o suntuario según los expertos sería en blanqueamiento dental, estrías y lipodistrofias y procedimientos de belleza en general.

Disminución de líneas de expresión y alopecia sólo de origen hereditario la misma mecánica.

votación 11 votos sí.

Y finalmente celulitis, no sé si quieran hacer alguna precisión sobre esta celulitis, o votamos solamente como celulitis general.

Experta 6: Yo no hice el aporte, pero creo que sí es importante definir si estamos hablando de celulitis, de la retracción del tejido celular subcutáneo o la persona que la propuso si está hablando de celulitis infecciosa.

Moderadora: La respuesta del experto 7 es, de acuerdo a lipodistrofia, no es celulitis infecciosa.

Experta 6: Experto 12 la celulitis infecciosa se refiere al compromiso por bacterias en tejido celular subcutáneo.

Experto 12: De acuerdo es que el término de la lipodistrofia o la llamada celulitis de los reinados pues obviamente sería un uso suntuoso o cosmético.

Moderadora: Expertos ustedes consideran que deberíamos votar o lo dejamos englobado en la primera que se votó.

Experto 12: Porque no reformular la pregunta, si en lipodistrofia en alteración del tejido subcutáneo graso se considera suntuoso o no, porque ahí toca aclarar qué tipo de celulitis estamos hablando.

Moderadora: ¿Si voy a hacer una pregunta también para usted, en la primera evaluamos estrías y lipodistrofias usted cree que es necesario volverla a votar como usted lo está planteando?

Experto 12: No para nada Qué es esa Cómo Me repites celulitis entonces ayudó esa confusión por mi parte.

Moderadora: Acá se escapó otra, es la alopecia el androgénica, entonces, ¿se considera cosmético o suntuaria el uso de la ozonoterapia en la alopecia androgénica? la misma mecánica por favor votamos sí o no.

Votación 9 votos sí.

Experta 6: Yo quisiera plantear una realidad respecto a la dermatología, yo quisiera hacer una aclaración, y si pudiéramos después de la aclaración hacer una votación respecto al uso cosmético de la ozonoterapia en acné, nosotros como dermatólogos tenemos muchísimas terapias que nos ayudan significativamente para el manejo del acné, peeling, IPL, por mencionarles un par de miles que si bien son útiles no significa que no sean cosméticas o suntuarias. Y son útiles y van muy bien y tienen una gran cantidad de evidencia científica Y eso no quita que no sean cosméticas o suntuarias. Y mi invitación es porque realmente el acné es una enfermedad que puede alterar significativamente la calidad de vida de medicamentos como la isotretinoína, cambian el curso de la enfermedad y aun así durante mucho tiempo, no fueron cubiertas por nuestro sistema de salud, evidentemente como dermatóloga le doy una importancia gigantesca al acné, considero que la ozonoterapia viéndola desde esta perspectiva que les estoy diciendo como dermatóloga, yo quisiera que pudiéramos de pronto hacer una discusión, sobre si podríamos volver a votar sobre el acné en esta perspectiva que les estoy dando como dermatóloga.

Experto 3: Si me permite yo quisiera dar mi opinión sobre el tema, es posible que diferíamos mucho sobre el concepto de que es el acné, pero seguramente alguno de mis colegas va a compartir conmigo esta posición, y para mí el acné no es una enfermedad únicamente de la piel es una enfermedad sistémica y de origen infeccioso y en tales casos la ozonoterapia podría ser una alternativa interesante posiblemente no indispensable, pero sí interesante y es una alternativa útil.

Experta 6: Yo no estoy diciendo que no sea útil, fíjese en lo que le estoy hablando le estoy hablando de peelings de IPL, qué son terapias que usamos frecuentemente los dermatólogos que son muy útiles, pero siguen siendo cosméticas o suntuarias.

Moderadora: Gracias doctores, la consideración que tiene la experta 6 También se va a tener en cuenta en el análisis, pero por términos de transparencia en todo el proceso, no podemos volver a repetir el cuestionario, pero claro que se tendrá en cuenta para el análisis.

De acuerdo al cuestionario y el conteo de votos que hicimos, estas son las condiciones en las que se considera que la ozonoterapia tiene un propósito cosmético o suntuario

Blanqueamiento dental	9
Lipodistrofias y estrías	6
Procedimientos de belleza en general	9
Disminución de líneas de expresión y alopecia de origen hereditario	11
Alopecia androgénica	

Siguiendo con el proceso voy a hacer la pregunta a los expertos, considerando lo anterior y de acuerdo a las indicaciones de cosmético o suntuario que decidimos anteriormente en Colombia la ozonoterapia Debería ser excluida de la financiación con recursos públicos asignados a la salud por tener un propósito cosmético o santuario en las condiciones definidas previamente.

Experto 1: Yo quisiera en este sentido hacer una consideración histórica, la ozonoterapia no es nueva, es una técnica que lleva varios años, es una técnica inicialmente que fue desarrollada en Alemania y se extendió a Rusia posteriormente fue ingresando a diferentes países de Europa y en América, nos ingresó y nos formó el centro de investigaciones de La Habana a muchas personas que iniciamos la ozonoterapia, en ese orden de ideas la ozonoterapia viene haciendo un recorrido muy grande en el sentido de aumentar la evidencia, aumentar la investigación, aumentar los grupos de trabajo ya sea a través de asociaciones, a través de congresos, a través de simposios, a través de publicaciones, de guías de formación, en este momento hay diplomados de ozonoterapia avalados por universidades en diferentes países, inclusive Incluyendo a Colombia, entonces esta es una terapia que se ha venido abriendo paso poco a poco, y cómo se debe hacer con trabajo con dedicación y con el esfuerzo de muchos médicos que trabajamos en ozonoterapia en ese sentido pienso que hemos ganado un espacio grande a base de trabajo de todos estos factores que les he venido diciendo en ese sentido haciendo ese recuento histórico Consideró que la ozonoterapia es el momento no solamente de que no sea excluida, sino que se vea a la ozonoterapia como una posibilidad de coadyuvar en tratamientos, en las diferentes patologías que venimos tratando, por la necesidad de que los pacientes, que tenemos las diferentes patologías no

sean tratados, no solamente con un solo enfoque, sino que se abran enfoques diferentes Y esta es una oportunidad para que este tipo de terapias biooxidantes, donde se utilizan las propiedades del oxígeno y sus metabolitos, para no entrar en consideraciones más profundas de su mecanismo de acción, es la oportunidad para que empecemos a mirarla como una posibilidad. Entonces, en ese sentido, diría que yo considero que no debe ser excluida, precisamente por ese recuento histórico que les puedo contar, y es un trabajo grande de muchas personas en base a investigación, en base a desarrollo, en base a que los equipos hemos logrado que cumplan las normas, es una terapia que tiene una dosis exacta, que debemos darlas con una dosis, conocemos las dosis, conocemos las guías, conocemos qué debemos hacer y qué no debemos hacer, que pacientes incluir, qué pacientes es excluir, en ese sentido y para cortar un poquito consideraría que la ozonoterapia no debe ser excluida por estas razones que les acabo de contar.

Moderadora: Doctor, ¿teniendo en cuenta las condiciones que definimos en la diapositiva anterior, que era estrías, que fue distrofia, usted considera que debería ser excluida de la financiación con recursos públicos asignados a la salud?

Experto 1: De que la hipo distrofia específicamente?

Moderadora: Sí de las condiciones que en la diapositiva anterior ya definimos como cosméticas o suntuarias.

Experto 1: Sí específicamente la votación es clara, porque el panel de expertos considera que la hipo distrofia primero no debe ser incluida con recursos del estado, por qué es suntuario es cosmética y tampoco tiene la evidencia suficiente para demostrar que cumple y ahí voy a hacer una consideración técnica, muchos equipos que como equipos de ozono realmente no son equipos de ozono.

Moderadora: Voy a hacer una llamada al orden, les agradezco, estamos en un marco lógico en el que les agradecemos respondan la pregunta, el proceso lógico que hicimos anteriormente fue que ustedes nos ayudarán a definir esas condiciones que ustedes consideran que son cosméticas y suntuarias Y a partir de esas que ya les mostramos con los votos y demás queremos que por favor nos respondan esta pregunta. Después de responder esta pregunta para tener Claridad sobre la recomendación que queremos generar vamos a abrir un espacio para estas consideraciones adicionales que ustedes quieran tener

¿Entonces doctor le repetimos la pregunta, en Colombia la ozonoterapia debería ser excluida de la financiación con recursos públicos asignados a la salud por tener un propósito cosmético y suntuario en las condiciones definidas previamente?

Experto 1: Que, si era excluida no, no debe ser excluida, por todas las consideraciones que te dije anteriormente históricas y de trabajo que se viene haciendo con la ozonoterapia, por toda la evidencia científica que tenemos, que hay hasta este momento y por todas esas consideraciones, no debe ser excluida.

Experto 4: Es que lo que pasa es que esta pregunta cuando uno la lee así, es una pregunta que valdría la pena desglosarla, porque se uno la lee así, categóricamente uno podría quedar como que estamos excluyendo la ozonoterapia de la financiación con recursos públicos, Entonces pienso que la pregunta valdría la pena desglosar la y que quede la pregunta dividiendo la ozonoterapia clínica de la ozonoterapia cosmética y suntuaria en las condiciones anteriormente definidas, porque así como ésta Sí nosotros votamos estamos diciendo que no estamos de acuerdo con que la ozonoterapia sea aprobada, sea financiada con recursos públicos.

Moderadora: La pregunta para darles claridad, el criterio denominación fue la ozonoterapia como un global entonces no podemos hacer como tipos de ozonoterapia, pero entonces les propongo que pongamos la pregunta, por tener un propósito cosmético y suntuario en las siguientes condiciones.

4. Considerando lo anterior ¿en Colombia, la ozonoterapia debería ser excluida de la financiación con recursos públicos asignados a la salud por tener un propósito cosmético y/o suntuario en las siguientes condiciones?

Blanqueamiento dental	9
Lipodistrofias y estrías	6
Procedimientos de belleza en general	9
Disminución de líneas de expresión y alopecia de origen hereditario	11
Alopecia androgénica	

Experto 1: En esas condiciones, blanqueamiento dental, lipodistrofias y estrías, procedimientos de belleza en general, disminución de líneas de expresión y alopecia de origen hereditario y alopecia androgénica si debiesen ser excluidas.

Experto 2: Debe ser excluida

Experto 4: Considero que, en blanqueamiento dental, lipodistrofia y estrías, procedimientos de belleza en general y disminución en líneas de expresión y alopecias de origen hereditario y alopecia androgénica si se debe excluir

Experta 6: Sí, considerando lo anterior en Colombia la ozonoterapia debería ser excluida de la financiación con recursos públicos asignados a la salud por tener un propósito cosmético o suntuario en las siguientes condiciones blanqueamiento dental lipodistrofias y estrías procedimientos de belleza en general, disminución de líneas de expresión y alopecia de origen hereditario y alopecia androgénica, Si.

Experta 8: Voto Sí a la siguiente pregunta de no financiar la ozonoterapia con propósitos cosméticos o suntuarios en las condiciones de blanqueamiento dental, lipodistrofias y estrías, procedimientos de belleza en general, disminución de líneas de expresión y alopecia de origen hereditario y alopecia androgénica

Experto 9: Voto sí, ante el propósito cosmético suntuario de blanqueamiento dental, lipodistrofias y estrías, procedimientos de belleza en general, disminución de líneas de expresión y alopecia de origen hereditario y alopecia androgénica

Experta 10: Voto si a la pregunta dónde se considera que en Colombia la ozonoterapia, debería ser excluida de la financiación con recursos públicos asignados a la salud por tener un propósito cosmético o suntuario en las siguientes condiciones: blanqueamiento dental, lipodistrofias y estrías, procedimientos de belleza en general, disminución de líneas de expresión y alopecia de origen hereditario y alopecia androgénica

Experto 12: Tal como está reformulada la pregunta considero que sí debe ser excluida, en esas condiciones que están en la pregunta.

Moderadora: Vamos a abrir un espacio para las consideraciones adicionales.

Experto 7: Con mucho respeto yo les pedía que me permitieran intervenir antes de la votación, entiendo y me declare impedido para votar, pero quería hacer estas aclaraciones, cuando se hizo la propuesta de excluirla, una de las justificaciones era que

no tiene evidencia científica, que sólo se usa buscando un efecto cosmético, que la FDA no la ha probado, entonces yo quiero hacer esta aclaración, la ozonoterapia luego de su aparición, su descubrimiento y su desarrollo en Alemania, llegó en 1800 a Estados Unidos y tuvo un gran auge, se utilizó durante la Primera Guerra Mundial, Tesla el inventor mundialmente conocido, patentó un equipo médico en Nueva York que todavía permite el ejercicio en Estados Unidos, aunque la FDA, lo prohíbe, los estados tienen la autonomía y a criterio en 14 de esos estados, a criterio médico, y en California a criterio del paciente, puede pedir que se le haga un tratamiento, mientras se demuestre qué es seguro, que tiene respuesta clínica y que el médico está titulado.

Entonces esa gran influencia que tiene la FDA en los conceptos sobre lo que son desarrollos farmacológicos o implementos, equipos, etcétera, es lo que nos ha influenciado. En 1933 la asociación americana de médicos, AMA, propuso más para sacar de la crisis a la industria farmacéutica, inició todo un lobby para que se prohibiera la ozonoterapia, pero como les digo en 15 estados se puede realizar. En 1964 la FDA publicó un documento donde oficializaba la prohibición de la ozonoterapia en pro de que se desarrollará la industria farmacéutica, y eso es lo que explica porque nosotros no tuvimos ni conocimiento, ni la influencia de los Estados Unidos en el desarrollo de la ozonoterapia, Y como decía el doctor hay que sanar un error histórico que se ha cometido Qué es el desconocimiento de la participación del Dr. Germán Duque Mejía, qué en 1979 trajo el primer equipo alemán, y yo puedo decir y estamos trabajando en eso, en un proyecto de investigación, que el primer equipo que salió de Alemania "ozonosan" patentado por el doctor Hanzlen, para ozonoterapia, llegó a los Robles en Popayán, desafortunadamente de toda esa gran experiencia que se tuvo clínica y de aplicación no se publicó oficialmente, no se documentó y por eso digamos que la ozonoterapia entró en desuso. Entonces desde ese punto de vista, no se puede sesgar, ciñéndonos a la pregunta que hacían, la ozonoterapia su eje fundamental no es estético, por lo tanto no se debe excluir, desde la propuesta que se hace porque lo que podemos y lo que debemos hacer, es aprovechar esta oportunidad para asesorar al Ministerio de salud, en que permita un ejercicio clínico científico, en que garantice que el Invima empiece a generar las condiciones para evaluar todos los equipos y todos los insumos que se están produciendo para garantizar la seguridad del paciente, en pro de eso era mi intervención, muchas gracias.

Moderadora: Para precisar un poco Esta es sólo una parte de la nominación de la ozonoterapia, hay otro grupo específicamente la UDEA, que está desarrollando toda la parte de efectividad y seguridad, Entonces digamos que el proceso está por partes y aquí estamos en el criterio A, que es el criterio de cosmético y suntuario, la UDEA está realizando toda la parte de efectividad y seguridad.

Experto 1: También quería referirme a la última pregunta, aunque sé que tengo que abstenerme del voto, pero tengo que hacer una aclaración importante sobre los costos que se relacionan con la ozonoterapia. Recordemos que podríamos definir tres tipos de costos básicos en salud que son la costo-efectividad costo beneficio y la costo utilidad, cuando estamos hablando de efectividad estamos hablando del costo y la efectividad demostrada de la terapia en este caso podríamos decir cómo lo han referenciado los colegas anteriormente que el estado de la ozonoterapia en Colombia ha sido históricamente reconocido, después de haber pasado por los Robles empezamos a hacer ozonoterapia en el año 1993, la limitación grande que teníamos eran los equipos, y actualmente tenemos una gran evolución en equipos, un auge importante, por esa razón también, no solamente la ozonoterapia en Colombia, sino también en el mundo que se

refleja en la efectividad, y en el número de publicaciones que existen sobre el tema en particular, si bien una revisión hace 5 años teníamos muy poquitas revisiones de efectividad de la ozonoterapia, hoy pasamos de más de 1000 estudios que relacionan la ozonoterapia de alguna manera en algún grado de efectividad tanto la efectividad de la ozonoterapia qué es un estado del arte, que aún sigue en construcción y le muestra grandes perspectivas, es más barata que muchos procedimientos médicos, que hoy se hacen de manera similar, sobre todo por ejemplo en casos como el del dolor. El segundo caso es el del costo beneficio, que es comparar el costo de la ozonoterapia con otro tipo de tratamientos, y en este caso especialmente en el tratamiento del dolor osteoarticular, el costo beneficio de la ozonoterapia, se lleva muy por delante, los costos de otro tipo de procedimientos, especialmente los quirúrgicos, relacionados en el plan.... Y ese es sólo un ejemplo de las posibilidades que podría tener el costo beneficio de la ozonoterapia en esta patología del dolor y posiblemente en otras.

Y por último quiero referirme a la costo utilidad, que se refiere a dos cosas fundamentales en términos de costos, uno tiene que ver con la calidad de vida de los pacientes y el tiempo de vida que se puede administrar a los pacientes con calidad, por lo tanto el costo utilidad implica también la medición de la calidad de vida de los pacientes así sea un tratamiento específico y ya hay algunas referencias bibliográficas importantes que muestran un aumento importante de la calidad de vida en los pacientes que se han tratado con gran hemoterapia mayor y además con aceites ozonizados en pacientes que han tenido úlceras de decúbito lo tanto en conclusión quiero decir que teniendo en cuenta estos tres elementos la costo-efectividad el costo beneficio y la costo-utilidad en Colombia si debería tenerse en cuenta la ozonoterapia para ser financiada por recursos de la salud pública del país. Gracias Moderadora: Voy a leer la consideración de la experta 5 que no nos pudo acompañar hasta el final pero ella nos envía su consideración, ella dice creo que la ozonoterapia no debe ser financiada con recursos públicos en ninguna indicación, si bien existe algo de evidencia en su aporte al manejo de varias condiciones especialmente en las asociadas al dolor crónico, su falta de evidencia contundente y la falta de regulación en la formación en quienes practican esta terapia debe ser excluida en su totalidad.

Hay alguna consideración adicional.

Experto 4: Nosotros a través de la asociación colombiana de ozono habíamos enviado a ustedes una vasta literatura, libros, artículos, y todo lo relacionado con lo que hay desde el punto de vista científico, desde sus inicios hasta nuestros días, en la literatura científica entonces, considero que es importante tenerlo en cuenta, para poder dar un criterio sobre si existe o no evidencia científica en el uso de la ozonoterapia a nivel mundial y Considero que la población colombiana nuestra población merece necesita y tenemos que tener una preparación de médicos profesionales que muchos ya están muy bien preparados para poder brindar esta excelente herramienta terapéutica, para el uso de nuestra población y de nuestros pacientes.

Experta 6: Yo como representante Asocolderma, Solamente voy a hacer referencia a las patologías dermatológicas que ustedes nos han pedido el favor de dar una opinión, como representante de la asociación colombiana de dermatología consideramos que la terapia para el acné Persia en todas sus presentaciones tanto con componente genético inmunológico e infeccioso, las dermatitis huyen aproximadamente el 50% de dermatología, la psoriasis, los abscesos en piel, las quemaduras cicatrización de heridas, eccemas celulitis fibrosis post quirúrgica forunculosis y en general cualquier otra patología dermatológica, no tiene evidencia suficiente para que tenga una financiación con recursos

públicos asignados a la salud, si bien no estamos diciendo con lo que estoy afirmando en este momento que no sirva, sino que no tenemos evidencia suficiente para que se ha financiado con recursos públicos. Como asociación no estamos de acuerdo con que se apoye económicamente con recursos de la nación la terapia para estas patologías.

Experta 10: Gracias por el espacio. La idea es que como cualquier terapia clínica se requieren de tres pilares fundamentales, para que sea efectiva y no solamente lo más importante va a ser siempre el recurso humano pero también necesitamos unos equipos de excelente calidad y eso es importante y creo que este espacio se nos da para eso debemos contar con personas muy calificadas. También queremos como asociaciones médicas, en medicinas de ozonoterapia en Colombia que ejercemos, que podamos definir las pautas de manejo y actuar médico ahí es como cuando la persona se hace el Botox, yo comparé cuando me pusieron. Yo decía es como el Botox el Botox lo usamos para fines es muy cosméticos, uno es criterios clínicos claros. Y si la persona lo usa adecuadamente vamos a tener unas respuestas también, entonces, como asociación y como médico ozono terapeuta para mí es fundamental qué en Colombia existen unas pautas claras de poder ejercer nuestra práctica como ozonoterapia porque podemos tener unos resultados mejores podemos hacer estudios. Che convaliden todo lo que de pronto falta por demostrar y sería importante además como aquí en Colombia creemos soy especialista en esta rama y en mi universidad vimos cátedra de ozonoterapia como una Facultad de Medicina legalmente constituida entonces. La idea es también el personal médico los equipos estén regulados obviamente necesitamos que el paciente conocimiento aclaran las limitaciones los accesos y tengamos la posibilidad. Entonces como todo en medicina necesitamos un control, no solamente del paciente de los médicos que ejercen y también de los equipos que vamos a utilizar, esto nos llevará a fin que si el gobierno apoya la investigación poder determinar con literatura propia no extranjera que creo que es lo que hace falta eso podemos organizar todos en función del conocimiento universal en Colombia de hacer actividades investigativas que podamos demostrar en unos lados se ha podido hacer y en Colombia por falta de literatura y de apoyo y muchos lo hacemos de nuestro bolsillo por asociaciones otros de investigaciones. Yo también estoy haciendo investigación terapia a pacientes con cáncer mis recursos propios entonces quisiera uno va a ser mucho más y poder demostrar de una forma más científica lo que en muchos lados se está haciendo, pero creo que este es un espacio que vamos a ganar. Gracias a ustedes de antemano, antes que terminemos, la invitación por este espacio que nos ha aportado muchísimo.

Experta 8: Yo quería con lo que acaba de decir la doctora, era algo que quería enfatizar, que hasta la doctora presidenta o representante de la asociación dermatológica decía que no había una formación, en Colombia realmente es muy poco lo que se tiene por formación no lo incluyen en las facultades de pregrado que debería ser incluido yo lo conozco porque las facultades de Salamanca en España, está incluido, Esto no es algo que venga de la nada y que no tenga evidencia clínica ni que hayan estudios, realmente son décadas, siglos de estudio con la ozonoterapia por eso se incluye en tantos sitios y ha estado inclusive en el sistema de salud de varios países, entonces no se puede decir que no tengamos una formación porque realmente nuestras universidades que no sean de acá de Colombia, si la vimos y si existe con una gran evidencia científica realmente y acá rápido miro qué para patologías dermatológicas a una base de datos posnet y encuentro 58 artículos así rapidito, sólo de acné, entonces, a mí como parte de la invitación, es que revise la literatura bien a fondo y en cuidado porque si hay, que no sea de conocimiento de todo el mundo, no es que no exista, entonces, hay que hacer con estos criterios que son tan importantes, hay que tenerlo muy presente, eso sería todo.

Experto 3: En Colombia si tenemos formación académica que ha ido evolucionando, empezamos concursos informales y ya tenemos dos cursos oficiales formales apoyados por universidades, por la asociación colombiana de ozonoterapia y otro en la universidad javeriana.

Experta 6: Sólo para hacer una pequeña aclaración, yo no hice ninguna intervención respecto a la formación, porque realmente no tengo como dar ninguna opinión al respecto, esa no fue la razón por la cual yo fui invitada, y yo no he hablado nada respecto a la formación en lo absoluto a la intervención de la doctora yo quiero que esto quede claro para lo que estamos haciendo en este momento, previo Ingresar a este panel de expertos se hizo una revisión sistemática de la literatura en donde identificamos algunos estudios en las patologías En dónde está indicada embargo estos estudios son la mayoría in vitro gran porcentaje en ratones Qué hay explícito excepto en las úlceras diabéticas algunos reportes de casos otros pacientes porque yo sí quiero que ustedes sepan que nosotros como asociación científica tomamos este panel de expertos como algo importante algo para lo cual teníamos que venir preparados y las intervenciones que hecho en representación de Asocolderma y los 900 dermatólogos que hacemos parte de la asociación colombiana de dermatología basado en una revisión juiciosa de la literatura en nuestra especialidad, razón por la cual no he opinado en ningún otro tema y creemos que nuestra opinión de nuestra especialidad está fundamentada en una adecuada revisión de la literatura, mi invitación como profesora de universidad que publiquen la experiencia que tienen hagan una revisión juiciosa entre todos ustedes para poder publicar lo que están haciendo y que en unos próximos encuentros, podamos hablar un poco más con esta experiencia que ustedes tienen tan amplia, pero qué es necesario poderla poner en un papel, que nos permita a todos los otros médicos, leer sobre lo que ustedes hacen. Muchas gracias.

Agradecimientos finales.

Anexo 5. Cuestionario panel expertos

The logo for the Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) features the acronym 'IETS' in a large, bold, sans-serif font. Below the letters is a horizontal line with vertical tick marks, and at the bottom are three stylized human figures in red.

Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Panel de expertos: Exclusiones

Estimado Dr (a):

Agradecemos su participación en la presente construcción colectiva. La información relacionada con su respuesta se mantendrá en el anonimato, garantizando la confidencialidad de los datos.

**Obligatorio*

De las siguientes enfermedades cardiovasculares, señale en cuales, el uso de la ozonoterapia tiene un uso cosmético o suntuario

- ☐ Enfermedad arterial coronaria
- ☐ Varices y teleangiectasias
- ☐ Ateromatosis obliterante
- ☐ tromboflebitis reciente

De las siguientes enfermedades musculoesqueléticas, señale en cuáles, el uso de la ozonoterapia tiene un uso cosmético o sintomático

- ☐ Dolor lumbar asociado a hernia discal lumbar
- ☐ Síndrome facetario
- ☐ Hernia discal cervical
- ☐ Espondilólisis y espondilolistesis
- ☐ Osteoartritis de rodilla
- ☐ Fibromialgia
- ☐ Síndrome doloroso miofascial
- ☐ Capsulitis adhesiva de hombro
- ☐ Bursitis de cadera
- ☐ Bursitis subacromial
- ☐ Síndrome del túnel del carpo
- ☐ Dolor por ruptura parcial de tendón supraespinoso
- ☐ Artritis reumatoide
- ☐ Osteoartritis vertebral
- ☐ estenosis lumbar espinal
- ☐ Dermatomiositis
- ☐ Osteocondrosis vertebral
- ☐ Sinovitis
- ☐ Trocanteritis
- ☐ Artrosis de cadera
- ☐ Epicondilitis

De las siguientes enfermedades neurológicas, señale en cuales, el uso de la ozonoterapia tiene un uso cosmético o suntuario

- ☐ Enfermedades neurodegenerativas incluyendo esclerosis múltiple
- ☐ Cefalea refractaria
- ☐ Síndromes dolorosos
- ☐ Síndrome doloroso regional complejo
- ☐ Neuralgia pos herpética
- ☐ Demencia senil
- ☐ Alzheimer
- ☐ Neuropatía óptica
- ☐ Enfermedad de Parkinson

De las siguientes enfermedades del sistema tegumentario, señale en cuales, el uso de la ozonoterapia tiene un uso cosmético o suntuario

- ☐ Manejo de úlceras en pie diabético
- ☐ Úlceras de etiología isquémica
- ☐ Úlceras crónicas
- ☐ Acné
- ☐ Abscesos en piel
- ☐ Alopecia
- ☐ Psoriasis
- ☐ Dermatitis
- ☐ Onicomycosis
- ☐ Quemaduras/cicatrización de heridas
- ☐ Eccema
- ☐ Celulitis
- ☐ Fibrosis post-quirúrgica
- ☐ Furunculosis

De las siguientes indicaciones en odontología, señale en cuales, el uso de la ozonoterapia tiene un uso cosmético o suntuario

- ☐ Caries dental
- ☐ Tratamiento de conductos
- ☐ Manejo de complicaciones inflamatorias luego de extracción de tercer molar como el dolor, edema, trismo, infección y osteítis alveolar
- ☐ Liquen plano oral
- ☐ Gingivitis y periodontitis
- ☐ Halitosis
- ☐ Osteonecrosis mandibular
- ☐ Dolor posoperatorio
- ☐ Eliminación de placa
- ☐ Blanqueamiento dental
- ☐ Hipersensibilidad de la dentina

De las siguientes indicaciones en enfermedades infecciosas y/o inflamatorias, señale en cuales, el uso de la ozonoterapia tiene un uso cosmético o suntuario

- ☐ Colibacilosis
- ☐ Osteomielitis
- ☐ Linfangitis
- ☐ Gangrena
- ☐ Amigdalitis crónica
- ☐ Inflamación pélvica crónica
- ☐ vulvovaginitis de repetición
- ☐ Mastodinia
- ☐ Infecciones e inflamaciones puerperales
- ☐ infección urinaria

De las siguientes indicaciones, señale en cuales, el uso de la ozonoterapia tiene un uso cosmético o suntuario

- ☐ Enfermedad degenerativa ocular (cornea, coreorretiniana, cristalino y macula)
- ☐ Enfermedad coclear
- ☐ Pérdida auditiva (neurosensorial y conductiva)
- ☐ Cirrosis hepática
- ☐ Alergias
- ☐ Prevención y tratamiento de toxicidad por quimioterapia
- ☐ Cistitis crónica cistitis inducida por radiación
- ☐ Tratamiento adyuvante en tumores sólidos
- ☐ Hepatitis C crónica
- ☐ Colón irritable
- ☐ Lupus
- ☐ Síndrome de Sjogren
- ☐ Eccemas anales, hemorroides, proctitis, estreñimiento
- ☐ Colitis ulcerosa (enfermedad de crohn)
- ☐ Hipercolesterolemia
- ☐ Gastritis, úlcera gástrica y duodenal
- ☐ VIH
- ☐ Pubalgias
- ☐ Depresión
- ☐ Síndrome cocleovestibular
- ☐ Síndrome vestibular periférico
- ☐ síndrome menopáusico
- ☐ Enfermedad renal crónica

¿Otras, cuales?

Tu respuesta

Digite sus iniciales *

Tu respuesta

Muchas gracias por su respuesta

Enviar

Anexo 6. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios

Diagrama PRISMA: Revisiones sistemáticas y metaanálisis

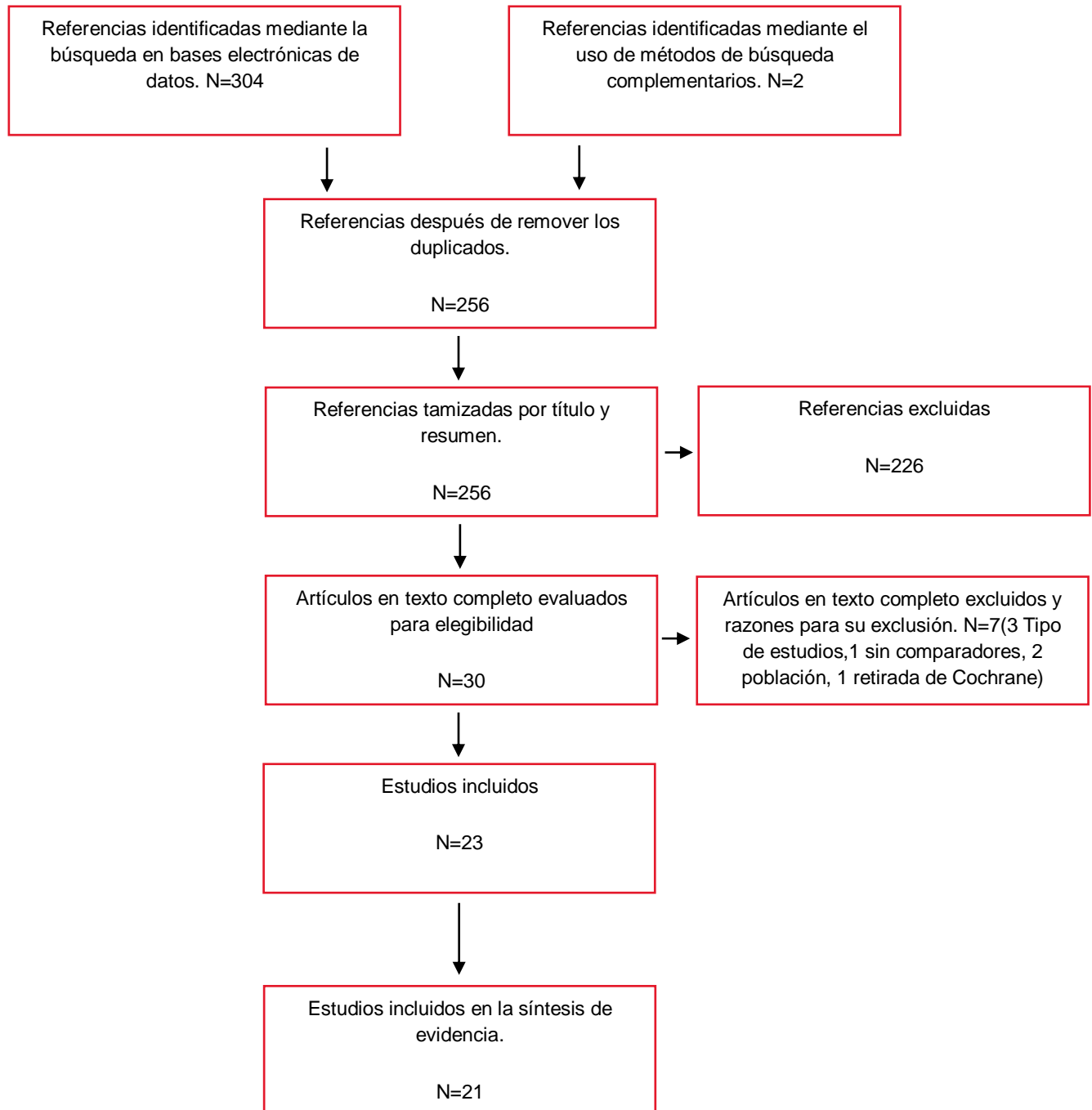


Diagrama PRISMA: Condiciones Osteomusculares estudios primarios

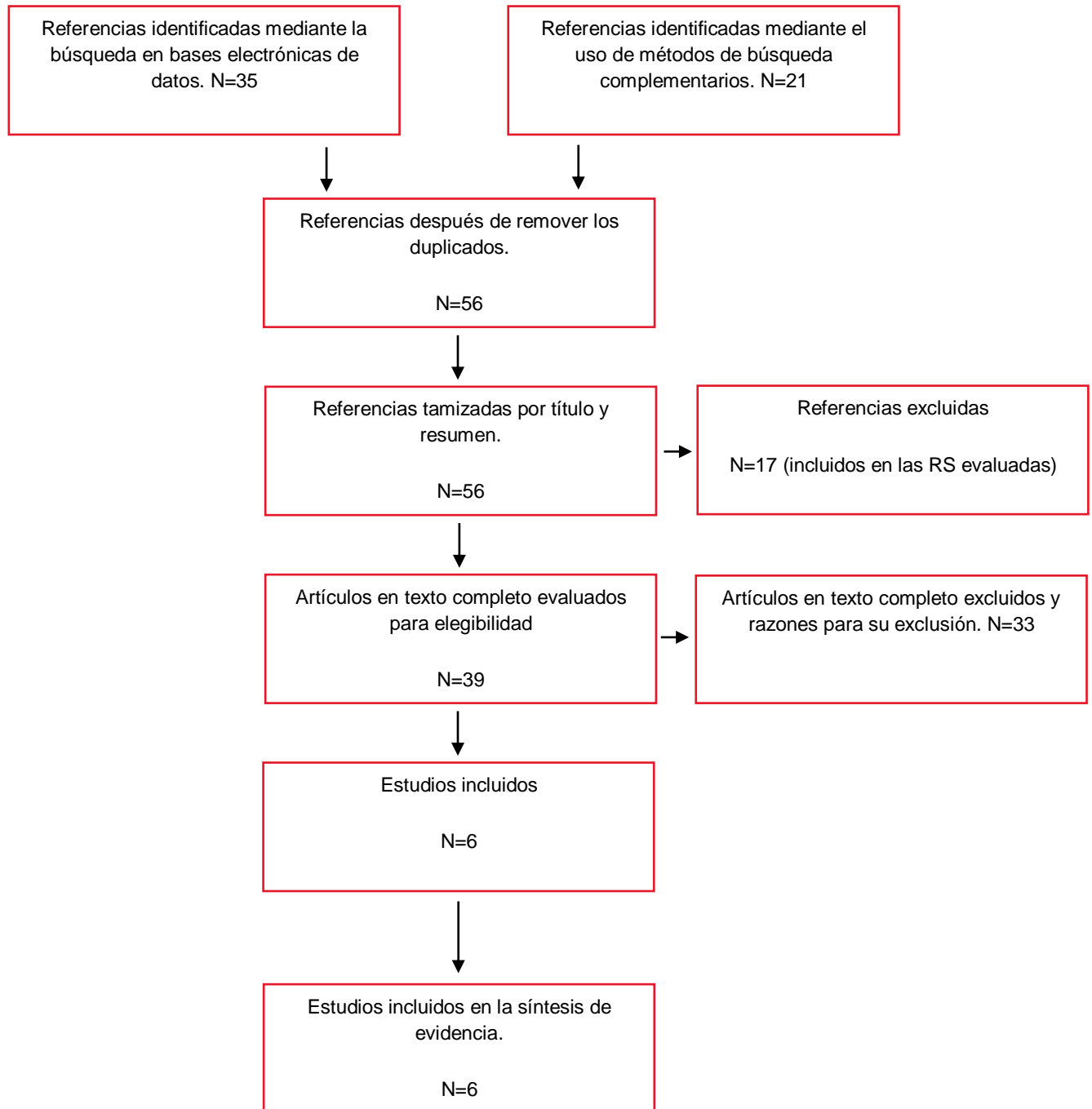


Diagrama PRISMA: Heridas y úlceras estudios primarios

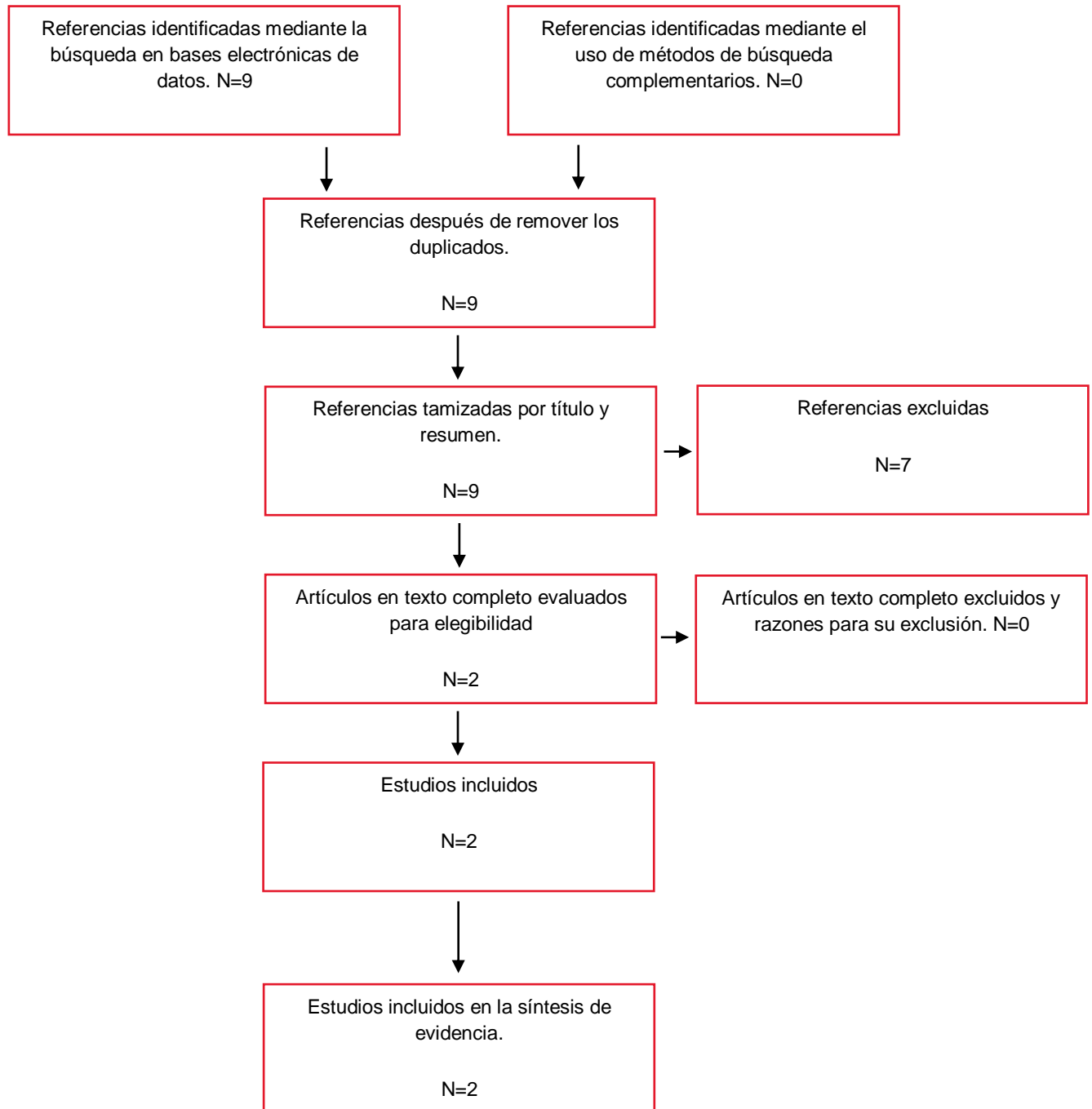


Diagrama PRISMA: Caries, periodontitis, disfunción temporomandibular estudios primarios

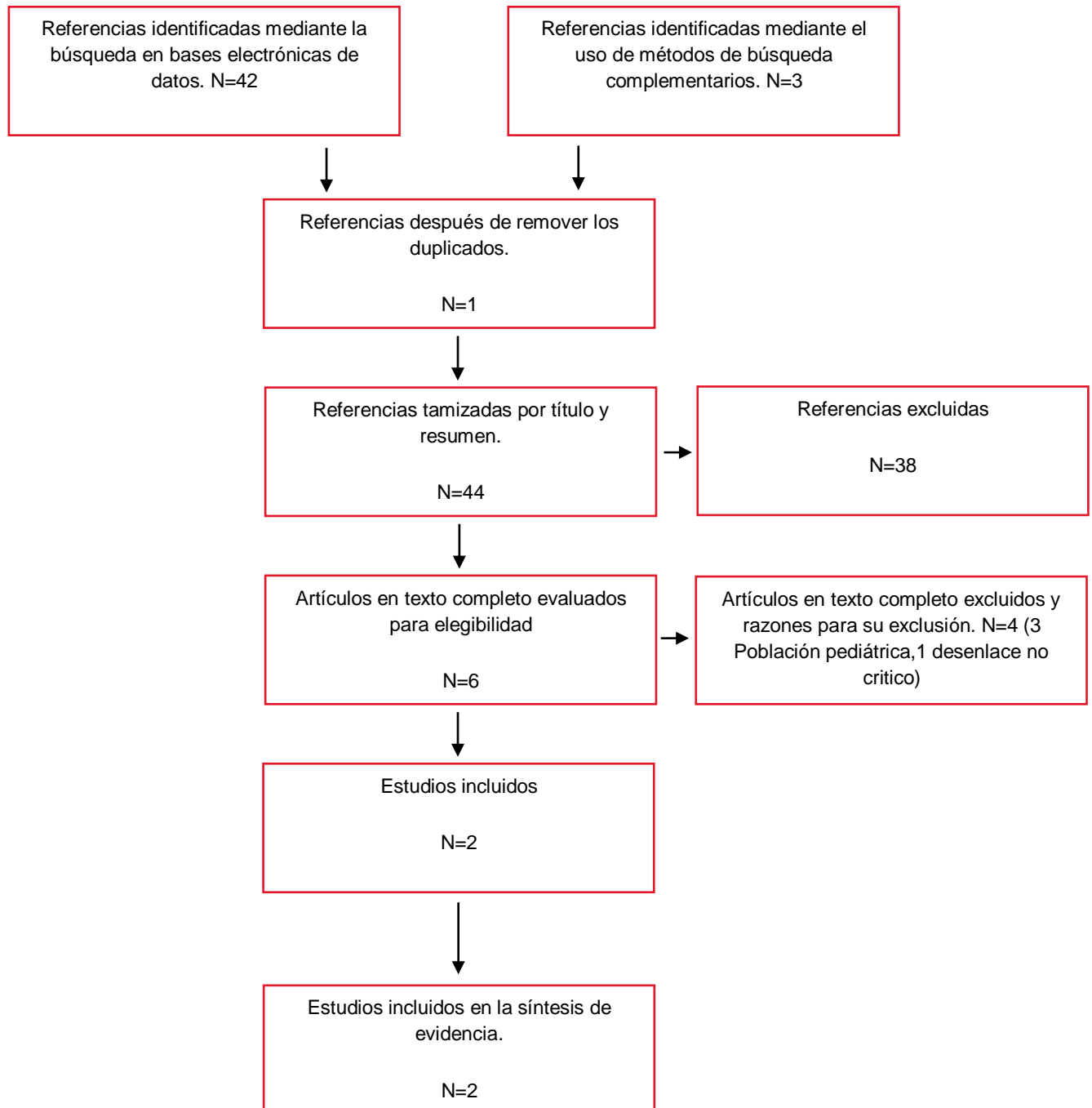


Diagrama PRISMA: Condiciones dermatológicas estudios primarios

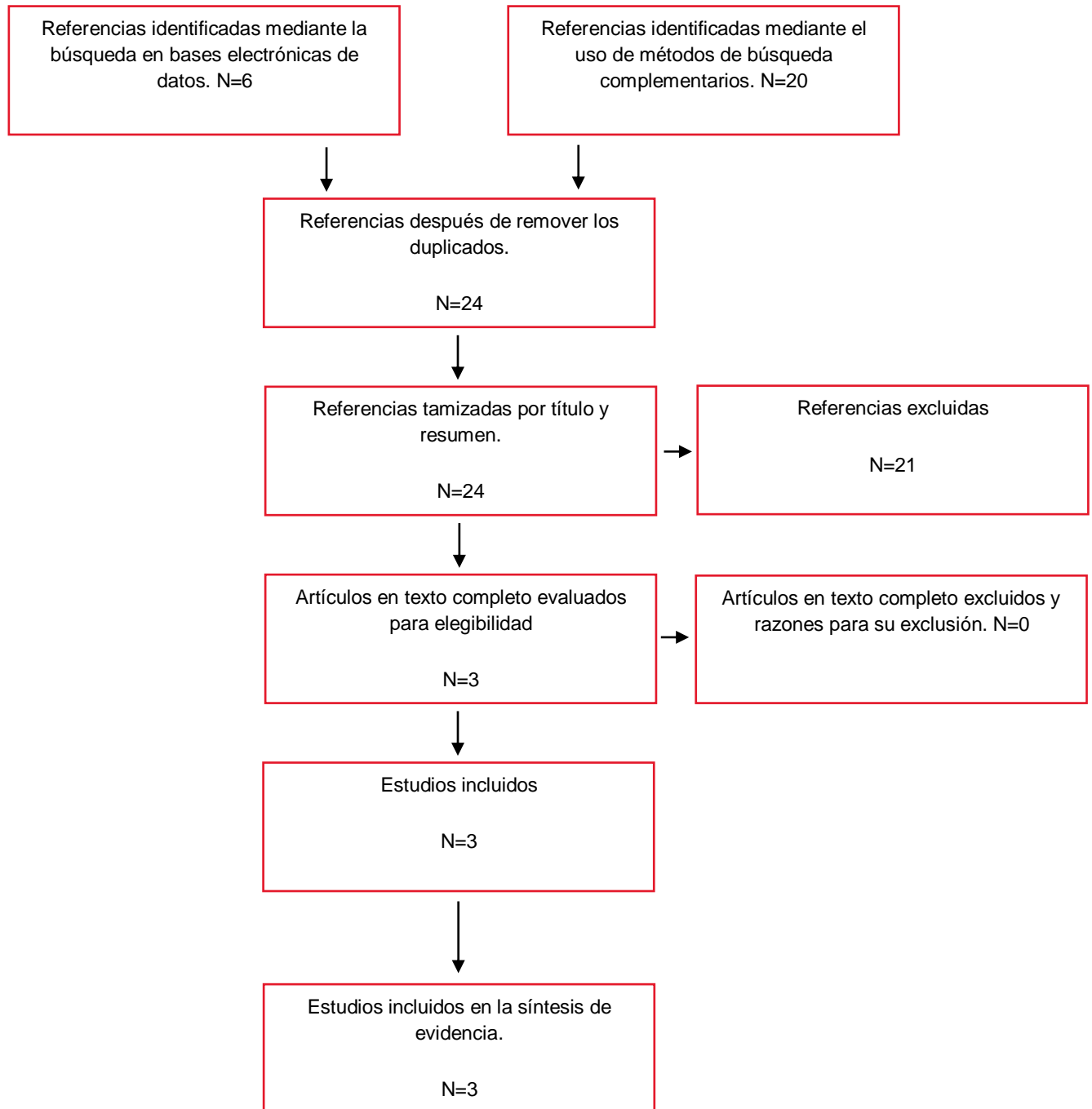
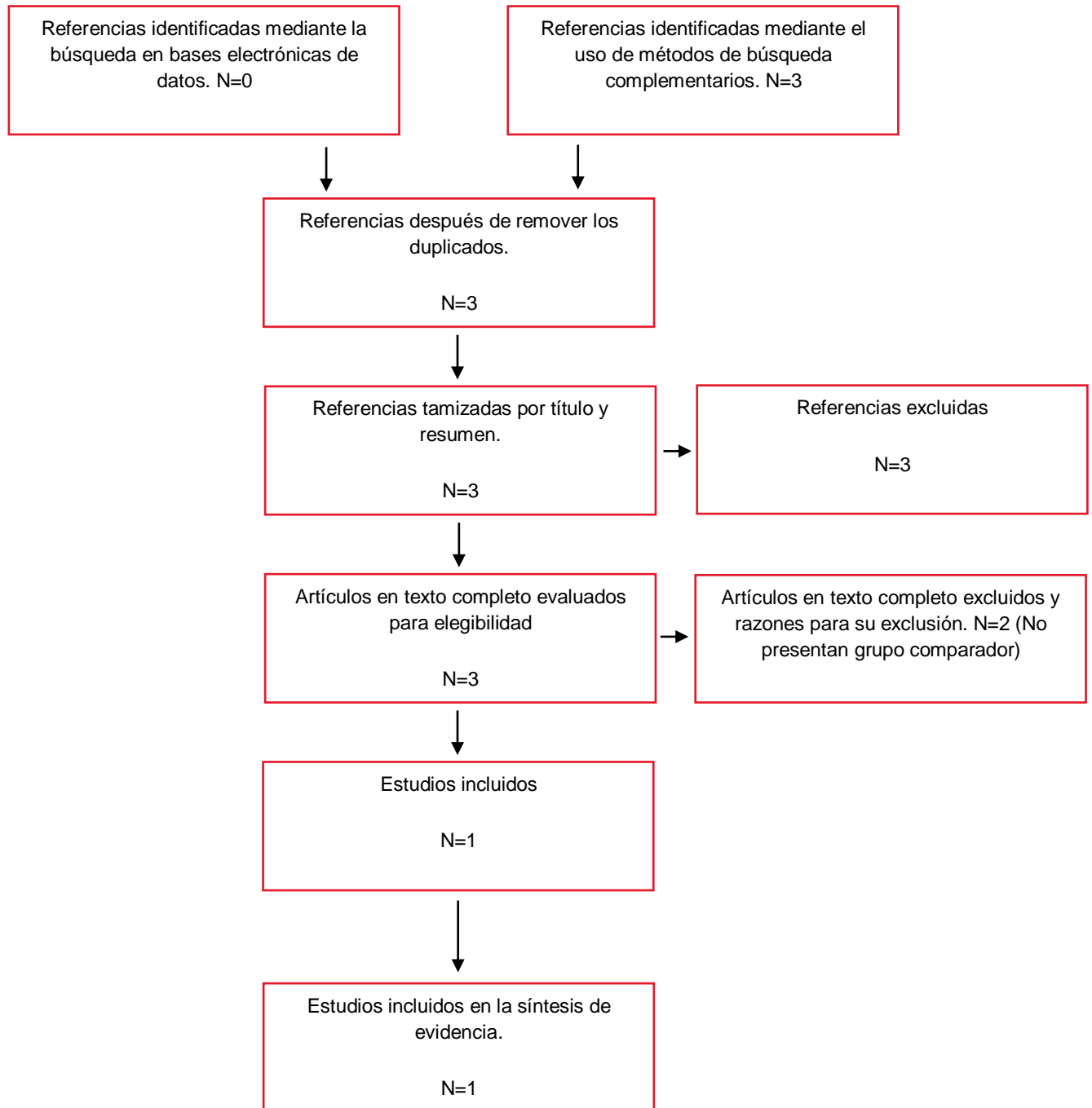


Diagrama PRISMA: Proctitis inducida por radiación



Anexo 7. Herramientas para la evaluación de riesgo de sesgos por tipo de diseño

5.1 ROBIS: evaluación del riesgo de sesgos en revisiones sistemáticas

Osteoartritis de rodilla

Título de la revisión: Ozone therapy as an integrating therapeutic in osteoarthrosis treatment: a systematic review.

Autor principal y año de publicación: Ana Paula Anzolin, 2018.

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Claudia Vera Giraldo.

Fecha de la evaluación: 15 de junio de 2020

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios

Describe los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:

¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?

Probablemente si

¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?

Probablemente si

¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?

Probablemente si

¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?

Probablemente si

¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?

Probablemente no

Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios

Poco claro

Justificación para la preocupación:

No hay protocolo publicado. No se identifica una pregunta de investigación. Se define población, intervención, comparadores, sin embargo, no se establece un rango de edad. No se menciona fecha de publicación y estado de publicación, tampoco cuáles idiomas se incluyeron o excluyeron.

Dominio 2: identificación y selección de los estudios

Describe los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):

¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?

Si

¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?

No hay información

¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible?

Probablemente si

¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?

Probablemente si

¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?

Probablemente si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios

Alto

Justificación para la preocupación:

No se reporta información acerca de búsqueda de referencias por otros métodos como revisión de referencias y

consulta de otras revisiones sistemáticas existentes. Adicional, se puede pensar en que faltó incluir otros términos en la búsqueda, por ejemplo, O3 y O2O3 o agregar búsqueda por términos MeSH.

Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios

Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:

¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?

Probablemente no

¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?

Probablemente no

¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?

Probablemente si

¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?

No hay información

¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?

No hay información

Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios

Alto

Justificación para la preocupación:

No se menciona cómo fue la selección de los artículos. No se menciona cómo los artículos fueron seleccionados y cómo se realizó la extracción de la información. No se menciona si se hizo la evaluación de sesgos utilizando alguna herramienta oficial.

Dominio 4: síntesis y resultados

Describa los métodos para la síntesis:

¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?

Si

¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?

No hay información

¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?

Probablemente si

¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?

No hay información

¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?

Si

¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?

No hay información

Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

Alto

Justificación para la preocupación:

No se reporta si existió un protocolo publicado antes de los resultados. La concentración y volumen de ozono es variable, desde 20 hasta 30 µg / ml y desde 15 mg/L hasta 40 mg/L. Se informa que se incluyeron 9 estudios que cumplieron los criterios de inclusión para la elaboración de la revisión sistemática, sin embargo, no reportan los riesgos de sesgos en estos estudios.

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Poco claro	No hay protocolo publicado. No se identifica una pregunta de investigación. Se define población, intervención, comparadores, sin embargo, no se establece un rango de edad. No se menciona fecha de publicación y estado de publicación, tampoco cuáles idiomas se incluyeron o excluyeron.

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Alto	No se reporta información acerca de búsqueda de referencias por otros métodos como revisión de referencias y consulta de otras revisiones sistemáticas existentes. Adicional, se puede pensar en que faltó incluir otros términos en la búsqueda, por ejemplo, O3 y O2O3 o agregar búsqueda por términos MeSH.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Alto	No se menciona cómo fue la selección de los artículos. No se menciona cómo los artículos fueron seleccionados y cómo se realizó la extracción de la información. No se menciona si se hizo la evaluación de sesgos utilizando alguna herramienta oficial.
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Alto	No se reporta si existió un protocolo publicado antes de los resultados. La concentración y volumen de ozono es variable, desde 20 hasta 30 µg / ml y desde 15 mg/L hasta 40 mg/L. Se informa que se incluyeron 9 estudios que cumplieron los criterios de inclusión para la elaboración de la revisión sistemática, sin embargo, no reportan los riesgos de sesgos en estos estudios.

Riesgo de sesgos en la revisión

Describa si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:

¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?
No

¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?
Probablemente si

¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?
No

Riesgo de sesgos en la revisión

Alto

Justificación para el riesgo:

El estudio presenta limitaciones en la selección y extracción de la información y probablemente en el análisis de la misma. No se identifica una pregunta de investigación, no se establece un rango de edad. No se menciona fecha de publicación y estado de publicación, tampoco cuáles idiomas se incluyeron o excluyeron. Tampoco refieren si hicieron evaluación de sesgos.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Título de la revisión: Oxygen-Ozone Therapy for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials.

Autor principal y año de publicación: Cristiano Sconza, 2019.

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Claudia Vera Giraldo.

Fecha de la evaluación: 14 de junio de 2020

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios

Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:

¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?
Probablemente no

¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?
Si

¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?
Si

¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?
Si
¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?
Probablemente si
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios
Poco claro
Justificación para la preocupación:
No hay protocolo publicado.
Los criterios de inclusión están definidos claramente. Tipo de estudio, idioma, años (1998-2018), sin embargo, en los resultados dicen que entre 2011 y Mayo de 2018. Las intervenciones están definidas Inyecciones intra-articulares de Ozono O3, así como las comparaciones. También los criterios de exclusión.

Dominio 2: identificación y selección de los estudios
Describe los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):
¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?
Si
¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?
Si
¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible?
Probablemente si
¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?
Probablemente no
¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?
Si
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios
Poco claro
Justificación para la preocupación:
Es probable que falten algunos estudios elegibles de la revisión, se restringió la búsqueda solo a documentos en inglés. Adicional, los términos incluidos para la búsqueda son pocos, restringidos. Aparte de la búsqueda realizada en Researchgate, la búsqueda manual sigue siendo poco clara.

Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios
Describe los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:
¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?
Si
¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?
Si
¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?
Si
¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?
Si
¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?
Si
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios
Bajo
Justificación para la preocupación:
Se menciona que se hizo la evaluación de sesgos utilizando la herramienta Cochrane Risk of Bias tool for Randomized Controlled Trials and conversion to Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Standards. de riesgo de sesgo para ensayos controlados aleatorios. Y mencionan que no se puede hacer metaanálisis debido a la heterogeneidad de

las intervenciones y de los comparadores, los autores son muy críticos frente a estas causas de heterogeneidad y las explican adecuadamente en la discusión.

Dominio 4: síntesis y resultados

Describe los métodos para la síntesis:

¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?

Si

¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?

No hay información

¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?

Si

¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?

No

¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?

No

¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?

No

Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

Bajo

Justificación para la preocupación:

Debido a la heterogeneidad descrita no se hizo metaanálisis y se dejó como una revisión sistemática en la que los autores son muy críticos y recomiendan hacer ECC robustos

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Poco claro	No hay protocolo publicado. Los criterios de inclusión están definidos claramente. Tipo de estudio, idioma, años (1998-2018) sin embargo en los resultados dicen que los estudios seleccionados fueron entre 2011 y mayo de 2018, Inyecciones intra-articulares de Ozono O3. También los criterios de exclusión.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Poco Claro	Al limitarse solo al idioma inglés se pudieron excluir estudios importantes para responder a la pregunta. Además, los términos incluidos pueden ser pocos para la búsqueda realizada.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Bajo	Se menciona que se hizo la evaluación de sesgos utilizando la herramienta Cochrane Risk of Bias tool for Randomized Controlled Trials and conversion to Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Standards. de riesgo de sesgo para ensayos controlados aleatorios. Y mencionan que no se pudo hacer metaanálisis debido a la heterogeneidad de las intervenciones y de los comparadores, los autores son muy críticos frente a estas causas de heterogeneidad y las explican adecuadamente en la discusión.
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Bajo	Debido a la heterogeneidad descrita no se hizo metaanálisis y se dejó como una revisión sistemática en la que los autores son muy críticos y recomiendan hacer ECC robustos

Riesgo de sesgos en la revisión

Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:

¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?

Si

¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?

Si

¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?

Si
Riesgo de sesgos en la revisión Poco claro
Justificación para el riesgo: El estudio presenta limitaciones en la búsqueda de la información, en la restricción a un solo idioma, por lo tanto, posibilidad de estudios faltantes. Los autores son enfáticos y describen de una manera crítica la heterogeneidad de las intervenciones, por lo cual no hicieron metaanálisis y no dan recomendaciones de utilización de la ozonoterapia en la Osteoartritis de rodilla. Recomiendan hacer ECC robustos y definir protocolos de intervención más precisos.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Título de la revisión: Intra-articular oxygen-ozone versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: A metaanalysis of randomized controlled trials Autor principal y año de publicación: Qingsong Li, 2018 Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Pamela Velásquez Fecha de la evaluación: 15 de junio 2019

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios
Describe los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:
¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos? Probablemente si
¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión? Probablemente si
¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades? Probablemente no
¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)? Probablemente si
¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)? Probablemente si
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios Poco claro
Justificación para la preocupación: No hay un protocolo publicado. Se definen población, intervención, comparadores y desenlaces. No se describen dosis ni intervalos de prescripción, tampoco tiempo de medición de los desenlaces. No se da información acerca de estado de publicación.

Dominio 2: identificación y selección de los estudios
Describe los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):
¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados? Si
¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes? No
¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible? Probablemente no
¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma? Si
¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios? Si
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios

<p>Alto</p> <p>Justificación para la preocupación: No se reporta información acerca de búsqueda de referencias por otros métodos como revisión de referencias y consulta de otras revisiones sistemáticas existentes. No se presenta la estrategia de búsqueda completa, se presentan los términos empleados, se considera que podrían faltar términos relevantes.</p>

<p>Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios</p> <p>Describe los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos? Si</p> <p>¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados? No hay información</p> <p>¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis? Si</p> <p>¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados? Si</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos? Si</p> <p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios</p> <p>Bajo</p> <p>Justificación para la preocupación: No se presentan las características de los estudios incluidos de forma que se pueda evaluar la posible heterogeneidad entre los mismos, se reporta una tabla 1 no encontrada.</p>

<p>Dominio 4: síntesis y resultados</p> <p>Describe los métodos para la síntesis:</p> <p>¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería? Si</p> <p>¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas? Probablemente si</p> <p>¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos? Probablemente si</p> <p>¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis? Si</p> <p>¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)? Probablemente si</p> <p>¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis? Probablemente si</p> <p>Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados</p> <p>Poco claro</p> <p>Justificación para la preocupación: No se reporta si existió un protocolo publicado antes de los resultados. No se realizó funnel plot o análisis de sensibilidad, posiblemente por el pequeño número de estudios incluidos. Los autores reportan bajo riesgo de sesgos en los estudios.</p>
--

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Poco claro	Protocolo no publicado, falta de claridad en criterios de selección.

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Alto	Es muy posible que se hayan omitido estudios importantes para responder la pregunta.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Bajo	No se dispone de las características de la población en los estudios
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Poco claro	No es posible conocer si se presentaron desviaciones en el análisis de la información por la falta de un protocolo previo. Existe preocupación acerca de la síntesis de la información.

Riesgo de sesgos en la revisión

Describa si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:

¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?

No

¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?

Si

¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?

No

Riesgo de sesgos en la revisión

Poco claro

Justificación para el riesgo:

El estudio presenta limitaciones en la búsqueda, extracción de la información y el posiblemente en el análisis de la misma.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Título de la revisión: The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Autor principal y año de publicación: Longxiang Shen, 2017.

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Claudia Vera Giraldo.

Fecha de la evaluación: 18 de junio de 2020

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios

Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:

¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?

Si

¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?

Si

¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?

Si

¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?

Si

¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?

Si

Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación:

Hay un protocolo previo publicado. Se define población, intervención, criterios de inclusión y exclusión.

Dominio 2: identificación y selección de los estudios
Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):
¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados? Si
¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes? Si
¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles cómo fue posible? Si
¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma? Si
¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios? Si
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios Bajo
Justificación para la preocupación: Se reportan las BD incluidas. Se reportan métodos de identificación y selección de estudios.

Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios
Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:
¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos? Si
¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados? Si
¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis? Si
¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados? Si
¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos? Si
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios Bajo
Justificación para la preocupación: Se reportan adecuados métodos de extracción de la información. Se menciona cómo se hizo la evaluación de sesgos utilizando herramienta oficial PRISMA.

Dominio 4: síntesis y resultados
Describa los métodos para la síntesis:
¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería? Si
¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas? Si
¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos? Si
¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis? Si
¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)? Si
¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis? Si

Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

Bajo

Justificación para la preocupación:

Existió un protocolo previo. Se reportan los eventos adversos en los estudios que aplica. Los autores reconocen las limitaciones de los resultados.

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Bajo	Hay un protocolo previo publicado. Se define población, intervención, criterios de inclusión y exclusión.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Bajo	Se reportan las BD incluidas. Se reportan métodos de identificación y selección de estudios.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Bajo	Se reportan adecuados métodos de extracción de la información. Se menciona cómo se hizo la evaluación de sesgos utilizando herramienta oficial PRISMA.
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Bajo	Existió un protocolo previo. Se reportan los eventos adversos en los estudios que aplica. Los autores reconocen las limitaciones de los resultados.

Riesgo de sesgos en la revisión

Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:

¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?

Si

¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?

Si

¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?

Si

Riesgo de sesgos en la revisión

Bajo

Justificación para el riesgo:

Se puede interpretar que cualquier limitación en los datos fueron superados, o los resultados fueron tan convincentes que las limitaciones tendrían poco impacto. Es importante mencionar que los datos se presentan agrupados y no desagregados por cada uno de los comparadores.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Título de la revisión: Eficacia de las infiltraciones con ozono en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla vs. otros tratamientos intervencionistas: revisión sistemática de ensayos clínicos

Autor principal y año de publicación: P.I. Arias-Vásquez

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Pamela Velásquez

Fecha de la evaluación: 12 de junio 2020

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios

Describe los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:

¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?

Probablemente no

¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?

Probablemente si

¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?

<p>Probablemente no</p> <p>¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?</p> <p>Probablemente no</p> <p>¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?</p> <p>Probablemente no</p>
<p>Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios</p> <p>Alto</p> <p>Justificación para la preocupación:</p> <p>No hay un protocolo publicado. La pregunta de investigación no es lo suficientemente detallada, por ejemplo, no incluye dosis, comparadores, no se mencionan los desenlaces a evaluar en la misma. No se proveen detalles del diagnóstico en los participantes, no se tienen detalles de comparadores. No se provee justificación para la exclusión de tipos de estudios, ni la base sobre la cual se construyeron los criterios de selección. No se especifican los criterios de exclusión, pero aparentemente solo se excluyeron estudios que no tuvieran una escala de medición de los desenlaces validada.</p>

<p>Dominio 2: identificación y selección de los estudios</p> <p>Describe los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):</p> <p>¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?</p> <p>Probablemente no</p> <p>¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?</p> <p>No hay información</p> <p>¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible?</p> <p>Probablemente no</p> <p>¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?</p> <p>Probablemente no</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?</p> <p>Si</p>
<p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios</p> <p>Alto</p> <p>Justificación para la preocupación:</p> <p>Mínimo se deben incluir Medline y Embase en las consultas, adicionalmente reporta "otras fuentes electrónicas" sin que sea posible evaluar su pertinencia al desconocerlas. No se reporta información acerca de búsqueda de referencias por otros métodos como consulta de expertos, revisión de referencias. No se presenta la estrategia de búsqueda completa, solo algunos términos, se considera que pueden faltar términos importantes.</p>

<p>Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios</p> <p>Describe los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?</p> <p>Probablemente si</p> <p>¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?</p> <p>Probablemente no</p> <p>¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?</p> <p>Si</p> <p>¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?</p> <p>Si</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?</p> <p>Si</p>
<p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios</p> <p>Bajo</p>

Justificación para la preocupación:
Refiere que la extracción se realizó de forma independiente, no dice explícitamente el número de revisores, menciona los elementos extraídos de forma breve. No se reportan características de la población como edad, sexo, antecedentes que permitan evaluar la heterogeneidad de las mismas; las demás características de la condición, intervención, comparadores y seguimiento aparentan estar bien recolectadas. No se planteó realizar metaanálisis.

Dominio 4: síntesis y resultados
Describe los métodos para la síntesis:
¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería? Si ¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas? No hay información ¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos? Si ¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis? Si ¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)? No ¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis? Probablemente si
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados Bajo Justificación para la preocupación: No se reporta si existió un protocolo publicado antes de los resultados. Considero que dada la heterogeneidad entre estudios y la amplia pregunta que se planteó responder no hubiera sido apropiado realizar una síntesis cuantitativa de los resultados. Algunas de las conclusiones se realizan con estudios únicos. A pesar de los estudios tiene un importante riesgo de sesgos, este se aborda en los hallazgos de cada estudio y al generar una conclusión.

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Alto	Protocolo no publicado, falta de claridad en criterios de selección.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Alto	Se pudieron haber omitido estudios importantes para responder la pregunta.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Bajo	Hay información de resultados suficiente para la interpretación de estos.
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Bajo	No es posible conocer si se presentaron desviaciones en el análisis de la información por la falta de un protocolo previo. Sin embargo, como no se realizó síntesis cuantitativa de la información, este riesgo se consideró bajo.

Riesgo de sesgos en la revisión
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4? No ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión? Probablemente si ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? Si

Riesgo de sesgos en la revisión

Alto

Justificación para el riesgo:

El estudio presenta limitaciones en la búsqueda, selección, extracción de la información.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Título de la revisión: Prolotherapy for knee osteoarthritis using hypertonic dextrose vs other interventional treatments: systematic review of clinical trials

Autor principal y año de publicación: Pedro Iván Arias-Vásquez

Nombre de la persona que aplicó

la evaluación: Pamela Velásquez

Fecha de la evaluación: 13 de junio 2019

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios

Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:

¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?

Probablemente no

¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?

Probablemente si

¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?

Probablemente no

¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?

Probablemente no

¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?

Probablemente no

Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios

Alto

Justificación para la preocupación:

No hay un protocolo publicado. La pregunta de investigación no es lo suficientemente detallada. Las descripciones de diagnóstico en los participantes, intervenciones y comparadores son muy superficiales. No se provee justificación para la exclusión de tipos de estudios, ni la base sobre la cual se construyeron los criterios de selección. No se especifican los criterios de exclusión, pero aparentemente solo se excluyeron estudios que no tuvieran una escala de medición de los desenlaces validada y no presentaran todos los datos importantes.

Dominio 2: identificación y selección de los estudios

Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):

¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?

Probablemente no

¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?

No hay información

¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible?

Probablemente no

¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?

Probablemente no

¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?

Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios

Alto

Justificación para la preocupación:

La búsqueda debe incluir mínimo Medline y Embase en las consultas, adicionalmente reporta "otras fuentes electrónicas" sin que sea posible evaluar su pertinencia al desconocerlas. No se reporta información acerca de búsqueda de referencias por otros métodos como consulta de expertos, revisión de referencias. No se presenta la estrategia de búsqueda completa, solo algunos términos. Se restringe la búsqueda a 2000 – 2018 sin justificar por qué se escogió esta fecha.

Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios

Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:

¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?

Probablemente si

¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?

Probablemente no

¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?

Si

¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?

Si

¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?

Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación:

Refiere que la extracción se realizó de forma independiente, no dice explícitamente el número de revisores, menciona los elementos extraídos de forma breve. No se reportan características de la población como edad, sexo, antecedentes que permitan evaluar la heterogeneidad de las mismas; las demás características de la condición, intervención, comparadores y seguimiento aparentan estar bien recolectadas. No se planteó realizar metaanálisis.

Dominio 4: síntesis y resultados

Describa los métodos para la síntesis:

¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?

No

¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?

No hay información

¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?

Si

¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?

Si

¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?

No

¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?

Probablemente si

Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

Alto

Justificación para la preocupación:

No se reporta si existió un protocolo publicado antes de los resultados. En flujograma reportan 29 estudios para síntesis y solo 10 incluidos. Considero que, dada la heterogeneidad entre estudios, el número de estudios evaluando cada comparación y la amplia pregunta que se planteó responder no hubiera sido apropiado realizar una síntesis cuantitativa de los resultados. Algunas de las conclusiones se realizan con estudios únicos. A pesar de los estudios tiene un importante riesgo de sesgos, este se aborda en las conclusiones y la discusión.

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Alto	Protocolo no publicado, falta de claridad en criterios de selección.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Alto	Se pudieron haber omitido estudios importantes para responder la pregunta.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Bajo	Hay información de resultados suficiente para la interpretación de estos.
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Alto	No es posible conocer si se presentaron desviaciones en el análisis de la información por la falta de un protocolo previo.

Riesgo de sesgos en la revisión
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4? No
¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión? Si
¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? Si
Riesgo de sesgos en la revisión Alto
Justificación para el riesgo: El estudio presenta limitaciones en la búsqueda, selección, extracción de la información.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Título de la revisión: Short-Term Therapeutic Effects of Ozone in the Management of Pain in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis

Autor principal y año de publicación: Pedro Iván Arias-Vázquez, 2019

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Pamela Velásquez

Fecha de la evaluación: 12 de Junio 2020

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios
Describe los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:
¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos? Probablemente no
¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión? Probablemente no
¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades? Probablemente no
¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)? No
¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)? Probablemente no
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios Alto
Justificación para la preocupación: No es claro si la selección se realizó post hoc. Los detalles son insuficientes. No se realizó registro del protocolo en base de registros. No existen indicios de que los criterios de selección hayan sido

pre especificados. No hay suficiente claridad en los criterios de inclusión y exclusión elegidos, por ejemplo, dosis, posología, posibles comparadores, gravedad de osteoartritis. No se plantea justificación para los criterios de selección que permita juzgar si estos fueron apropiados o no.

Dominio 2: identificación y selección de los estudios

Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):

¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?

Probablemente no

¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?

No

¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible?

No

¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?

No

¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?

No hay información

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios

Alto

Justificación para la preocupación:

Se pudieron perder estudios importantes para la revisión.

Mínimo debe contener búsqueda en EMBASE y PubMed y falta una de estas bases de datos. No se usaron métodos adicionales para búsqueda de información. No se presenta la estrategia de búsqueda completa, faltan términos como O2O3 y otros que podrían ser importantes en la búsqueda. Se restringió por lenguaje y fecha de publicación sin una justificación para esto. Se plantea que la inclusión por título y resumen fue realizada por dos evaluadores independientes, pero no se tiene información de la evaluación en texto completo.

Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios

Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:

¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?

No hay información

¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?

Si

¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?

Probablemente si

¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?

Si

¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?

Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios

Alto

Justificación para la preocupación:

Se tienen algunas preocupaciones de introducción de sesgo mediante la recolección de datos.

No se da información acerca del proceso de recolección de datos. No se explica si se requirió realizar transformaciones para la presentación de los datos, pero presentan en forest plot los resultados en los diferentes estudios. Se usó herramienta de Cochrane para evaluar riesgo de sesgos por dos evaluadores independientes.

Dominio 4: síntesis y resultados

Describa los métodos para la síntesis:

¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?

Probablemente no

¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?

<p>No hay información</p> <p>¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?</p> <p>Si</p> <p>¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?</p> <p>Si</p> <p>¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?</p> <p>No</p> <p>¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?</p> <p>Probablemente no</p>
<p>Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados</p> <p>Alto</p> <p>Justificación para la preocupación:</p> <p>Se considera que puede producir resultados sesgados por el sesgo de publicación, el manejo del riesgo de sesgos de los estudios primarios, la falta de un protocolo registrado.</p> <p>El metaanálisis incluye 8 de 14 estudios seleccionados ya que 6 estudios no tenían todos los datos requeridos. Solo fue posible hacer metaanálisis para dolor y mencionan que no se pudo para función (no estaba en la pregunta de investigación). No se reporta haber publicado un protocolo. Debido a la heterogeneidad se usó un modelo de efectos aleatorios. Los autores reportan sesgo de publicación y haber realizado un funnel plot (no disponible), no se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar el impacto de este sesgo en los resultados. Casi todos los estudios fueron considerados de alto riesgo de sesgo, estos fueron incluidos en el metaanálisis y solo fueron incluidos en una pequeña parte de la discusión sin revisar las implicaciones.</p>

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Alto	No existe justificación para la selección de estudios
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Alto	Búsqueda no exhaustiva
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Alto	No se reportan claramente los métodos de recolección.
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Alto	Importante sesgo de publicación y alto riesgo de sesgos de estudios primarios no adecuadamente considerado.

Riesgo de sesgos en la revisión
<p>Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:</p> <p>¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?</p> <p>Si</p> <p>¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?</p> <p>Si</p> <p>¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?</p> <p>Si</p>
<p>Riesgo de sesgos en la revisión</p> <p>Alto</p> <p>Justificación para el riesgo:</p> <p>Evaluada con alto riesgo de sesgo en cada uno de los dominios presentados.</p>

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Título de la revisión: Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis
Autor principal y año de publicación: Ali Noori-Zadeh, 2019
Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Pamela Velásquez
Fecha de la evaluación: 15 de junio 2019

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios

Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:

¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?
 Probablemente si
 ¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?
 Probablemente si
 ¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?
 Probablemente si
 ¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?
 Probablemente no
 ¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?
 Probablemente no

Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios

Alto

Justificación para la preocupación:

No se reporta un protocolo publicado. Existe una pregunta de investigación, con criterios de inclusión acordes, no es posible saber si se hicieron cambios durante el análisis. Los criterios de selección aparentan ser apropiados, sin embargo, no se describen dosis ni intervalos de prescripción, tampoco tiempo de medición de los desenlaces. No se especifica que tipos de estudios fueron los incluidos. Se restringió la inclusión a estudios que presentaran todos los datos disponibles, no se tiene información acerca de lenguaje o estado de la publicación.

Dominio 2: identificación y selección de los estudios

Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):

¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?
 Si
 ¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?
 No
 ¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible?
 No
 ¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?
 No hay información
 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?
 Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios

Alto

Justificación para la preocupación:

No se reporta información acerca de búsqueda de referencias por otros métodos como revisión de referencias y consulta de otras revisiones sistemáticas existentes. No se presenta la estrategia de búsqueda completa, se presentan algunos términos empleados, sin embargo, se considera que pudieron faltar algunos términos como O2O3. Se tiene información de los periodos de inclusión, no se tiene información por lenguaje o estado de la publicación. 5 autores evaluaron la inclusión de los estudios y el autor principal resolvió los desacuerdos.

Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios

Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta

usada para evaluar el riesgo de sesgos:
¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos? No hay información
¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados? No
¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis? Probablemente si
¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados? No
¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos? No hay información
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios Alto
Justificación para la preocupación: No se especifica quienes realizaron el proceso de extracción, ni el formato usado. No se reportan claramente los comparadores usados en los estudios. Para la evaluación del riesgo de sesgos no se reporta que herramienta se usó, se enuncian preguntas generales. No se utilizó una herramienta formal de evaluación de riesgo de sesgos. No se reporta quien o quienes hicieron la evaluación de riesgo de sesgos.

Dominio 4: síntesis y resultados
Describe los métodos para la síntesis:
¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería? Probablemente si
¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas? No hay información
¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos? Probablemente no
¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis? Probablemente no
¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)? Probablemente no
¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis? No
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados Alto
Justificación para la preocupación: En diagrama de flujo refieren que se seleccionaron 11 estudios, 10 se usaron para la síntesis y refieren que esta exclusión fue por falta de datos y pobre calidad del estudio. No se reporta si existió un protocolo publicado antes de los resultados. Considero que por la heterogeneidad en los estudios seleccionados (diferentes dosis, intervalos, comparadores) un agregado no era la forma apropiada de presentar los resultados, a pesar de que se realizó por método de efectos aleatorios. Se realizó prueba de heterogeneidad en la cual se demostró que esta fue muy elevada. Se realizó funnel plot, se considera asimetría para ambos métodos de síntesis. Ya que la evaluación de riesgo de sesgos no se considera apropiada sus resultados probablemente no sean los correctos a aplicar en la síntesis.

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Alto	Protocolo no publicado, falta de información de criterios de selección.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Alto	Es muy posible que se hayan omitido estudios importantes para responder la pregunta.

Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Alto	Importante falta de información para determinar el riesgo de sesgos. No se usó una estrategia validada para evaluar la calidad de los estudios primarios incluidos.
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Alto	No es posible conocer si se presentaron desviaciones en el análisis de la información por la falta de un protocolo previo. Existe preocupación acerca de la síntesis de la información.

Riesgo de sesgos en la revisión
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4? No ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión? Si ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? No
Riesgo de sesgos en la revisión Alto Justificación para el riesgo: El estudio presenta limitaciones en la búsqueda, selección, extracción de la información y el análisis de la misma.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Título de la revisión: The temporal effect of intra-articular ozone injections on pain in knee osteoarthritis.
Autor principal y año de publicación: Antonio Oliviero, 2019.
Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Claudia Vera Giraldo.
Fecha de la evaluación: 16 de junio de 2020

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios
Describe los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:
¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos? Si ¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión? Si ¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades? Si ¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)? Probablemente si ¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)? Probablemente si
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios Bajo Justificación para la preocupación: Se define población, intervención, rango de edad, fecha de publicación, incluye criterios de inclusión y exclusión. Sin embargo, de pronto la búsqueda pudo ser más ampliada por ejemplo inclusión de términos como O3, O2O3.
Dominio 2: identificación y selección de los estudios
Describe los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):

<p>¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?</p> <p>Si</p> <p>¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?</p> <p>Si</p> <p>¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible?</p> <p>Probablemente si</p> <p>¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?</p> <p>Si</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?</p> <p>Si</p>
<p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios</p> <p>Bajo</p> <p>Justificación para la preocupación:</p> <p>Se reporta información acerca de búsqueda de referencias por otros métodos como revisión en Google Scholar. Se reportan métodos de identificación y selección de estudios.</p>

<p>Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios</p> <p>Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?</p> <p>Si</p> <p>¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?</p> <p>No</p> <p>¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?</p> <p>No</p> <p>¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?</p> <p>No</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?</p> <p>Si</p>
<p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios</p> <p>Alto</p> <p>Justificación para la preocupación:</p> <p>Se reportan adecuados métodos de extracción de la información. No coinciden los datos de los resultados con los de la tabla 1. En el texto presentan un total de 353 pacientes con rango entre los estudios de 31 a 119 y en la tabla 1 234 pacientes, con tamaños de muestra entre 31 y 67. No se hizo evaluación de la calidad de los estudios primarios.</p>

<p>Dominio 4: síntesis y resultados</p> <p>Describa los métodos para la síntesis:</p> <p>¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?</p> <p>Si</p> <p>¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?</p> <p>Si</p> <p>¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?</p> <p>Si</p> <p>¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?</p> <p>No</p> <p>¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?</p> <p>Probablemente no</p> <p>¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?</p>

No
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados Alto
Justificación para la preocupación: Hubo mucha heterogeneidad en los estudios, en las intervenciones como las dosis, concentración, tiempo de duración del tratamiento y número de inyecciones. Los comparadores fueron también muy heterogéneos. No se hicieron pruebas estadísticas para evaluarla I2. No coinciden algunos datos presentados en el metanálisis con los de los estudios primarios. Como el estudio de Hashemi.

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Bajo	Se define población, intervención, rango de edad, fecha de publicación, incluye criterios de inclusión y exclusión. Sin embargo, de pronto la búsqueda pudo ser más ampliada por ejemplo inclusión de términos como O3, O2O3.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Bajo	Se reporta información acerca de búsqueda de referencias por otros métodos como revisión en Google Scholar. Se reportan métodos de identificación y selección de estudios.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Alto	No coinciden los datos de los resultados con los de la tabla 1. En el texto presentan un total de 353 pacientes con rango entre los estudios de 31 a 119 y en la tabla 1 234 pacientes, con tamaños de muestra entre 31 y 67. No se hizo evaluación de la calidad de los estudios primarios.
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Alto	Hubo mucha heterogeneidad en los estudios, en las intervenciones como las dosis, concentración, tiempo de duración del tratamiento y número de inyecciones. Los comparadores fueron también muy heterogéneos. No se hicieron pruebas estadísticas para evaluarla I2. No coinciden algunos datos presentados en el metanálisis con los de los estudios primarios. Como el estudio de Hashemi.

Riesgo de sesgos en la revisión
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4? No
¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión? No
¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? No
Riesgo de sesgos en la revisión Alto
Justificación para el riesgo: En primer lugar, no coinciden datos de las poblaciones, y el tamaño de los grupos, así como algunos estimadores que no coinciden con el estudio primario. No se evaluó la calidad de los estudios primarios. La población sólo está definida por los criterios radiológicos y no los clínicos. Existe una alta heterogeneidad en las intervenciones y en los comparadores. No se hicieron pruebas de heterogeneidad para definir si se podía hacer el metaanálisis.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Título de la revisión: Ozone Therapy in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review

Autor principal y año de publicación: Costa T

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Daniel Patiño

Fecha de la evaluación: 15 de Junio de 2018

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios
<p>Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:</p> <p>¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?</p> <p>Si</p> <p>¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?</p> <p>Si</p> <p>¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?</p> <p>Si</p> <p>¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?</p> <p>Probablemente no</p> <p>¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?</p> <p>Si</p> <p>Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios</p> <p>Poco claro</p> <p>Justificación para la preocupación:</p> <p>No se definió cual fue el criterio de elección basado en la calificación de la calidad. De los 6 estudios incluidos en la RS 5 tenían alto riesgo de sesgos.</p>

Dominio 2: identificación y selección de los estudios
<p>Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):</p> <p>¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?</p> <p>No</p> <p>¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?</p> <p>No</p> <p>¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible?</p> <p>No hay información</p> <p>¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?</p> <p>Si</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?</p> <p>Si</p> <p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios</p> <p>Poco claro</p> <p>Justificación para la preocupación: No está la estrategia de búsqueda. No mencionan los términos MSH utilizados.</p>

Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios
<p>Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?</p> <p>Si</p> <p>¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?</p> <p>No</p> <p>¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?</p>

<p>No</p> <p>¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?</p> <p>Si</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?</p> <p>Si</p>
<p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios</p> <p>Alto</p> <p>Justificación para la preocupación: No se presenta ni tenemos acceso a la tabla de características de los estudios. No se presenta ningún resultado. No hay ningún dato.</p>

<p>Dominio 4: síntesis y resultados</p> <p>Describa los métodos para la síntesis:</p> <p>¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?</p> <p>Si</p> <p>¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?</p> <p>Probablemente si</p> <p>¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?</p> <p>Si</p> <p>¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?</p> <p>Si</p> <p>¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?</p> <p>No hay información</p> <p>¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?</p> <p>Si</p>
<p>Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados</p> <p>Alto</p> <p>Justificación para la preocupación: No existen las razones de 29 estudios excluidos. No presentan los datos de los resultados de los estudios. No hay síntesis. La heterogeneidad es alta. No hay resultados de ningún tipo. No es sesgo de los estudios fue alto.</p>

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Poco claro	No se definió cual fue el criterio de elección basado en la calificación de la calidad. De los 6 estudios incluidos en la RS 5 tenían alto riesgo de sesgos
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Poco claro	Falta detallar las estrategias de búsqueda.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Alto	No se presenta ni tenemos acceso a la tabla de características de los estudios. No se presenta ningún resultado. No hay ningún dato.
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Alto	La revisión realizó una síntesis cualitativa porque los estudios fueron heterogéneos. EL artículo en los resultados explica las causas de esta heterogeneidad.

<p>Riesgo de sesgos en la revisión</p> <p>Describa si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:</p> <p>¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?</p> <p>No</p>
--

¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión? Probablemente si ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? Si
Riesgo de sesgos en la revisión Alto Justificación para el riesgo: No presentan ningún dato de los resultados de los estudios primarios. No hay datos de resultados.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Título de la revisión: An investigation into the efficacy of intra-articular ozone (O ₃) injection in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis Autor principal y año de publicación: Raeissadat Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Daniel Patiño Fecha de la evaluación: 16 de junio de 2020

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios
Describe los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos: ¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos? Probablemente si ¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión? Probablemente si ¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades? Probablemente no ¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)? Probablemente no ¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)? Probablemente no
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios Poco Claro Justificación para la preocupación: No específicamente claramente la población, ni la intervención, ni la comparación. Limitaron los estudios a los publicados en inglés.

Dominio 2: identificación y selección de los estudios
Describe los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados): ¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados? Probablemente si ¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes? No ¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible? No hay información ¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma? No ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios? Probablemente si
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios

<p>Alto</p> <p>Justificación para la preocupación: No buscaron en Embase. No buscaron en las referencias de los estudios incluidos ni utilizaron otros métodos para identificar literatura gris. No publican la estrategia de búsqueda utilizada y la que esta en el protocolo tampoco es suficiente. Incluyeron solo estudios publicados en ingles. Los títulos y los resúmenes lo evaluaron dos personas de manera independiente, pero para los textos completos no es claro si fueron dos personas o una.</p>

<p>Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios</p> <p>Describe los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos? Probablemente no.</p> <p>¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados? No</p> <p>¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis? No</p> <p>¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados? No</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos? Si</p> <p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios Alto.</p> <p>Justificación para la preocupación: No hay información sobre cuantas personas participaron de la extracción de la información. Se utilizó una forma estandarizada pero no hay información sobre si realizaron una prueba piloto. El estudio incluyó 7 ensayos aleatorizados con lo cuales realizaron una síntesis cualitativa, y con 5 de ellos realizaron un metaanálisis. Las características de los estudios incluidos se presentan en la tabla 2 solo para los estudios incluidos en el metaanálisis, no para todos los 7. EL riesgo de sesgos solo se evaluó para 5 estudios no para todos los incluidos. No queda claro porque dicen que incluyen un estudio y después no hacen el análisis porque el texto completo no se encontró (¿porque no se excluyó en el análisis de texto completo?)</p>
--

<p>Dominio 4: síntesis y resultados</p> <p>Describe los métodos para la síntesis:</p> <p>¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería? Probablemente si.</p> <p>¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas? Probablemente no.</p> <p>¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos? Probablemente no</p> <p>¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis? No.</p> <p>¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)? No.</p> <p>¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis? No.</p> <p>Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados Alto.</p> <p>Justificación para la preocupación: No queda claro porque se incluyen 7 estudios y se hacen los análisis con 5. Dicen que uno de ellos no encontró el texto completo, pero no queda claro porque no lo excluyeron desde la evaluación del texto completo. El estudio hace análisis según las escalas VAS para dolor y según las subescalas del WOMAC. Sin embargo, hace unos análisis de sensibilidad excluyendo un estudio (Jesus, 2017), y estos análisis no están en el protocolo y no hay una explicación</p>
--

sobre esto. El estudio concluye que el ozono es mejor en dolor y función en el corto plazo, pero esto no es lo que muestran los resultados del metaanálisis que cruzan el cero en las diferencias de medias. Adicionalmente, todos los metaanálisis son muy heterogéneos por lo tanto el estimado agregado es muy incierto.

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Poco claro	No específicamente claramente la población, ni la intervención, ni la comparación. Limitaron los estudios a los publicados en inglés
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Alto	No buscaron en las referencias de los estudios incluidos ni utilizaron otros métodos para identificar literatura gris. No publican la estrategia de búsqueda utilizada y la que esta en el protocolo tampoco es suficiente. Incluyeron solo estudios publicados en inglés.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Alto	EL riesgo de sesgos solo se evaluó para 5 estudios no para todos los incluidos. No queda claro porque dicen que incluyen un estudio y después no hacen el análisis porque el texto completo no se encontró (¿porque no se excluyo en el análisis de texto completo?)
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Alto	El estudio concluye que el ozono es mejor en dolor y función en el corto plazo, pero esto no es lo que muestran los resultados del metaanálisis que cruzan el cero en las diferencias de medias. Adicionalmente, todos los metaanálisis son muy heterogéneos por lo tanto el estimado agregado es muy incierto.

Riesgo de sesgos en la revisión
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4? No
¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión? Probablemente si
¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? No.
Riesgo de sesgos en la revisión Alto
Justificación para el riesgo: Los primeros dos dominios tienen alto riesgo de sesgos.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Dolor lumbar

Título de la revisión: Ozone therapy for low back pain. A systematic review

Autor principal y año de publicación: Costa T.

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Daniel Patiño

Fecha de la evaluación: 15 de junio de 2020

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios
<p>Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:</p> <p>¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos? Probablemente no</p> <p>¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión? Probablemente si</p> <p>¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades? Probablemente si</p> <p>¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)? Probablemente si</p> <p>¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)? No hay información</p> <p>Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios Poco claro</p> <p>Justificación para la preocupación: No tiene un protocolo.</p>
Dominio 2: identificación y selección de los estudios
<p>Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):</p> <p>¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados? No</p> <p>¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes? No</p> <p>¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible? Probablemente si</p> <p>¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma? No hay información</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios? Si</p> <p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios Alto</p> <p>Justificación para la preocupación: La búsqueda solo se hace en Pubmed y Scopus. No se utilizan otras bases de datos, ni se buscan las referencias de los estudios incluidos, ni se busca la literatura gris. No tienen información sobre la fecha de la búsqueda.</p>
Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios
<p>Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos? No hay información</p> <p>¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?</p>

<p>Probablemente si</p> <p>¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?</p> <p>Probablemente si</p> <p>¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?</p> <p>No</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?</p> <p>No</p>
<p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios</p> <p>Alto</p> <p>Justificación para la preocupación: Se recogieron datos de acuerdo con variables predefinidas, no queda claro si hicieron prueba piloto. No hicieron una evaluación de la calidad de los estudios.</p>

Dominio 4: síntesis y resultados
<p>Describa los métodos para la síntesis:</p> <p>¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?</p> <p>Si</p> <p>¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?</p> <p>No hay información</p> <p>¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?</p> <p>Si</p> <p>¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?</p> <p>Si</p> <p>¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?</p> <p>No hay información</p> <p>¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?</p> <p>No.</p>
<p>Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados</p> <p>Alto</p> <p>Justificación para la preocupación:</p> <p>Como no tiene protocolo es difícil saber si los análisis son predefinidos. La principal limitación de esta revisión sistemática es que no evaluaron los sesgos de los estudios que incluyeron.</p>

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Poco claro	No tiene protocolo.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Alto	La búsqueda solo se hace en Pubmed y Scopus. No se utilizan otras bases de datos, ni se buscan las referencias de los estudios incluidos, ni se busca la literatura gris. No tienen información sobre la fecha de la búsqueda.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Alto	Se recogieron datos de acuerdo con variables predefinidas, no queda claro si hicieron prueba piloto. No hicieron una evaluación de la calidad de los estudios.
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Alto	Como no tiene protocolo es difícil saber si los análisis son predefinidos. La principal limitación de esta revisión sistemática es que no evaluaron los sesgos de los estudios que incluyeron.

Riesgo de sesgos en la revisión
Describa si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?

<p>Probablemente si</p> <p>¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?</p> <p>Probablemente si</p> <p>¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?</p> <p>Probablemente si</p>
<p>Riesgo de sesgos en la revisión</p> <p>Alto</p>
<p>Justificación para el riesgo: No tiene protocolo. No evalúa la calidad metodológica de los estudios a incluir.</p>

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Título de la revisión: Efetividade da ozonioterapia comparada a outras terapias para dor lombar: revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados

Autor principal y año de publicación: Ribeiro

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Daniel Patiño

Fecha de la evaluación: 15 de Junio 2020

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios
<p>Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:</p> <p>¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?</p> <p>Si</p> <p>¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?</p> <p>Si</p> <p>¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?</p> <p>Si</p> <p>¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?</p> <p>Si</p> <p>¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?</p> <p>Si</p>
<p>Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios</p> <p>Bajo</p> <p>Justificación para la preocupación:</p> <p>Existe un protocolo, tiene un título diferente pero los criterios de elegibilidad son los mismos. La PICO es igual. Aunque no explican porque el cambio en el título.</p>

Dominio 2: identificación y selección de los estudios
<p>Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):</p> <p>¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?</p> <p>Si</p> <p>¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?</p> <p>Si</p> <p>¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible?</p> <p>Si</p> <p>¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?</p> <p>Si</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?</p> <p>Si</p>
<p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios</p>

Bajo
Justificación para la preocupación:
Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios
<p>Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos? No</p> <p>¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados? Probablemente si</p> <p>¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis? Si</p> <p>¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados? Si</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos? Si</p>
<p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios Bajo</p> <p>Justificación para la preocupación:</p>
Dominio 4: síntesis y resultados
<p>Describa los métodos para la síntesis:</p> <p>¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería? Probablemente si</p> <p>¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas? Probablemente si</p> <p>¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos? Si</p> <p>¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis? Probablemente si</p> <p>¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)? No</p> <p>¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis? Probablemente si</p>
<p>Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados Bajo</p> <p>Justificación para la preocupación:</p> <p>Surgen preocupaciones. Hacen metaanálisis con el desenlace de dolor, los otros desenlaces no se reportan en los resultados. Hay heterogeneidad en el metaanálisis, pero hace un análisis de efectos aleatorios. No es claro, cuales fueron resultados de los estudios que no se metaanalizaron.</p>

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Bajo	Existe un protocolo, tiene un título diferente pero los criterios de elegibilidad son los mismos. La PICO es igual. Aunque no explican porque el cambio en el título.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Bajo	Sin preocupaciones en los métodos de identificación y selección de los estudios.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para	Bajo	Sin preocupaciones en los

recolectar los datos y evaluar los estudios		métodos de recolección de datos.
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Bajo	Surgen preocupaciones. Hacen metaanálisis con el desenlace de dolor, los otros desenlaces no se reportan en los resultados. Hay heterogeneidad en el metaanálisis, pero hace un análisis de efectos aleatorios. No es claro, cuales fueron resultados de los estudios que no se metaanalizaron.

Riesgo de sesgos en la revisión
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4? Probablemente si
¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión? Si
¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? Probablemente no
Riesgo de sesgos en la revisión Bajo Justificación para el riesgo: Es importante que los estudios incluidos en esta revisión se analicen mejor en el siguiente paso de GRADE.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Título de la revisión: A Metaanalysis of the Effectiveness and Safety of Ozone Treatments for Herniated Lumbar Discs (Review)
Autor principal y año de publicación: Stepan, 2010
Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Ana Posada
Fecha de la evaluación: 05 de julio 2020

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios
Describe los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:
¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos? Probablemente si
¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión? Probablemente si
¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades? Si
¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)? Probablemente si
¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)? Si
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios Alto
Justificación para la preocupación: No hay datos sobre la existencia de un protocolo o si estaba registrado para evaluar los objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos.

Dominio 2: identificación y selección de los estudios

<p>Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):</p> <p>¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?</p> <p>Probablemente no</p> <p>¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?</p> <p>Probablemente no</p> <p>¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible?</p> <p>Probablemente no</p> <p>¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?</p> <p>Probablemente no</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?</p> <p>Probablemente si</p>
<p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios</p> <p>Alto</p> <p>Justificación para la preocupación:</p> <p>Solamente incluyeron estudios de Pubmed y del International Journal of Ozone Therapy. Proporcionan las palabras clave, pero no la estrategia de búsqueda. Solo incluyen estudios en inglés. No describen el número de revisores.</p>

<p>Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios</p> <p>Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?</p> <p>Probablemente si</p> <p>¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?</p> <p>Probablemente no</p> <p>¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?</p> <p>Probablemente si</p> <p>¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?</p> <p>Probablemente no</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?</p> <p>Probablemente no</p>
<p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios</p> <p>Alto</p> <p>Justificación para la preocupación:</p> <p>No se reportan en detalle los métodos de extracción de la información ni el número de evaluadores o personas que recolectaron los datos. No utilizan criterios apropiados para evaluar el riesgo de sesgos.</p>

<p>Dominio 4: síntesis y resultados</p> <p>Describa los métodos para la síntesis:</p> <p>¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?</p> <p>Probablemente si</p> <p>¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?</p> <p>No hay información</p> <p>¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?</p> <p>Probablemente si</p> <p>¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?</p> <p>Probablemente no</p> <p>¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?</p> <p>Si</p> <p>¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?</p> <p>Probablemente no</p>
<p>Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados</p>

Alto

Justificación para la preocupación:

No se cuenta con protocolo para conocer los análisis predefinidos. El estudio es de 2010 y probablemente incluye todos los estudios relevantes para la fecha. Se realizaron análisis de sensibilidad. No se evalúa el riesgo de sesgos adecuadamente, se incluyen estudios observacionales y muy heterogéneos.

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Alto	No hay datos sobre la existencia de un protocolo o si estaba registrado para evaluar los objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Alto	Solamente incluyeron estudios de Pubmed y del International Journal of Ozone Therapy. Proporcionan las palabras clave, pero no la estrategia de búsqueda. Solo incluyen estudios en inglés. No describen el número de revisores.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Alto	No se reportan en detalle los métodos de extracción de la información ni el número de evaluadores o personas que recolectaron los datos. No utilizan criterios apropiados para evaluar el riesgo de sesgos.
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Alto	No se cuenta con protocolo para conocer los análisis predefinidos. El estudio es de 2010 y probablemente incluye todos los estudios relevantes para la fecha. Se realizaron análisis de sensibilidad. No se evalúa el riesgo de sesgos adecuadamente, se incluyen estudios observacionales y muy heterogéneos.

Riesgo de sesgos en la revisión

Describa si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:

¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?

Probablemente no

¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?

Probablemente si

¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?

Probablemente si

Riesgo de sesgos en la revisión

Alto

Justificación para el riesgo:

Los autores concluyen que el tratamiento es efectivo a pesar de partir de estudios observacionales y sin una evaluación adecuada de los riesgos de sesgos.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Úlceras en pie diabético

Título de la revisión: Therapeutic effects of ozone in patients with diabetic foot ulcers: review of the literature.

Autor principal y año de publicación: Izadi, 2017

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Ana Posada

Fecha de la evaluación: 18 de julio 2020

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios

Describe los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:

¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?

Probablemente no

¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?

Probablemente si

¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?

Probablemente no

¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?

No hay información

¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?

No hay información

Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios

Alto

Justificación para la preocupación:

La información sobre los criterios de elegibilidad no es suficiente. No se especifican restricciones por calidad de estudios, tamaño de la muestra, desenlaces, estado de publicación, idioma, etc.

Dominio 2: identificación y selección de los estudios

Describe los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):

¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?

Probablemente si

¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?

Probablemente no

¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible?

Probablemente no

¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?

No hay información

¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?

Probablemente no

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios

Alto

Justificación para la preocupación:

No se reportan métodos de identificación y selección de estudios. No se presentan los términos de búsqueda.

Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios

Describe los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:

<p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?</p> <p>No hay información</p> <p>¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?</p> <p>No</p> <p>¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?</p> <p>No hay información</p> <p>¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?</p> <p>No</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?</p> <p>No</p>
<p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios</p> <p>Alto</p> <p>Justificación para la preocupación:</p> <p>No se reportan los métodos de extracción de la información ni de evaluación del riesgo de sesgos.</p>

<p>Dominio 4: síntesis y resultados</p> <p>Describe los métodos para la síntesis:</p> <p>¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?</p> <p>Probablemente no</p> <p>¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?</p> <p>No hay información</p> <p>¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?</p> <p>No hay información</p> <p>¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?</p> <p>No</p> <p>¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?</p> <p>No hay información</p> <p>¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?</p> <p>No</p>
<p>Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados</p> <p>Alto</p> <p>Justificación para la preocupación:</p> <p>No se presentan los resultados de los artículos que encontraron. No se presentan datos de la calidad de los estudios. No se abordan temas como la heterogeneidad.</p>

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Alto	La información sobre los criterios de elegibilidad no es suficiente. No se especifican restricciones por calidad de estudios, tamaño de la muestra, desenlaces, estado de publicación, idioma, etc.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Alto	No se reportan métodos de identificación y selección de estudios. No se presentan los términos de búsqueda.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Alto	No se reportan los métodos de extracción de la información ni de evaluación del riesgo de sesgos.
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Alto	No se presentan los resultados de los artículos que encontraron. No se presentan datos de la calidad de los

		estudios. No se abordan temas como la heterogeneidad.
--	--	---

Riesgo de sesgos en la revisión
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4? No
¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión? Probablemente no
¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? Probablemente no
Riesgo de sesgos en la revisión Alto
Justificación para el riesgo: Tiene muchas fallas metodológicas.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Título de la revisión: Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes (Review)
Autor principal y año de publicación: Jian Liu, 2015
Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Pamela Velásquez
Fecha de la evaluación: 15 de junio 2019

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios
Describe los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:
¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos? Si
¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión? Probablemente si
¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades? Si
¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)? Si
¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)? Si
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios Bajo
Justificación para la preocupación: Adecuada selección y justificación de criterios de elegibilidad. No se reporta dosis y frecuencia de prescripción. No se reportan criterios de exclusión.

Dominio 2: identificación y selección de los estudios
Describe los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):
¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados? Si
¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes? Si
¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como

fue posible? Si ¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma? Si ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios? Si
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios Bajo Justificación para la preocupación: Se reportan métodos de identificación y selección de estudios.

Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:
¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos? Si ¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados? Si ¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis? Si ¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados? Si ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos? Si
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios Bajo Justificación para la preocupación: Se reportan adecuados métodos de extracción de la información y evaluación del riesgo de sesgos.

Dominio 4: síntesis y resultados Describa los métodos para la síntesis:
¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería? Si ¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas? Si ¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos? Si ¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis? Si ¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)? No hay información ¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis? Si
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados Bajo Justificación para la preocupación: Solo se encontraron tres estudios lo cual limitó la construcción de funnel plot, la realización de análisis de sensibilidad y la evaluación de subgrupos planeadas. Se encontraron dos estudios con alto riesgo de sesgos y uno de riesgo incierto, esto fue tenido en cuenta para los hallazgos, discusión y conclusiones.

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la
---------	--------------	-----------------------

		preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Bajo	Adecuada selección y justificación de criterios de elegibilidad. No se reporta dosis y frecuencia de prescripción. No se reportan criterios de exclusión.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Bajo	Se reportan métodos de identificación y selección de estudios.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Bajo	Se reportan adecuados métodos de extracción de la información y evaluación del riesgo de sesgos.
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Bajo	Solo se encontraron tres estudios lo cual limitó la construcción de funnel plot, la realización de análisis de sensibilidad y la evaluación de subgrupos planeados. Se encontraron dos estudios con alto riesgo de sesgos y uno de riesgo incierto, esto fue tenido en cuenta para los hallazgos, discusión y conclusiones.

Riesgo de sesgos en la revisión
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4? Si
¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión? Si
¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? Si
Riesgo de sesgos en la revisión Bajo
Justificación para el riesgo: Los hallazgos parecen ser confiables.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Úlceras venosas de miembros inferiores

Título de la revisión: Topical ozone therapy effectiveness in the treatment of venous leg ulcers.

Autor principal y año de publicación: ELISABETE DA SILVA ESTEVES ,2018.

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Claudia Vera Giraldo.

Fecha de la evaluación: 15 de junio de 2020

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios

Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:

¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?

No hay información

¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?

Si

¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?

Si

¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?

Si

¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?

Si

Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación:

No hay evidencia de que los objetivos y los criterios de inclusión se definieran a priori. Se define población, intervención, rango de edad, fecha de publicación, estado de publicación e idiomas incluidos. Incluye criterios de exclusión.

Se encontró una publicación de una tesis de maestría que parece ser el trabajo del cual se deriva esta publicación. En esta tesis, los objetivos son tasa de cicatrización y disminución de carga bacteriana y como secundarios tiempo de cicatrización y calidad de vida. Calidad de vida no está en el artículo publicado. Y no hay explicación de porqué.

Dominio 2: identificación y selección de los estudios

Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):

¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?

Si

¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?

Si

¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible?

Si

¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?

Si

¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?

Probablemente si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación:

Se reporta información acerca de búsqueda de referencias por otros métodos como revisión de referencias. Se reportan métodos de identificación y selección de estudios. Aunque no es explícito en decir que la selección fue independiente. Los números de la búsqueda de la revisión no coinciden con los números de la tesis.

Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios

Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante

otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:

¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?
Si
¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?
Probablemente si
¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?
Si
¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?
Si
¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?
Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación:

Se reportan adecuados métodos de extracción de la información. Se menciona cómo se hizo la evaluación de sesgos utilizando alguna herramienta oficial tanto para los RCT como para los cuasi-experimentales. Sin embargo, no se presenta información sobre las características de los estudios de manera detallada. No es posible identificar las diferencias en la población. Tampoco presentan la información de los estudios excluidos. Excluyen un artículo por baja calidad, pero no indican que sesgos tenía.

Dominio 4: síntesis y resultados

Describe los métodos para la síntesis:

¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?
Si
¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?
No hay información
¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?
Si
¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?
No
¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?
Si
¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?
Probablemente no

Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

Alto

Justificación para la preocupación:

Solo se encontraron tres estudios lo cual limitó la construcción de funnel plot. Se puede interpretar que cualquier limitación en los datos fueron superados, o los resultados fueron tan convincentes que las limitaciones tendrían poco impacto. De hecho, una de las limitaciones reportadas por los autores, fue la no inclusión de estudios no publicados. NO se sabe si los análisis obedecen a criterios pre-establecidos porque no hay un protocolo. NO se abordó la heterogeneidad.
El ensayo clínico que incluyeron no tiene información de la ocultación de la secuencia de aleatorización, ni del enmascaramiento de los pacientes o los evaluadores. Tampoco son muy claros en cómo se midió el desenlace. Este tipo de sesgos no se discuten.

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Bajo	Se define población, intervención, rango de edad, fecha de publicación, estado de publicación e idiomas incluidos. Incluye criterios de exclusión.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Bajo	Se reporta información acerca de búsqueda de referencias por otros métodos como revisión de referencias. Se reportan métodos de identificación y selección de estudios.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Bajo	Se reportan adecuados métodos de extracción de la información. Se menciona cómo se hizo la evaluación de sesgos utilizando alguna herramienta oficial tanto para los RCT como para los cuasi-experimentales.
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Alto	Solo se encontraron tres estudios lo cual limitó la construcción de funnel plot. Se puede interpretar que cualquier limitación en los datos fueron superados, o los resultados fueron tan convincentes que las limitaciones tendrían poco impacto. De hecho, una de las limitaciones reportadas por los autores, fue la no inclusión de estudios no publicados.

Riesgo de sesgos en la revisión
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4? No
¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión? Si
¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? No
Riesgo de sesgos en la revisión Alto
Justificación para el riesgo: La principal justificación para esta calificación se debe: 1 a no contar con un protocolo, 2. Se encontró una tesis de maestría que parece ser de la cual se deriva este trabajo y difiere en los números de la búsqueda (La tesis identifico 2 estudios más y en los resultados incluyo uno más). 3. EL ensayo clínico tiene unas limitaciones importantes que no se discuten en ninguna parte. EL metaanálisis mostro heterogeneidad y esto no se discute.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Título de la revisión: Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review
Autor principal y año de publicación: Erin Fitzpatrick, 2017
Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Pamela Velásquez
Fecha de la evaluación: 13 de junio 2019

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios

Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:

¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?

Probablemente si

¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?

Probablemente si

¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?

Probablemente no

¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?

Probablemente no

¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?

Probablemente no

Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios

Alto

Justificación para la preocupación:

No hay un protocolo publicado. Se definen población, intervención, comparadores y desenlaces. La pregunta de investigación no es lo suficientemente detallada, es muy amplia y así mismo los criterios de selección. No se describen dosis ni intervalos de prescripción, tampoco tiempo de medición de los desenlaces. No se provee justificación para la exclusión de tipos de estudios, ni la base sobre la cual se construyeron los criterios de selección.

Dominio 2: identificación y selección de los estudios

Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):

¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?

No

¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?

Si

¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible?

No

¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?

No

¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?

No hay información

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios

Alto

Justificación para la preocupación:

La búsqueda incluyó Medline, Google Scholar y Cochrane Library. Se reporta información acerca de búsqueda de referencias por otros métodos como revisión de referencias y consulta de otras revisiones sistemáticas existentes. No se presenta la estrategia de búsqueda completa, ni los términos empleados. Se limitó la búsqueda por idioma, no se presenta justificación para esto. No se especifica quienes realizaron el proceso de selección de artículos.

Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios

Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:

<p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?</p> <p>No hay información</p> <p>¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?</p> <p>No hay información</p> <p>¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?</p> <p>Si</p> <p>¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?</p> <p>Probablemente no</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?</p> <p>No hay información</p>
<p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios</p> <p>Poco claro</p> <p>Justificación para la preocupación:</p> <p>Refiere que la extracción se realizó de forma independiente, no dice explícitamente el número de revisores, menciona los elementos extraídos de forma breve. Para la evaluación del riesgo de sesgos no se reporta que herramienta se usó, se enuncian preguntas generales. Se menciona evaluación del riesgo de sesgos independiente pero no es explícito que hayan sido dos personas o que esta haya tenido un segundo revisor.</p>

<p>Dominio 4: síntesis y resultados</p> <p>Describe los métodos para la síntesis:</p> <p>¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?</p> <p>Probablemente si</p> <p>¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?</p> <p>No hay información</p> <p>¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?</p> <p>No hay información</p> <p>¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?</p> <p>No</p> <p>¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?</p> <p>Probablemente no</p> <p>¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?</p> <p>Probablemente no</p>
<p>Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados</p> <p>Alto</p> <p>Justificación para la preocupación:</p> <p>No se reporta si existió un protocolo publicado antes de los resultados. No se reporta claramente el método usado para la síntesis de resultados, tampoco se reporta un agregado en el forest plot. Considero que por la heterogeneidad en los estudios seleccionados un agregado no sería una buena opción para presentar los resultados. No se reporta una prueba de heterogeneidad, hablan de evaluación clínica pero no se observan resultados claros. Ya que la evaluación de riesgo de sesgos no se considera apropiada sus resultados probablemente no sean los correctos a aplicar en la síntesis.</p>

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Alto	Protocolo no publicado, falta de claridad en criterios de selección.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Alto	Es muy posible que se hayan omitido estudios importantes para responder la pregunta.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Poco Claro	No hay suficiente información clara sobre el número de evaluadores y el proceso.
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Alto	No es posible conocer si se presentaron desviaciones en el análisis de la información por la falta de un protocolo previo. Existe preocupación

		acerca de la síntesis de la información.
--	--	--

Riesgo de sesgos en la revisión
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4? No
¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión? Si
¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? No
Riesgo de sesgos en la revisión Alto
Justificación para el riesgo: El estudio presenta limitaciones en la búsqueda, selección, extracción de la información y el análisis de la misma.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Periodontitis

Título de la revisión: Ineffectiveness of ozone therapy in nonsurgical periodontal treatment: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials

Autor principal y año de publicación: Vittorio Moraschini

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Daniel Patiño

Fecha de la evaluación: 15 de Junio de 2020

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios
Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:
¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos? Si
¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión? Si
¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades? Si
¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)? Si
¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)? Si
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios Bajo
Justificación para la preocupación:
Dominio 2: identificación y selección de los estudios
Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):
¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados? Si
¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes? Si
¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible? Si
¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma? Si
¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios? Probablemente si
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios Bajo
Justificación para la preocupación:
Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios
Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:
¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos? Probablemente si
¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados? Si
¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?

Probablemente si ¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados? Si ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos? Si
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios Bajo
Justificación para la preocupación:

Dominio 4: síntesis y resultados
Describa los métodos para la síntesis: ¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería? Si ¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas? Si ¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos? Probablemente si ¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis? Probablemente no ¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)? Si ¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis? Probablemente si
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados Bajo
Justificación para la preocupación:

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Bajo	Sin preocupaciones respecto a los criterios de elegibilidad de los estudios
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Bajo	Sin preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Bajo	Sin preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Bajo	Sin preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

Riesgo de sesgos en la revisión
Describa si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia: ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4? Si ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión? Si ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? Probablemente si
Riesgo de sesgos en la revisión

Bajo

Justificación para el riesgo:

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Caries

Título de la revisión: Systematic Review on Noninvasive Treatment of Root Caries Lesions

Autor principal y año de publicación: Wierichs

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Daniel Patiño

Fecha de la evaluación: 16 de Junio de 2019

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios
<p>Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:</p> <p>¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos? Probablemente si</p> <p>¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión? Si</p> <p>¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades? Si</p> <p>¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)? Si</p> <p>¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)? No</p> <p>Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios Bajo</p> <p>Justificación para la preocupación: No tiene un protocolo. Limita la búsqueda a inglés y alemán. Esta revisión solo incluyo dos estudios de ozono y no tiene resultados concluyentes al respecto porque no los pudo metaanalizar. Por lo tanto, no ayuda a contestar nuestra pregunta.</p>
Dominio 2: identificación y selección de los estudios
<p>Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):</p> <p>¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados? Si</p> <p>¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes? No</p> <p>¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible? Si</p> <p>¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma? No</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios? Si</p> <p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios Bajo</p> <p>Justificación para la preocupación: No usaron métodos adicionales para encontrar información. No buscaron literatura gris. Restringieron la búsqueda a inglés y alemán.</p>
Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios
<p>Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos? Si</p> <p>¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?</p>

Si
¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?
Si
¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?
Si
¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?
Si
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios
Bajo
Justificación para la preocupación:

Dominio 4: síntesis y resultados
Describe los métodos para la síntesis:
¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?
Si
¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?
Probablemente si
¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?
Probablemente si
¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?
Si
¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?
No
¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?
No
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados
Bajo.
Justificación para la preocupación:

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Bajo	No tiene un protocolo. Limita la búsqueda a inglés y alemán. Esta revisión solo incluyó dos estudios de ozono y no tiene resultados concluyentes al respecto porque no los pudo metaanalizar. Por lo tanto, no ayuda a contestar nuestra pregunta.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Bajo	No usaron métodos adicionales para encontrar información. No buscaron literatura gris. Restringieron la búsqueda a inglés y alemán.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Bajo	Sin preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Bajo	Sin preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

Riesgo de sesgos en la revisión
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?
Si
¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la

revisión? Si ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? Si
Riesgo de sesgos en la revisión Bajo Justificación para el riesgo: Esta revisión solo incluyo dos estudios de ozono y no tiene resultados concluyentes al respecto porque no los pudo metaanalizar. Por lo tanto, no ayuda a contestar nuestra pregunta.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Título de la revisión: Actieve zuurstof bij de behandeling van (wortel) caries en de toepasbaarheid ervan bij kwetsbare ouderen.

Autor principal y año de publicación: J.WM van Gemert, 2018.

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Claudia Vera Giraldo.

Fecha de la evaluación: 15 de junio de 2020

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios
Describe los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos: ¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos? Probablemente si ¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión? Probablemente si ¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades? Probablemente si ¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)? Probablemente no ¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)? Probablemente no
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios Alto Justificación para la preocupación: No hay protocolo publicado. No se identifica una pregunta de investigación. El artículo mostró que hubo sesgo en los estudios incluidos. Se restringió la búsqueda solo a publicaciones en inglés.

Dominio 2: identificación y selección de los estudios
Describe los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados): ¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados? Si ¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes? Probablemente si ¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible? Probablemente si ¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma? Probablemente no ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios? Probablemente si
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios Alto

Justificación para la preocupación:
Es probable que falten algunos estudios elegibles de la revisión, se restringió la búsqueda solo a documentos en inglés, además, solo buscaron en MedLine y en listas de referencias. Adicional, se puede pensar en que faltó incluir otros términos en la búsqueda, por ejemplo, O3 y O2O3. Los artículos fueron seleccionados de forma independiente por 2 investigadores paso a paso.

Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios
<p>Describe los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos? Si</p> <p>¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados? Probablemente no</p> <p>¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis? Probablemente si</p> <p>¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados? Si</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos? Si</p> <p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios Bajo</p> <p>Justificación para la preocupación: Se menciona que los artículos fueron seleccionados de forma independiente por 2 investigadores paso a paso, en algunos estudios no es claro los comparadores usados en los estudios. Se menciona que se hizo la evaluación de sesgos utilizando la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para revisiones sistemáticas de intervenciones.</p>

Dominio 4: síntesis y resultados
<p>Describe los métodos para la síntesis:</p> <p>¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería? Probablemente si</p> <p>¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas? No hay información</p> <p>¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos? Probablemente si</p> <p>¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis? Si</p> <p>¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)? Si</p> <p>¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis? No hay información</p> <p>Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados Alto</p> <p>Justificación para la preocupación: De cinco artículos seleccionados, cuatro finalmente cumplieron con todos los criterios de validez. No se reporta si existió un protocolo publicado antes de los resultados. Los autores reportan la heterogeneidad de los estudios y los sesgos que éstos tienen. En algunos estudios no es claro el comparador utilizado y si el desenlace era el mismo para todos los estudios incluidos.</p>

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Alto	Protocolo no publicado, falta de claridad en criterios de selección, no se identifica la pregunta de investigación.

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Alto	Al limitarse solo al idioma inglés se pudieron excluir estudios importantes para responder a la pregunta. Además, los términos incluidos pueden ser pocos para la búsqueda realizada.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Bajo	Todos los artículos fueron evaluados de forma independiente por un mínimo de dos revisores independientemente. La calidad del estudio se evaluó formalmente utilizando una herramienta adecuada.
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Alto	No se reporta si existió un protocolo publicado antes de los resultados. Los autores reportan la heterogeneidad de los estudios y los sesgos que éstos tienen. En algunos estudios no es claro el comparador utilizado y si el desenlace era el mismo para todos los estudios incluidos.

Riesgo de sesgos en la revisión

Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:

¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?
Probablemente si
¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?
Si
¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?
Si

Riesgo de sesgos en la revisión

Alto

Justificación para el riesgo:

El estudio presenta limitaciones en la búsqueda de la información, en la restricción a un solo idioma, por lo tanto, posibilidad de estudios faltantes. La heterogeneidad de los estudios, por lo cual, por ejemplo, hubo diferencias en los resultados presentados.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Disfunción Temporomandibular

Título de la revisión: Tratamento de disfunção temporomandibular com ozonioterapia: revisão sistemática.

Autor principal y año de publicación: Leonardo Saraiva, 2019.

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: Claudia Vera Giraldo.

Fecha de la evaluación: 17 de junio de 2020

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios
<p>Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:</p> <p>¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos? Probablemente si</p> <p>¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión? Probablemente si</p> <p>¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades? Probablemente si</p> <p>¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)? Probablemente si</p> <p>¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)? Probablemente no</p> <p>Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios Poco claro</p> <p>Justificación para la preocupación: No hay un protocolo publicado. Se define población, fecha de publicación, incluye criterios de inclusión y exclusión. Sin embargo, la búsqueda pudo ser más ampliada por ejemplo inclusión de términos como O3, O2O3, posibles siglas, entre otros, además, otros idiomas. No es explícita la pregunta de investigación.</p>
Dominio 2: identificación y selección de los estudios
<p>Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):</p> <p>¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados? Si</p> <p>¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes? Probablemente no</p> <p>¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible? Probablemente si</p> <p>¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma? Probablemente si</p> <p>¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios? Si</p> <p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios Alto</p> <p>Justificación para la preocupación: No se reportan otros métodos de revisión de información o consulta en otras BD. Aunque se eligieron tres idiomas, inglés, portugués y español, se pudieron incluir otros idiomas como por ejemplo francés e italiano, adicional, no se especifica quiénes realizaron el proceso de selección de artículos y cómo.</p>
Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios
<p>Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta</p>

usada para evaluar el riesgo de sesgos:
¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos? Si ¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados? Probablemente si ¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis? Si ¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados? Probablemente no ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos? No hay información
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios Alto Justificación para la preocupación: No se reportan los métodos de extracción de la información, cómo y quién(es) la hicieron. No se menciona cómo se hizo la evaluación de sesgos, si utilizaron una herramienta oficial.

Dominio 4: síntesis y resultados
Describe los métodos para la síntesis:
¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería? Probablemente si ¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas? No ¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos? Probablemente si ¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis? No hay información ¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)? No hay información ¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis? No hay información
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados Alto Justificación para la preocupación: No se reporta si existió un protocolo publicado antes de los resultados. No se hizo metaanálisis con los estudios revisados. No existe información de revisión de sesgos de los estudios primarios.

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Poco claro	No hay un protocolo publicado. Se define población, fecha de publicación, incluye criterios de inclusión y exclusión. Sin embargo, la búsqueda pudo ser más ampliada por ejemplo inclusión de términos como O3, O2O3, posibles siglas, entre otros, además, otros idiomas. No es explícita la pregunta de investigación.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Alto	No se reportan otros métodos de revisión de información o consulta en otras BD. Aunque se eligieron tres idiomas, inglés, portugués y español, se pudieron incluir otros idiomas como por ejemplo francés e italiano, adicional, no se especifica quiénes realizaron el proceso de selección de artículos y cómo.
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los	Alto	No se reportan los métodos de extracción de la información, cómo y quién(es) la hicieron. No se menciona cómo se hizo

datos y evaluar los estudios		la evaluación de sesgos, si utilizaron una herramienta oficial.
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Alto	No se reporta si existió un protocolo publicado antes de los resultados. No se hizo metaanálisis con los estudios revisados. No existe información de revisión de sesgos de los estudios primarios. Existe preocupación acerca de la síntesis de la información.

Riesgo de sesgos en la revisión
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
<p>¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?</p> <p>Probablemente si</p> <p>¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?</p> <p>Probablemente si</p> <p>¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?</p> <p>No hay información</p>
<p>Riesgo de sesgos en la revisión</p> <p>Alto</p> <p>Justificación para el riesgo:</p> <p>No se reporta si existió un protocolo publicado antes de los resultados. No existe información de revisión de sesgos de los estudios primarios. Existe preocupación acerca de la síntesis de la información y el análisis de la misma.</p>

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

5.1 ROB-2: evaluación del riesgo de sesgos en ensayos clínicos controlados aleatorizados (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane)

Dolor lumbar

Dominio	Perri,2015. Tasa de éxito	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Alto	Aunque refieren que es aleatorizado no describen en detalle el proceso.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Alto	No mencionan si los pacientes estaban cegados, ni el que aplicaba la escala del dolor. Solo afirman que quienes leían las imágenes estaban cegados.
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	No mencionan nada de datos perdidos.
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	No proporcionan puntajes de EVA.
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Bajo	-
Riesgo de sesgo global	Alto	-

Dominio	Galluchi,2007. Tasa de éxito según ODI	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Bajo	
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Bajo	
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preocupaciones	No se dispone de protocolo
Riesgo de sesgo global	Algunas preocupaciones	

Dominio	Rahimzadeh,2018. ODI	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Bajo	
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Bajo	
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	
(4) sesgo en la medición del resultado.	Alto	No se presentan desviaciones estándar ni IC. La escala la cambian y la llevan a puntajes de 0-100, lo que cambia la interpretación de los resultados.
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Alto	Usan muchas mediciones de ODI y EVA comparan entre grupos e intra-grupos.
Riesgo de sesgo global	Alto	

Dominio	Perri,2016. Tasa de éxito EVA <3 a 6m.	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Bajo	Se realizó asignación aleatoria, no dicen cómo.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Alto	No lo especifican. En el título dicen que doble ciego, pero en el artículo no lo describen.
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	No mencionan nada de datos perdidos.
(4) sesgo en la medición del resultado.	Alto	Miden tasa de éxito según EVA < 3, pero no proporcionan los puntajes antes y después, ni entre grupos. La escala la aplica el mismo neuroradiólogo. No dicen si esta cegado al tratamiento.
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preocupaciones	No mencionan ningún protocolo.
Riesgo de sesgo global	Alto	-

Dominio	Zhou,2019. ODI y EVA	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Bajo	Se realizó asignación aleatoria, no dicen cómo.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Alto	No describen información sobre quienes estaban cegados. Si no están cegados esto puede afectar las respuestas de los pacientes en los desenlaces.
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	No mencionan datos perdidos.
(4) sesgo en la medición del resultado.	Alto	No se menciona cegamiento de los evaluadores. No se describe el proceso de medición de los desenlaces. Si no están cegados evaluadores y pacientes, esto puede afectar los resultados.
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Alto	No mencionan ningún protocolo. Incluyen varios desenlaces y mediciones de cada uno, en la etapa aguda y con seguimiento hasta 6 meses.
Riesgo de sesgo global	Alto	-

Fascitis plantar

Dominio	Bahrami,2019. EVA	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Bajo	Se usó un sistema de aleatorización computarizado. Se ocultó la asignación del tratamiento en jeringas por una enfermera. No hay diferencias significativas en características basales.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Algunas preocupaciones	Luego de la aleatorización se excluyeron 4 pacientes en el grupo de intervención y 2 pacientes en el grupo de control. Algunos de estos aparentan haber recibido el tratamiento asignado. Las pérdidas no representan más del 5% de pacientes, sin embargo, fueron mayores en el grupo de intervención. Adicionalmente reportan que un paciente no aceptó a asignación, pero el estudio está catalogado como doble ciego.
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Pérdidas menores al 5%, no dicen explícito el número de participantes en el que se midió cada desenlace pero no se tienen razones para sospechar más pérdidas que las reportadas.
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	Se utilizó EVA. No hay razones para pensar que fue diferente la evaluación entre los grupos. El evaluador del desenlace estaba ciego a la intervención.
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preocupaciones	No se conoce de un protocolo registrado previamente.
Riesgo de sesgo global	Algunas preocupaciones	-

Dominio	Bahrami,2019. FAAM	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Bajo	Se usó un sistema de aleatorización computarizado. Se ocultó la asignación del tratamiento en jeringas por una enfermera. No hay diferencias significativas en características basales.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Algunas preocupaciones	Luego de la aleatorización se excluyeron 4 pacientes en el grupo de intervención y 2 pacientes en el grupo de control. Algunos de estos aparentan haber recibido el tratamiento asignado. Las pérdidas no representan más del 5% de pacientes, sin embargo, fueron mayores en el grupo de intervención. Adicionalmente reportan que un paciente no aceptó a asignación, pero el estudio está catalogado como doble ciego.
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Pérdidas menores al 5%, no dicen explícito el número de participantes en el que se midió cada desenlace pero no se tienen razones para sospechar más pérdidas que las reportadas.
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	Se utilizó FAAM. No hay razones para pensar que fue diferente la evaluación entre los grupos. El evaluador del desenlace estaba ciego a la intervención.
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preocupaciones	No se conoce de un protocolo registrado previamente.
Riesgo de sesgo global	Algunas preocupaciones	-

Dominio	Babai-Ghazani,2019. EVA	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Bajo	Se aleatorizo por medio computarizado (https://www.randomizer.org). Estudio triple ciego. Se enmascaro la intervención y el control. Adicionalmente la aleatorización se ajustó por las covariables consideradas importantes.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Bajo	Análisis por intención de tratar.
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	-
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	Evaluación del desenlace por EVA. Evaluador ciego a la asignación.
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Bajo	A pesar de que no se dispone de un protocolo detallado, no hay razones para pensar que este desenlace no fue analizado de acuerdo al protocolo.
Riesgo de sesgo global	Bajo	-

Dominio	Babai-Ghazani,2019. FAAM	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Bajo	Se aleatorizo por medio computarizado (https://www.randomizer.org). Estudio triple ciego. Se enmascaro la intervención y el control. Adicionalmente la aleatorización se ajustó por las covariables consideradas importantes.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Bajo	Análisis por intención de tratar.
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	-
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	Evaluación del desenlace por FAAM. Evaluador ciego a la asignación.
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preocupaciones	El protocolo del que se dispone no menciona la evaluación de este desenlace, por lo tanto no se conocen las intenciones.
Riesgo de sesgo global	Algunas preocupaciones	-

Hombro

Dominio	Babei-Ghazani, 2019. EVA	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Bajo	Se usaron tablas de números aleatorios. La asignación se ocultó mediante sobres opacos sellados.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Algunas preocupaciones	Cegamiento en participantes, médicos y en quienes analizaron los datos. Dos pacientes abandonaron el estudio después de la aleatorización.
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	-
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	Evaluación por EVA
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Bajo	-
Riesgo de sesgo global	Algunas preocupaciones	-

Dominio	Babei-Ghazani, 2019. SPADI	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Bajo	Se usaron tablas de números aleatorios. La asignación se ocultó mediante sobres opacos sellados.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Algunas preocupaciones	Cegamiento en participantes, médicos y en quienes analizaron los datos. Dos pacientes abandonaron el estudio después de la aleatorización.
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	-
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	Evaluación por shoulder pain and disability index (SPADI)
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Bajo	-
Riesgo de sesgo global	Algunas preocupaciones	-

Úlcera diabética

Dominio	Izadi 2019. Amputación	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Algunas preocupaciones	Dicen que es aleatorizado, pero no describen cómo hacen la asignación. No hubo diferencias basales importantes
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Alto	Dicen que es un "single-blind randomized clinical trial study" pero no especifican quienes están enmascarados (los pacientes, los que aplican el tratamiento o los que miden los desenlaces)
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Dicen que todos terminaron el tratamiento y no mencionan datos perdidos. Aunque no es posible corroborar esto.
(4) sesgo en la medición del resultado.	Alto	No describen cuáles fueron los criterios para medir el tiempo de curación. Si los pacientes en tratamiento con ozono tenían más contacto con los investigadores al asistir a las sesiones es posible que las mediciones de los desenlaces hayan sido diferentes entre los grupos
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Alto	No mencionan tener un protocolo o haber registrado previamente el estudio. La metodología está pobremente descrita. No explican nada de la asignación, el enmascaramiento ni el cálculo del tamaño de muestra. También incluyen parámetros de laboratorio. No es claro cuál es el desenlace primario.
Riesgo de sesgo global	Alto	-

Dominio	Zhou. Curación de úlceras	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Bajo	
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Algunas preocupaciones	NO se enmascaro a los evaluadores del desenlace.
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Es un desenlace que ocurrió poco. Solo 5 del grupo de intervención tuvieron una curación de la úlcera. Ninguno del grupo control.
(4) sesgo en la medición del resultado.	Algunas preocupaciones	No informan cómo se midió. no se enmascaro
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preocupaciones	No existe un protocolo.
Riesgo de sesgo global	Algunas preocupaciones	Las principales preocupaciones están relacionadas con la falta de un protocolo registrado, no enmascarar a los evaluadores del desenlace. A no aclarar quién y cómo se mide el desenlace

Dominio	Solovastru. Curación de úlcera	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Alto	Solo dice que el estudio fue aleatorizado, pero no indica como generaron la secuencia. EL grupo de ozono tiene menos días de tiempo de evolución de úlcera (13 vs 16) lo cual puede generar diferencias en el desenlace.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Algunas preocupaciones	No se enmascaro a los participantes ni a las personas que aplican la intervención. Sin embargo, aunque esto es deseable, el efecto de este sesgo puede no ser tan severo debido a la objetividad de la úlcera y su curación.
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Es un desenlace que ocurrió poco. Solo 5 del grupo de intervención tuvieron una curación de la úlcera. Ninguno del grupo control.
(4) sesgo en la medición del resultado.	Algunas preocupaciones	El desenlace principal es el re epitelización. Sin embargo, no dicen cómo se midió.
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Bajo	
Riesgo de sesgo global	Alto	El estudio presenta deficiencias con, la publicación de un protocolo, con la información sobre la aleatorización, el enmascaramiento de los desenlaces y la discusión de estas limitaciones

Disfunción temporomandibular

Dominio	Celakil, 2017. Dolor EVA 1- 100mm a 3 meses	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Algunas preocupaciones	Se generó una secuencia aleatoria por computador. En el documento publicado refieren sobres sellados abiertos luego de la asignación, no refieren las características de estos ni su custodia. Tamaño de muestra muy pequeño, es posible que la aleatorización por sí misma no logre el balance entre los grupos. La tabla de características solo presenta nivel educativo y dolor, no es posible evaluar si los grupos presentan diferencias importantes en otras características como edad, uso de otras terapias concomitantes etc.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Algunas preocupaciones	Estudio doble ciego (participante e investigador). En el documento publicado los autores refieren que los sobres con la asignación eran abiertos al momento del tratamiento. Exclusión de un paciente luego de la aleatorización por falta de adherencia a al protocolo

(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Datos para este desenlace disponibles en "casi" todos los pacientes (1 exclusión)
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	Se usó EVA
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Alto	No hay suficiente información. En el protocolo propones dos desenlaces: cambio desde la línea de base a 1 mes y cambio desde basal a 3 meses. Presentan otros desenlaces que no estaban estipulados en el protocolo registrado como el cambio de 1 mes a 3 meses.
Riesgo de sesgo global	Alto	

Dominio	Celakil, 2017. Maxima apertura oral no asistida a 1 mes	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Algunas preocupaciones	Se generó una secuencia aleatoria por computador. En el documento publicado refieren sobres sellados abiertos luego de la asignación, no refieren las características de estos ni su custodio. Tamaño de muestra muy pequeño, es posible que la aleatorización por sí misma no logre el balance entre los grupos. La tabla de características solo presenta nivel educativo y dolor, no es posible evaluar si los grupos presentan diferencias importantes en otras características como edad, uso de otras terapias concomitantes etc.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Algunas preocupaciones	Estudio doble ciego (participante e investigador). En el documento publicado los autores refieren que los sobres con la asignación eran abiertos al momento del tratamiento. Exclusión de un paciente luego de la aleatorización por falta de adherencia a al protocolo
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Datos para este desenlace disponibles en "casi" todos los pacientes (1 exclusión)
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preocupaciones	No hay suficiente información.
Riesgo de sesgo global	Algunas preocupaciones	

Dominio	Celakil, 2017. Máxima apertura oral no asistida a 3 meses	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Algunas preocupaciones	Se generó una secuencia aleatoria por computador. En el documento publicado refieren sobres sellados abiertos luego de la asignación, no refieren las características de estos ni su custodio. Tamaño de muestra muy pequeño, es posible que la aleatorización por sí misma no logre el balance entre los grupos. La tabla de características solo presenta nivel educativo y dolor, no es posible evaluar si los grupos presentan diferencias importantes en otras características como edad, uso de otras terapias concomitantes etc.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Algunas preocupaciones	Estudio doble ciego (participante e investigador). En el documento publicado los autores refieren que los sobres con la asignación eran abiertos al momento del tratamiento. Exclusión de un paciente luego de la aleatorización por falta de adherencia a al protocolo

(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Datos para este desenlace disponibles en "casi" todos los pacientes (1 exclusión)
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preocupaciones	No hay suficiente información.
Riesgo de sesgo global	Algunas preocupaciones	

Dominio	Celakil, 2019. Máxima apertura oral no asistida	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Alto	Se generó una secuencia aleatoria por computador. No se refieren específicamente al ocultamiento de la asignación. Tamaño de muestra muy pequeño, es posible que la aleatorización por sí misma no logre el balance entre los grupos. La tabla de características solo presenta edad y dolor, no es posible evaluar si los grupos presentan diferencias importantes en otras características como edad, uso de otras terapias concomitantes etc.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Algunas preocupaciones	Estudio doble ciego (participante e investigador). Exclusión de un paciente luego de la aleatorización por falta de adherencia a al protocolo
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Datos para este desenlace disponibles en "casi" todos los pacientes (1 exclusión)
(4) sesgo en la medición del resultado.	Alto	El desenlace en el grupo de intervención fue evaluado a las 2 semanas, el desenlace en el grupo control fue evaluado a las 4 semanas.
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preocupaciones	No hay suficiente información. Registro en clinical trials de un solo protocolo para las dos publicaciones de Celakil.
Riesgo de sesgo global	Alto	

Dominio	Celakil, 2019. Apertura oral no asistida sin dolor	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Alto	Se generó una secuencia aleatoria por computador. No se refieren específicamente al ocultamiento de la asignación. Tamaño de muestra muy pequeño, es posible que la aleatorización por sí misma no logre el balance entre los grupos. La tabla de características solo presenta edad y dolor, no es posible evaluar si los grupos presentan diferencias importantes en otras características como edad, uso de otras terapias concomitantes etc.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Algunas preocupaciones	Estudio doble ciego (participante e investigador). Exclusión de un paciente luego de la aleatorización por falta de adherencia a al protocolo
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Datos para este desenlace disponibles en casi todos los pacientes (1 exclusión)
(4) sesgo en la medición del resultado.	Alto	El desenlace en el grupo de intervención fue evaluado a las 2 semanas, el desenlace en el grupo control fue evaluado a las 4 semanas.
(5) sesgo en la	Algunas	No hay suficiente información. Registro en clinical trials de un solo

selección del resultado informado.	preocupaciones	protocolo para las dos publicaciones de Celakil.
Riesgo de sesgo global	Alto	

Dominio	Daif, 2012. Disfunción clínica Índice de Helkimo	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Alto	Se generó una secuencia aleatoria por computador. No se refieren al ocultamiento de la secuencia. No se presenta tabla de características
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Algunas preocupaciones	Estudio abierto
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Datos para este desenlace disponibles en todos los pacientes
(4) sesgo en la medición del resultado.	Alto	Índice compuesto por varios ítems reportados por el paciente
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preocupaciones	No se encontró el protocolo del estudio .
Riesgo de sesgo global	Alto	

Caries

Dominio	Yazicioglu Caries, 2014. Progresión clínica a 18 meses Ekstrand	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Alto	Solo refiere que se realizó asignación aleatoria. No hay ningún enunciado acerca del ocultamiento de la asignación. No hay información útil para determinar las condiciones basales de los pacientes. Preocupaciones importantes con la aleatorización y el ocultamiento de la asignación.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Bajo	No hay información clara sobre cegamiento. Solo se afirma que este existió en quienes evaluaron los desenlaces.
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preocupaciones	No se encontró el protocolo del estudio .
Riesgo de sesgo global	Alto	

Dominio	Yazicioglu Caries, 2014. Progresión radiológica a 18 meses Stenlund	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Alto	Solo refiere que se realizó asignación aleatoria. No hay ningún enunciado acerca del ocultamiento de la asignación. No hay información útil para determinar las condiciones basales de los pacientes. Preocupaciones importantes con la aleatorización y el ocultamiento de la asignación.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Bajo	No hay información clara sobre cegamiento. Solo se afirma que este existió en quienes evaluaron los desenlaces.
(3) sesgo debido a la	Bajo	

falta de datos de resultados.		
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preocupaciones	No se encontró el protocolo del estudio .
Riesgo de sesgo global	Alto	

Dominio	Holmes, 2003. Puntaje de gravedad clínica	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Bajo	.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Algunas preocupaciones	Esta información no es clara en el artículo y los autores no mencionan o refieren si hubo un protocolo previo. No hay información clara en el artículo acerca del análisis que se usó para estimar el efecto de la asignación a la intervención y los autores no mencionan o refieren si hubo un protocolo previo.
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	
(4) sesgo en la medición del resultado.	Alto	En el estudio los autores solo muestran mejoría o empeoramiento basados en el % de cambio medido en blandas, coriáceas o duras, puntuadas con un índice de severidad de caries de raíz validado, el cual no es claro cuál es y si él % de cambio debía ser mayor o menor a tantos mm específicos. Los autores no refieren por ejemplo diferencias de promedios u otras medidas que se pudieron evaluar en este estudio que incluyó 4 mediciones, aunque mencionan en la metodología que se realizaron análisis estadísticos utilizando estadísticas de chi cuadrado en estos conjuntos de datos recopilados, los análisis y resultados estadísticos no fueron claros.
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Alto	El plan de análisis no es claro, la información es poca. Se menciona que hubo diferentes mediciones con un instrumento validado, pero no es claro cuál y cómo fue la medición. No existe evidencia clara de que todos los resultados informados elegibles para la medición de resultados corresponden a todos los análisis previstos, porque finalmente en el estudio esto no es claro. Existen varias deficiencias en este dominio, partiendo del plan de análisis descrito en el artículo. Además, cómo se hizo la medición con el instrumento validado.
Riesgo de sesgo global	Alto	El estudio presenta varias deficiencias, los cuales se mencionan en la evaluación de los diferentes dominios.

Periodontitis

Dominio	Tasdemir, 2019. Índice de placa	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Alto	Aunque los autores informan que es un estudio triple ciego, no hay información de cómo se manejó el ocultamiento de la asignación.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Bajo	
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	
(4) sesgo en la medición del resultado.	Alto	Al ser una escala de medición, los métodos pueden no ser comparables
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Alto	Los resultados están basados en la escala de medición de Silness & Löe, 1966
Riesgo de sesgo global	Alto	Se tienen resultados indirectos de medición.

Dominio	Tasdemir, 2019. Profundidad al sondaje	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Alto	Aunque los autores informan que es un estudio triple ciego, no hay información de cómo se manejó el ocultamiento de la asignación.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Bajo	
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Bajo	
Riesgo de sesgo global	Alto	Se tienen resultados indirectos de medición.

Dominio	Tasdemir, 2019. Pérdida de inserción clínica (mm)	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Alto	Aunque los autores informan que es un estudio triple ciego, no hay información de cómo se manejó el ocultamiento de la asignación.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Bajo	
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Bajo	
Riesgo de sesgo global	Alto	Serías preocupaciones en ocultamiento de asignación.

Dominio	Shoukheba, 2014. IP	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Algunas preocupaciones	No se informa si se ocultó la secuencia hasta la asignación. No se presenta tabla 1 para definir las características basales de la población
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Alto	Aparenta ser un estudio abierto. Pero no es explícito. No se presenta flujograma o información de cuantos pacientes. No hay información clara de posibles desviaciones
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Alto	No se tiene información de pérdidas o desviaciones después de la aleatorización
(4) sesgo en la medición del resultado.	Alto	Si el estudio fue abierto pudo existir sesgo de medición del desenlace .
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Alto	No hay un protocolo registrado
Riesgo de sesgo global	Alto	

Dominio	Shoukheba, 2014. PD	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Algunas preocupaciones	No se informa si se ocultó la secuencia hasta la asignación. No se presenta tabla 1 para definir las características basales de la población
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Alto	Aparenta ser un estudio abierto. Pero no es explícito. No se presenta flujograma o información de cuantos pacientes. No hay información clara de posibles desviaciones
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Alto	No se tiene información de pérdidas o desviaciones después de la aleatorización
(4) sesgo en la medición del resultado.	Alto	Si el estudio fue abierto pudo existir sesgo de medición del desenlace .
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Alto	No hay un protocolo registrado
Riesgo de sesgo global	Alto	

Dominio	Shoukheba, 2014. CAL	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Algunas preocupaciones	No se informa si se ocultó la secuencia hasta la asignación. No se presenta tabla 1 para definir las características basales de la población
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Alto	Aparenta ser un estudio abierto. Pero no es explícito. No se presenta flujograma o información de cuantos pacientes. No hay información clara de posibles desviaciones
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Alto	No se tiene información de pérdidas o desviaciones después de la aleatorización
(4) sesgo en la medición del resultado.	Alto	Si el estudio fue abierto pudo existir sesgo de medición del desenlace .
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Alto	No hay un protocolo registrado
Riesgo de sesgo global	Alto	

Condiciones dermatológicas

Dominio	Menendez 2010. Cura clínica y micológica a los tres meses	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Algunas preocupaciones	No presentan la tabla 1 con las diferencias pero tienen un párrafo que dice que no hubo diferencias en algunas variables.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Alto	-
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	-
(4) sesgo en la medición del resultado.	Alto	-
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preocupaciones	-
Riesgo de sesgo global	Alto	-

Dominio	Zeng 2020. Severidad de la dermatitis segun SCORAD	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Alto	Aleatorización de una parte del cuerpo. La tabla 1 no compara los grupos.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Bajo	-

(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Nunca muestran los N totales con los que hacen los calculos.
(4) sesgo en la medición del resultado.	Alto	-
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preocupaciones	-
Riesgo de sesgo global	Alto	Los problemas están relacionados con: el tamaño de muestra, solo tienen 12 pacientes. la ocultación de la secuencia de aleatorización. La ocultación de quienes evalúan el outcome.

Dominio	LU 2018. Efecto Clínico y cura micológica	Observaciones
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Algunas preocupaciones	Solo dice que se usó una lista aleatoria. No dice si se ocultó. El artículo no tiene una tabla uno con las diferencias basales.
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Algunas preocupaciones	-
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Bajo	Para este desenlace nos e sabe cuántos pacientes lo alcanzaron.
(4) sesgo en la medición del resultado.	Alto	-
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preocupaciones	EL protocolo no fue registrado. No oculta la secuencia de aleatorización. No tiene la tabla uno para mirar las características basales de los pacientes. No es ciego. Y no se discuten estas limitaciones.
Riesgo de sesgo global	Alto	-

Anexo 8. Calificación GRADE para desenlaces

Osteomusculares

Desenlaces	LHL	AP	DFP	CV	PV	Mediana
Dolor auto informado a una semana	5	4	8	4	6	5
Dolor auto informado al 1 mes EVA	5	6	8	8	6	6
Dolor auto informado a los 3 meses EVA	5	6	8	8	6	6
Dolor auto informado a los 6 meses EVA	7	6	8	8	7	7
Dolor auto informado a los 12 meses EVA	7	6	8	8	7	7
Dolor auto informado a 1 mes WOMAC	5	4	4	4	5	4
Dolor auto informado a los 3 meses WOMAC	7	6	8	8	6	7
Dolor auto informado a los 6 meses WOMAC	7	6	8	8	7	7
Dolor auto informado a los 12 meses WOMAC	7	7	7	7	7	7
Método MacNab modificado 3m.	2	2	4	3	5	3
Función física auto informada al mes WOMAC	8	5	8	8	7	8
Función física auto informada a los 3 meses WOMAC	8	7	8	8	7	8
Función prueba de TUG 4 m	7	6	6	5	6	6
Rigidez a los 6 meses WOMAC	3	6	7	7	5	6
Calidad de vida por SF-36 1 mes	8	7	7	7	7	7
Calidad de vida por SF-36 3 meses	8	7	7	7	8	7
Calidad de vida por SF-36 6 meses	8	7	7	6	8	7
Calidad de vida por SF-36 12 meses	8	7	7	9	9	8
Índice de invalidez de Oswestry (ODI) 2 semanas	7	3	3	4	5	4
Índice de invalidez de Oswestry (ODI) 3 meses	7	3	3	7	6	6
Índice de invalidez de Oswestry (ODI) 6 meses	7	8	8	8	8	8
Índice de invalidez de Oswestry (ODI) 1 año	7	8	8	9	8	8
Índice de invalidez de Oswestry (ODI) 3 años	4	3	3	5	8	4
Reducción en herniación por TAC Y RNM a 1 MES	3	2	2	3	5	3
Reducción en herniación por TAC Y RNM a 2 MES	3	2	2	3	5	3
Reducción en herniación por TAC Y RNM a 4 MES	3	2	2	3	5	3
Reducción en herniación por TAC Y RNM a 6 MES	3	2	2	3	5	3
Reducción en herniación por TAC Y RNM a 1 AÑO	3	2	2	3	6	3
Reducción en herniación por TAC Y RNM a 3 AÑOS	3	2	2	3	6	3
progresión radiográfica según escala de Kellgren-Lawrance a los 6 meses	2	2	2	7	5	2
progresión radiográfica según escala de Kellgren-Lawrance a los 12 meses	2	2	2	7	6	2
Eventos adversos.	7	7	7	7	7	7
Cambio en biomarcadores a los 21 días	1	1	1	3	1	1
Cambio en biomarcadores a los 6 meses	1	1	1	6	2	1

Úlceras y heridas

Desenlaces	LHL	AP	DFP	CV	PV	Mediana
Numero de úlceras sanadas a los 20 días	9	6	7	6	8	7
Cierre de la úlcera a los 20 días	7	5	7	7	8	7
Cierre de la úlcera a los 10 días	8	5	7	7	6	7
Cierre de la úlcera a los 25 días	7	6	7	7	8	7
Cambio en el tamaño de la herida a los 20 días	5	5	5	6	5	5
Porcentaje de reducción de la úlcera a los 20 días	5	5	5	7	5	5
cambio en biomarcadores como FNT alfa a las 22 semanas	2	3	3	5	1	3
Diferencia en la apariencia Wagner	7	7	3	5	6	6
Incidencia de infección entre 20 días y 24 semanas	4	5	4	3	5	4
Cambio en eritema a las 12 semanas	4	4	5	6	2	4

Duración de la estancia hospitalaria	8	7	8	5	8	8
Eventos adversos	7	7	7	4	8	7
Amputación entre 20 días y 24 semanas	8	8	9	8	9	8

Periodontitis

Desenlaces	LHL	AP	DFP	CV	PV	Duber	Mediana
Perdida de inserción clínica 18 días y 3 meses	7	7	6	7	7	9	7
Profundidad al sondaje entre 18 días y 3 meses	5	5	7	8	7	7	7
sangrado gingival entre 18 días y 3 meses	6	6	5	7	5	6	6
Índice gingival entre 18 días y 3 meses	3	4	3	4	4	5	4
Índice de placa entre 18 días y 3 meses	3	4	7	7	7	8	7
análisis microbiológico entre 18 días y 3 meses	6	5	1	3	3	3	3
Perdida de inserción clínica 6 meses	5	7	5	8	9	9	7.5
Profundidad al sondaje entre 6 meses	4	7	5	7	7	7	7
Índice de placa entre 6 meses	4	7	5	7	7	7	7

Caries

Desenlaces	DFP	CV	PV	DO	Mediana
Progresión clínica a 1 mes	6	4	6	7	6
Progresión clínica a 3 meses	6	4	7	8	6.5
Progresión clínica a 6 meses	6	6	7	8	6.5
Progresión clínica a 12 meses	6	7	8	8	7.5
Progresión clínica a 18 meses	6	7	8	8	7.5
Progresión radiológica a 1 mes	6	5	4	6	5.5
Progresión radiológica a 3 meses	6	5	5	7	5.5
Progresión radiológica a 6 meses	6	7	6	8	6.5
Progresión radiológica a 12 meses	6	7	7	8	7
Progresión radiológica a 18 meses	6	7	7	8	7
Evaluación fluorescencia laser 1 mes	6	6	7	3	6
Evaluación fluorescencia laser 3 meses	6	6	6	3	6
Evaluación fluorescencia laser a 6 meses	6	6	6	3	6
Evaluación fluorescencia laser 12 meses	6	5	6	3	5.5
Evaluación fluorescencia laser 18 meses	6	5	5	3	5
Carga bacteriana	5	2	2	5	3.5
Concentración de VEGF (factor de crecimiento endotelial)	5	3	2	2	2.5
Concentración de nNOS (sintasa de óxido nítrico neuronal)	5	3	2	2	2.5
Actividad SOD (superoxido dismutasa)	5	3	2	2	2.5

Disfunción temporomandibular

Desenlace	LHL	AP	DFP	CV	PV	Mediana
Recuperación o mejoría del dolor a las 3 semanas	6	7	8	4	6	6
Disminución de dolor autor reportado a los 7 días	4	6	8	6	6	6
Disminución de dolor autor reportado a los 3 meses	5	7	8	7	6	7
Dolor a la palpación al finalizar tratamiento (2 semanas)	4	4	4	5	4	4
Apertura oral máxima insistida a 1 semana	7	7	7	5	7	7
Apertura oral máxima insistida 1 mes	7	7	7	7	8	7
Apertura oral máxima insistida 3 meses	7	7	7	7	8	7
Apertura inasistida sin dolor al finalizar tratamiento 2 semanas	7	7	7	7	7	7

Apertura oral máxima inasistida al finalizar tratamiento 2 semanas	7	7	7	7	7	7
Apertura oral máxima asistida al finalizar tratamiento 2 semanas	7	6	6	4	5	6
Excursión lateral izquierda al finalizar tratamiento 2 semanas	5	5	5	6	5	5
Excursión lateral derecha al finalizar tratamiento 2 semanas	5	5	5	6	5	5
Excursión lateral izquierda al finalizar tratamiento 1 mes	5	5	5	6	6	5
Excursión lateral derecha al finalizar tratamiento 1 mes	5	5	5	6	6	5
Excursión lateral izquierda al finalizar tratamiento 3 meses	5	5	5	6	6	5
Excursión lateral derecha al finalizar tratamiento 3 meses	5	5	5	6	6	5
Protrusión al finalizar tratamiento 2 semanas	5	5	5	5	5	5
Protrusión al finalizar tratamiento 1 mes	5	5	5	5	6	5
Protrusión al finalizar tratamiento 3 meses	5	5	5	6	6	5
Umbral de dolor de presión (PPT) kg/cm2 2 semanas	4	4	4	5	3	4
umbral de dolor de presión (PPT) kg/cm2 1 mes	4	4	4	6	4	4
umbral de dolor de presión (PPT) kg/cm2 3 mes	4	4	4	6	4	4
Índice de disfunción Helkimo (ruido articular, dolor, rango de movimiento, dolor con el movimiento, sensibilidad) a las 2 semanas	7	7	7	7	7	7

Anexo 9. Perfiles de evidencia GRADE

Osteoartritis de rodilla

Pregunta: Ozonoterapia comparado con AH, PRP, Placebo, Glucocorticoides para Osteoartritis de rodilla

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ozonoterapia	AH, PRP, Placebo, Glucocorticoides]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3	ensayos aleatorios	serio ^a	muy serio ^b	serio ^c	serio ^d	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^d	127	133	-	MD 0.05 cm menor (0.3 menor a 0.2 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Dolor a los tres meses (seguimiento: media 3 meses ; evaluado con : EAV; Escala de: 0 a 10)												
4	ensayos aleatorios	serio ^e	serio ^f	serio ^g	serio	ninguno	167	173	-	MD 0.4 cms menor (0.61 menor a 0.19 menor)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Dolor a los seis meses (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : EAV; Escala de: 0 a 10)												
2	ensayos aleatorios	serio ^h	muy serio ⁱ	muy serio	no es serio	ninguno	102	141	-	MD 1.38 cms más alto. (1.2 más alto. a 1.55 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Dolor a los 12 meses (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : EAV; Escala de: 0 a 10)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^j	no es serio	serio	no es serio	ninguno	35	67	-	MD 1.65 cms más alto. (1.43 más alto. a 1.87 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

Explicaciones

- De los tres estudios incluidos uno tiene alto riesgo de sesgo y dos moderados. Uno de esos dos últimos no tuvo un adecuado balance en la asignación aleatoria (Ozono=63 pacientes; control= 35)
- La inconsistencia es muy seria. Un estudio a favor de la intervención y dos en contra. No hay datos del I2
- Existe mucha variabilidad en las intervenciones, Dosis, concentraciones, tiempo de aplicación
- El intervalo de confianza contiene el 0 en una variable cuantitativa.
- De los 4 estudios, dos estudios con alto riesgo de sesgo y dos con moderado riesgo de sesgo
- Tres estudios a favor de la intervención y uno en contra
- Mucha variabilidad en las intervenciones. Dosis, concentraciones, tiempo de aplicación
- Los dos estudios tienen alto riesgo de sesgos
- Un estudio es a favor de la intervención y otro en contra
- Un estudio con alto riesgo de sesgo

Pregunta: Ozonoterapia comparado con Ácido Hialurónico, PRP, Placebo, Corticoides para Osteoartritis de Rodilla en adultos

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ozonoterapia	Ácido Hialurónico, PRP, Placebo, Corticoides	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Índice de WOMAC (seguimiento: media 1 meses ; evaluado con : Arthritis index of the Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index)

2	ensayos aleatorios	muy serio ^{1,a}	no es serio ^b	serio ^c	no es serio	ninguno	66	98	-	MD 5.33 0-96 más alto. (2.53 más alto. a 8.4 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------	-------------	---------	----	----	---	---	------------------	---------

Índice de WOMAC 3 mes (seguimiento: media 3 meses ; evaluado con : (Arthritis index of the Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index))

3	ensayos aleatorios	muy serio ^d	serio ^e	serio ^f	no es serio	ninguno	106	138	-	MD 21.42 0-96 más alto. (20.5 más alto. a 22.26 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	--------------------	--------------------	-------------	---------	-----	-----	---	--	------------------	---------

Índice de WOMAC 6 mes (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : (Arthritis index of the Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index))

2	ensayos aleatorios	muy serio ^g	no es serio	serio ^h	no es serio	ninguno	102	141	-	MD 21.42 0-96 más alto. (20.5 más alto. a 22.26 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	--------------------	-------------	---------	-----	-----	---	--	------------------	---------

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

Explicaciones

a. Los dos estudios incluidos tiene alto riesgo de sesgo. Calificados como de calidad muy baja con la herramienta Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Standards

b. La inconsistencia que se muestra el metaanálisis de los estudios incluidos al mes no tiene inconsistencia

c. Las intervenciones tienen diferentes números dosis, concentraciones y tiempo de aplicación. Las comparaciones son heterogéneas cada estudio compara con una o dos intervenciones diferentes

d. Los tres estudios tiene alto riesgo de sesgo, la evaluación de la calidad fue pobre con Cochrane Risk of Bias tool for Randomized Controlled Trials and conversion to Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Standards.

e. A los tres meses se incluyeron 3 estudios, Uno de ellos comparo con placebo, el otro con Dextrosa hipertónica y el tercero con Corticoides. Hay mucha heterogeneidad en las comparaciones. El estudio original de Hashemi no muestra diferencias cuando de compara la ozonoterapia con la dextrosa hipertónica.

f. Las intervenciones tienen diferentes números dosis, concentraciones y tiempo de aplicación. Las comparaciones son heterogéneas cada estudio compara con una o dos intervenciones diferentes

g. A los 6 meses fueron incluidos dos estudios de pobre calidad evaluada

h. A los seis meses se evaluaron dos estudios. Los comparadores fueron diferentes en uno de ellos PRP y HA y en el otro HA. La intervención de ozono fue con diferentes dosis y períodos de aplicación.

Dolor lumbar

Referencia: Rahimzadeh P, Imani F, Ghahremani M, Faiz SHR. (6) Fecha: 31.07.2018

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para dolor lumbar crónico?

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ozono	cuidado usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	11.55	18.63	-	0 (0 a 0)	 MUY BAJA	CRÍTICO


Oswestry Disability Index a los 6 meses (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : ODI; Escala de: 0 a 50)

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

a. El tamaño de muestra es muy pequeño (40 pacientes) y probablemente el OIS es mayor. No presentan IC ni DE para calcularlos. Se asumen amplios y se bajan dos niveles.

Referencia: Rahimzadeh P, Imani F, Ghahremani M, Faiz SHR. (6) Fecha: 31.07.2018

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para dolor lumbar crónico?

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ozono	cuidado usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	12.55	18.58	-	0 (0 a 0)	 MUY BAJA	CRÍTICO


Oswestry Disability Index a los 12 meses (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : ODI; Escala de: 0 a 50)

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

a. El tamaño de muestra es muy pequeño (40 pacientes) y probablemente el OIS es mayor. No presentan IC ni DE para calcularlos. Se asumen amplios y se bajan dos niveles.

Referencia: Rahimzadeh P, Imani F, Ghahremani M, Faiz SHR. (6) Fecha: 31.07.2018

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para dolor lumbar crónico?

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ozono	cuidado usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	28.5	38.5	-	0 (0 a 0)	 MUY BAJA	CRÍTICO


EAV a los 6 meses (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : EAV; Escala de: 0 a 100)

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

a. El tamaño de muestra es muy pequeño (40 pacientes) y probablemente el OIS es mayor. No presentan IC ni DE para calcularlos. Se asumen amplios y se bajan dos niveles.

Referencia: Rahimzadeh P, Imani F, Ghahremani M, Faiz SHR. (6) Fecha: 31.07.2018

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para dolor lumbar crónico?


Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ozono	cuidado usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	30	35.5	-	0 (0 a 0)	 MUY BAJA	CRÍTICO

EAV a los 12 meses (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : EAV; Escala de: 0 a 100)

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

a. El tamaño de muestra es muy pequeño (40 pacientes) y probablemente el OIS es mayor. No presentan IC ni DE para calcularlos. Se asumen amplios y se bajan dos niveles.


Referencia: Perri M, Marsecano C, Varrassi M, et al. (7) Fecha: 15.06.2016
Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para dolor lumbar crónico?

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ozono	cuidado usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	106/257 (41.2%)	9/260 (3.5%)	no estimable		 MUY BAJA	CRÍTICO

Tasa de éxito a los 6 meses (Dolor menor de 3 en EAV) (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : EAV)

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo; **MD:** Diferencia media
a. Evaluado con ROB 2.0 y da alto riesgo de sesgos, no es claro el método de asignación ni si estaban cegados los pacientes o los que medían el dolor con EAV
b. El tamaño de muestra es grande pero no proporcionan desviaciones estándar ni IC. Se baja un nivel.

Referencia: Zhou W, Hua L, Li M (8) Fecha: 10.07.2019
Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para dolor lumbar crónico?

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ozono	cuidado usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	1.7	3.5	-	MD 1.8 más (1.41 más a 2.19 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO

EAV a los 6 meses (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : EAV; Escala de: 0 a 10)


CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo; **MD:** Diferencia media
a. Evaluado con ROB 2.0 y da alto riesgo de sesgos, no es claro el método de asignación ni si estaban cegados los pacientes o los que medían el dolor con EAV
b. El tamaño de muestra es pequeño (109 pacientes) y probablemente el OIS es mayor. Se baja un nivel.

Referencia: Zhou W, Hua L, Li M (8) Fecha: 10.07.2019

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para dolor lumbar crónico?

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ozono	cuidado usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

ODI a los 6 meses (Zhou2019) (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : ODI; Escala de: 0 a 50)

1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	0.2	0.5	-	0 (0 a 0)	 MUY BAJA	
---	--------------------	------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-----	-----	---	--------------	---	--

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

a. Evaluado con ROB 2.0 y da alto riesgo de sesgos, no es claro el método de asignación ni si estaban cegados los pacientes o los que median el dolor con EAV


b. El tamaño de muestra es pequeño (109 pacientes) y probablemente el OIS es mayor. Se baja un nivel.

Referencia: Liu (Martínez-Sánchez Ozono Vs antibiótico) Fecha: 27/10/2015

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para las úlceras diabéticas?

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ozono	cuidado usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Numero de úlceras curadas a 20 d (Martínez-Sánchez) (seguimiento: media 20 días ; evaluado con : Frecuencia)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^c	39/51 (76.5%)	34/49 (69.4%)	RR 1.10 (0.87 a 1.40)	69 más por 1000 (de 90 menos a 278 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	------------------------	---	---------------	---------------	--------------------------	---	---	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

a. Alto riesgo de sesgos


b. IC amplio que atraviesa la línea de no efecto. Muestra pequeña. Se bajan dos niveles.

c. Los autores de la revisión sistemática mencionan que es posible que haya sesgo de publicación

Referencia: Liu (Martínez-Sánchez Ozono Vs antibiótico) Fecha: 27/10/2015
Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para las úlceras diabéticas?

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ozono	cuidado usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Reducción área úlcera (Martínez-Sánchez) (seguimiento: media 20 días ; evaluado con : Área cm2)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^b	34.66	14.12	-	MD 20.54 menos (20.61 menos a 20.47 menos)	 MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---	-------	-------	---	--	---	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

a. Alto riesgo de sesgos


b. Los autores de la revisión sistemática mencionan que es posible que haya sesgo de publicación

c. IC estrecho. Muestra pequeña. Se baja un nivel.

Referencia: Liu (Martínez-Sánchez Ozono Vs antibiótico) Fecha: 27/10/2015
Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para las úlceras diabéticas?

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ozono	cuidado usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Duración hospitalización (Martínez) (evaluado con : Días)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^c	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^b	26	34	-	MD 8 menor (14.17 menor a 1.83 menor)	 MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	------------------------	---	----	----	---	---	---	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

a. Alto riesgo de sesgos

b. Los autores de la revisión sistemática mencionan que es posible que haya sesgo de publicación


c. El IC es amplio. EL tamaño de muestra es pequeño. Se bajan dos niveles.

Referencia: Liu (Wainstein, Zhang Ozono Vs cuidado usual) Fecha: 27/10/2015

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para las úlceras diabéticas?

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ozono	cuidado usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Número de úlceras curadas (Wainstein-Zhang)

2	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio ^d	no es serio	muy serio ^b	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^a	19/56 (33.9%)	11/55 (20.0%)	RR 1.69 (0.90 a 3.17)	138 más por 1000 (de 20 menos a 434 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	--------------------------	-------------	------------------------	---	---------------	---------------	--------------------------	---	---	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

a. Los autores de la revisión sistemática mencionan que es posible que haya sesgo de publicación

b. El IC es amplio. EL tamaño de muestra es pequeño. Se bajan dos niveles.

c. Uno de los estudios tiene alto riesgo y el otro incierto

d. I2=0 para este desenlace


Úlceras diabéticas

Referencia: Liu (Wainstein, Zhang Ozono Vs cuidado usual) Fecha: 27/10/2015

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para las úlceras diabéticas?

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ozono	cuidado usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Reducción área úlcera (Wainstein-Zhang) (evaluado con : área cm2)

2	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	muy serio ^b	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^a			-	MD 2.11 menor (5.29 menor a 1.07 más alto.)	 MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	------------------------	---	--	--	---	--	---	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

a. Los autores de la revisión sistemática mencionan que es posible que haya sesgo de publicación

b. El IC es amplio. EL tamaño de muestra es pequeño. Se bajan dos niveles.


c. Uno de los estudios tiene alto riesgo y el otro incierto

Referencia: Liu (Wainstein Ozono Vs cuidado usual) Fecha: 27/10/2015

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para las úlceras diabéticas?

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ozono	cuidado usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Amputación (Wainstein) (seguimiento: media 24 semanas; evaluado con : Frecuencia)

1	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	muy serio ^b	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^a	0/32 (0.0%)	1/29 (3.4%)	RR 0.330 (0.013 a 7.159)	23 menos por 1000 (de 34 menos a 212 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	------------------------	---	-------------	-------------	-----------------------------	---	---	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

a. Los autores de la revisión sistemática mencionan que es posible que haya sesgo de publicación

b. El IC es amplio. EL tamaño de muestra es pequeño. Se bajan dos niveles.


c. Riesgo no claro de sesgos. Se baja un nivel.

Referencia: Izadi (Ozono Vs Cuidado usual) Fecha: 30/11/18

Pregunta: ¿Debería usarse Ozono vs. cuidado usual para las úlceras diabéticas?

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ozono	cuidado usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Amputación (Izadi2019) (evaluado con : frecuencia)

1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	19/100 (19.0%)	57/100 (57.0%)	RR 0.333 (0.215 a 0.517)	380 menos por 1000 (de 447 menos a 275 menos)	 MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	----------------	-----------------------------	---	---	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media


a. Alto riesgo de sesgos. Muchas fallas metodológicas.

b. No presentan DE ni IC. La muestra es 200 pacientes.

Úlceras venosas de miembros inferiores

Referencia: Solovastu LG, Stîncanu A, De Ascentii A, Capparé G, Mattana P, Vâta D. Randomized, Controlled Study of Innovative Spray Formulation Containing Ozonated Oil and α -Bisabolol in the Topical Treatment of Chronic Venous Leg Ulcers. Adv Ski Wound Care. 2015;28(9):406–9.

Pregunta: Ozonoterapia tópica comparado con terapia convencional para Úlceras venosas en pierna

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ozonoterapia tópica	terapia convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Úlceras curadas (seguimiento: media 30 días)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	5/15 (33.3%)	0/14 (0.0%)	OR 8.72 (1.09 a 69.56)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	 MUY BAJA	CRÍTICO

Explicaciones:

a. El estudio presenta deficiencias con, la publicación de un protocolo, con la información sobre la aleatorización, el enmascaramiento de los pacientes y de los que evalúan los desenlaces y la discusión de estas limitaciones.

b. El estudio no presenta información sobre el cálculo del tamaño de muestra. Se realizó con 15 participantes en un grupo y 14 en otro por la tanto los datos son imprecisos.

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios


a. El estudio presenta deficiencias con, la publicación de un protocolo, con la información sobre la aleatorización, el enmascaramiento de los pacientes y de los que evalúan los desenlaces y la discusión de estas limitaciones.

b. El estudio no presenta información sobre el cálculo del tamaño de muestra. Se realizó con 15 participantes en un grupo y 14 en otro por la tanto los datos son imprecisos.

Autore: Zhou YT, Zhao XD, Jiang JW, Li XS, Wu ZH. Ozone Gas Bath Combined with Endovenous Laser Therapy for Lower Limb Venous Ulcers: A Randomized Clinical Trial. J

Investig Surg. 2016;29(5):254–9.

Pregunta: Ozono en gas combinado con terapia láser endovenoso comparado con Laser endovenoso para Úlceras venosas

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ozono en gas combinado con terapia láser endovenoso	Laser endovenoso	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Úlceras curadas (seguimiento: media 12 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	46/50 (92.0%)	32/42 (76.2%)	RR 1.2075 (1.0008 a 1.4569)	158 más por 1000 (de 1 más a 348 más)	 BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo


a. Las principales preocupaciones están relacionadas con la falta de un protocolo registrado, no enmascarar a los evaluadores del desenlace. A no aclarar quién y cómo se mide el desenlace. Y finalmente a no discutir las implicaciones de estas limitaciones.

b. El estudio no presenta ninguna explicación para el cálculo del tamaño de muestra. En sus limitaciones reconoce los pocos participantes y adicionalmente ellos lo consideran como un estudio piloto.

Periodontitis

Referencia: Moraschini V, Kischinhevsky ICC, Calasans-Maia MD, Shibli JA, Sartoretto SC, Figueredo CM, et al. Ineffectiveness of ozone therapy in nonsurgical periodontal treatment: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. Clin Oral Investig. 2020;1877–88

Pregunta: Irrigación con agua ozonizada + SRP comparado con SRP para Periodontitis

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Irrigación con agua ozonizada + SRP	SRP	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Perdida de inserción clínica (seguimiento: rango 1 meses a 3 meses ; evaluado con : mm)												
3	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	60	62	-	MD 0.31 mm más (0.71 menos a 1.33 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO
Profundidad al sondaje (seguimiento: rango 1 meses a 3 meses ; evaluado con : mm)												
4	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	no es serio	muy serio ^d	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e	70	72	-	MD 0.55 mm más (0.02 menos a 1.12 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO
Índice de placa (seguimiento: rango 2 meses a 3 meses ; evaluado con : %)												
2	ensayos aleatorios	serio ^f	no es serio	serio ^g	muy serio ^b	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e	30	32	-	MD 0.46 mm menor (9.22 menor a 8.29 más alto.)	 MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones:

a. De los tres estudios el que aporta más pacientes presenta alto riesgo de sesgos por problemas en la generación de secuencia aleatoria, el ocultamiento de asignación, el cegamiento, y alto riesgo según otras fuentes de sesgo, adicionalmente riesgo de evaluación incompleta de resultados. Un estudio con riesgo medio de sesgo por riesgo poco claro del ocultamiento y otros riesgos de sesgos. Solo un estudio el cual aporta menos pacientes tiene bajo riesgo de sesgo.

b. El IC atraviesa la línea de no efecto, poco tamaño de muestra

c. La evidencia está compuesta por 4 estudios, 2 de ellos con alto riesgo de sesgo en la generación de la secuencia aleatoria, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento y uno de ellos presenta alto riesgo de sesgo adicional en otras fuentes de sesgo y en el reporte de resultados. Un estudio con riesgo medio de sesgos por riesgos inciertos en el ocultamiento y en el dominio otros riesgos de sesgos. Solo un estudio tiene bajo riesgo de sesgos y es el que menor tamaño de muestra aporta al agregado.

d. El IC atraviesa la línea de no efecto. Adicionalmente el tamaño de muestra es pequeño. Los estimados para cada estudio presentan diferencias entre ellos respecto a la dirección del efecto. El estudio de mejor calidad favorece el control, mientras que los demás estudios favorecen la intervención.

e. Solo se evaluó sesgo de publicación para el desenlace primario

f. Un estudio presenta bajo riesgo de sesgo, el otro estudio presenta riesgo medio por riesgos inciertos en otros riesgos de sesgos y ocultamiento.

g. Desenlace que mide higiene oral y no directamente periodontitis

Referencia: Moraschini V, Kischinhevsky ICC, Calasans-Maia MD, Shibli JA, Sartoretto SC, Figueredo CM, et al. Ineffectiveness of ozone therapy in nonsurgical periodontal treatment: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. Clin Oral Investig. 2020;1877-88

Pregunta: Irrigación con agua ozonada + SRP comparado con Irrigación con CLX + SRP para Periodontitis

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Irrigación con agua ozonizada + SRP	Irrigación con CLX + SRP	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Profundidad al sondaje (seguimiento: rango 1 meses a 3 meses ; evaluado con : mm)												
3	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^c	40	40	-	MD 0.31 mm más (0.42 menos a 1.04 más)	⊕○○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Índice de placa (seguimiento: rango 18 días a 3 meses ; evaluado con : %)												
3	ensayos aleatorios	muy serio ^d	no es serio	serio ^a	muy serio ^b	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^c	46	46	-	MD 0.01 mm menor (0.29 menor a 0.28 más alto.)	⊕○○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Pérdida de inserción clínica (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)												
1	ensayos aleatorios	serio ^f	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	20	20	-	MD 0.15 mm menor (0.4307 menor a 0.1307 más alto.)	⊕○○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

a. La evidencia está compuesta por dos estudios con alto riesgo de sesgo en la generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de asignación y cegamiento. El otro estudio presenta riesgo medio de sesgo por ocultamiento de la asignación, generación de la secuencia y otras fuentes de sesgo.

b. El IC atraviesa la línea de no efecto, poco tamaño de muestra

c. No se evaluó posibilidad de sesgo de publicación para este desenlace

d. Dos estudios con riesgo alto de sesgo por preocupaciones en ocultamiento de la asignación, generación de secuencia aleatoria. Uno de los estudios con riesgo alto de sesgo en el cegamiento y el otro en la evaluación de resultados y reporte selectivo de desenlaces. Un estudio con riesgo medio de sesgos con preocupación en otras fuentes de sesgo, ocultamiento de la asignación, generación de secuencia aleatoria.

e. Desenlace que mide higiene oral y no directamente periodontitis

f. Estudio de Kaur et al, evaluado con riesgo medio de sesgos por preocupaciones en la generación de la secuencia aleatoria, el ocultamiento de la asignación, y en otras posibles fuentes de sesgo

Referencia: Moraschini V, Kischinhevsky ICC, Calasans-Maia MD, Shibli JA, Sartoretto SC, Figueredo CM, et al. Ineffectiveness of ozone therapy in nonsurgical periodontal treatment: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. Clin Oral Investig. 2020;1877–88. Tasdemir Z, Oskaybas MN, Alkan AB, Cakmak O. The effects of ozone therapy on periodontal therapy: A randomized placebo-controlled clinical trial. Oral Dis. 2019;25(4):1195–202.

Pregunta: Gas ozonado + SRP comparado con SRP para Periodontitis

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Gas ozonado + SRP	SRP	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Perdida de inserción clínica (seguimiento: rango 1 meses a 3 meses ; evaluado con : mm)												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	69	40	-	MD 0.03 mm más (0.37 menos a 0.42 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Perdida de inserción clínica (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	36	36	-	MD 0.3 mm menos (0.5128 menos a 0.0872 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Profundidad al sondaje (seguimiento: rango 1 meses a 3 meses ; evaluado con : mm)												
4	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	muy serio ^a	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^f	87	58	-	MD 0.05 mm más (0.1 menos a 0.2 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Profundidad al sondaje (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	36	36	-	MD 0.11 mm menor (0.3696 menor a 0.1496 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Índice de placa (seguimiento: rango 1 meses a 3 meses ; evaluado con : %)												
4	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	serio ^g	muy serio ^a	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^f	87	58	-	MD 0.13 mm menor (0.43 menor a 0.18 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Índice de placa (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : Sillness & Loe; Escala de: 0 a 3)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	serio ^g	muy serio ^b	ninguno	36	36	-	MD 0.18 menor (0.0328 menor a 0.3928 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- 3 ensayos clínicos de los cuales 1 se reporta con alto riesgo por inadecuada generación de secuencia aleatoria, inadecuado ocultamiento de la asignación, sin cegamiento y siendo este el estudio que mas pacientes aporó. Los otros dos estudios presentan bajo riesgo de sesgos
- IC muy amplios que cruzan la línea de no efecto en los tres estudios presentados. Pequeño tamaño de muestra.
- Alto riesgo de sesgo por preocupaciones en el ocultamiento de la asignación
- Dos estudios presentan bajo riesgo de sesgos, un estudio presenta riesgo medio de sesgos por preocupaciones en generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de asignación y un estudio presenta alto riesgo de sesgos por preocupaciones en la generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación y otras fuentes de sesgo
- IC muy amplios que cruzan la línea de no efecto
- No se evaluó sesgo de publicación para este desenlace
- Desenlace que mide higiene oral y no directamente periodontitis

Pregunta: Irrigación con Agua ozonizada + SRP comparado con PII + SRP para Periodontitis

Referencia: Moraschini V, Kischinhevsky ICC, Calasans-Maia MD, Shibli JA, Sartoretto SC, Figueredo CM, et al. Ineffectiveness of ozone therapy in nonsurgical periodontal treatment: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. Clin Oral Investig. 2020;1877–88

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Irrigación con Agua ozonizada + SRP	PII + SRP	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Profundidad al sondaje (seguimiento: 2 meses ; evaluado con : mm)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	fuerte asociación	10	10	-	MD 1.1 mm menor (1.5983 menor a 0.6017 menor)	 BAJA	CRÍTICO
Índice de placa (seguimiento: 2 meses ; evaluado con : %)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^c	serio ^b	ninguno	10	10	-	MD 0.2 mm menor (0.6188 menor a 0.2188 más alto.)	 MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones




a. Alto riesgo de sesgos por algunas preocupaciones en la generación de secuencia adecuada, y alto riesgo en el ocultamiento de la asignación y cegamiento

b. Tamaño de muestra muy limitado

c. Desenlace que evalúa higiene oral

Referencia: Moraschini V, Kischinhevsky ICC, Calasans-Maia MD, Shibli JA, Sartoretto SC, Figueredo CM, et al. Ineffectiveness of ozone therapy in nonsurgical periodontal treatment: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. Clin Oral Investig. 2020;1877-88

Pregunta: Gas Ozonado + SRP comparado con Er:YAG laser + SRP para Periodontitis

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Gas Ozonado + SRP	Er:YAG laser + SRP	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Pérdida de inserción clínica (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	10	10	-	MD 0.31 mm más (0.573 menos a 1.193 más)	 BAJA	CRÍTICO
Profundidad al sondaje (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	10	10	-	MD 0.33 mm más (0.1088 más a 0.5512 más)	 MODERADO	CRÍTICO
Índice de placa (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : %)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^c	serio ^b	ninguno	10	10	-	MD 0.09 mm menor (0.2827 menor a 0.1027 más alto.)	 BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones







a. Tamaño de muestra muy limitado, cruza línea de no efecto

b. Tamaño de muestra muy limitado

c. Desenlace que evalúa Higiene oral

Referencia: Shoukheba MYM, Ali SA. The effects of subgingival application of ozonated olive oil gel in patient with localized aggressive periodontitis. A clinical and bacteriological study. Tanta Dent J [Internet]. 2014;11(1):63–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tdj.2014.04.001>

Pregunta: Gel de aceite de oliva ozonizado + SRP comparado con SRP para Periodontitis

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Gel de aceite de oliva ozonizado + SRP	SRP	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Perdida de inserción clínica (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	15	15	-	MD 0.47 mm más (0.2351 más a 0.7049 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO
Perdida de inserción clínica (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : mm)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^c	ninguno	15	15	-	MD 0.02 mm menor (0.2274 menor a 0.1874 más alto.)	 MUY BAJA	CRÍTICO
Profundidad al sondaje (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	15	15	-	MD 0.7 más (0.4778 más a 0.9222 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO
Profundidad al sondaje (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : mm)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	15	15	-	MD 0.23 mm más (0.0075 más a 0.4525 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO
Índice de placa (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : Silness and Løe)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^d	serio ^b	ninguno	15	15	-	MD 0.16 mm más (0.0476 más a 0.2724 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO
Índice de placa (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : Silness and Løe)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^d	serio ^b	ninguno	15	15	-	MD 0.12 más (0.0068 más a 0.2332 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

a. Alto riesgo de sesgo por falta de protocolo, imposibilidad para evaluar características basales, desviaciones. Falta de claridad en ocultamiento.

b. Limitado tamaño de muestra

c. Cruza línea de no efecto, limitado tamaño de muestra







d. Higiene oral

Disfunción

Temporomandibular

Referencia: Celakil T, Muric A, Roehlig BG, Evlioglu G, Keskin H. Effect of High-Frequency Bio-Oxidative Ozone Therapy for Masticatory Muscle Pain: A Double-Blind Randomised Clinical Trial. Int J Lab Hematol. 2017;44(6):442–51.

Pregunta: Ozonoterapia no invasiva comparado con Placebo para Disfunción temporomandibular

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ozonoterapia no invasiva	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Dolor auto reportado (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : EVA)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	20	20	-	MD 1.25 mm más (0.1968 menos a 2.6968 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO
Dolor auto reportado a los 3 meses (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : EVA)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	En el grupo de intervención se reporta media – 67.77, DE 32.23 y mediana -80 (P=0.01), en el grupo de control se reporta media – 48.40, DE 39.36 y mediana -57,1 (P=0.01). Para la comparación entre grupos realizaron U de Mann Whitney por lo que se sospecha distribución no normal (P= 0.030). Los autores reportan una mejoría del dolor a favor del grupo de ozono a los 3 meses, comparado con placebo.			 MUY BAJA	CRÍTICO	
Máxima apertura oral inasistida (seguimiento: 1 meses ; evaluado con : mm)												
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	20	20	-	MD 0.7 mm más (3.987 menos a 5.387 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO
Máxima apertura oral inasistida (seguimiento: 1 meses ; evaluado con : mm)												
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	En el grupo de intervención se reporta media – 6.72, DE 8.54 y mediana 5.3 (P=0.003), en el grupo de control se reporta media 3.80, DE 7.44 y mediana 2.7 (P=0.166). Para la comparación entre grupos realizaron U de Mann Whitney por lo que se sospecha distribución no normal (P= 0.394). Los autores reportan que no hubo diferencias significativas entre los grupos.			 BAJA	CRÍTICO	
Máxima apertura oral inasistida (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)												
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	20	20	-	MD 1.2 mm menor (6.0948 menor a 3.6948 más alto.)	 MUY BAJA	CRÍTICO
Maxima apertura oral inasistida (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : mm)												
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	En el grupo de intervención se reporta media – 6.86, DE 12.58 y mediana 3 (P=0.020), en el grupo de control se reporta media – 0.96, DE 11.31 y mediana 0 (P=1). Para la comparación entre grupos realizaron U de Mann Whitney por lo que se sospecha distribución no normal (P= 0.025).			 BAJA	CRÍTICO	

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo alto por algunas preocupaciones en el proceso de aleatorización, en posibles desviaciones de los grupos de tratamiento y alto riesgo en el reporte de los resultados.



b. Tamaño de muestra pequeño, cruza línea de no efecto

c. Tamaño de muestra pequeño

d. Algunas preocupaciones en riesgo de sesgo por algunas preocupaciones en aleatorización, posibles desviaciones de los grupos de tratamiento.

Referencia: Celakil T, Muric A, Gökçen Roehlig B, Evlioglu G. Management of pain in TMD patients: Bio-oxidative ozone therapy versus occlusal splints. Cranio - J Craniomandib Pract [Internet]. 2019;37(2):85–93. Available from: <http://doi.org/10.1080/08869634.2017.1389506>

Pregunta: Ozonoterapia no invasiva comparado con Placa Oclusal para Disfunción temporomandibular

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ozonoterapia no invasiva	Placa Oclusal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Máxima apertura oral inasistida (seguimiento: rango 2 semanas a 1 meses ; evaluado con : mm)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	20	20	-	MD 1.6 mm menor (5.8496 menor a 2.6496 más alto.)	 MUY BAJA	CRÍTICO
Apertura oral inasistida sin dolor (seguimiento: rango 2 semanas a 1 meses ; evaluado con : mm)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	En el grupo de intervencion se reporto MD 40.95 ± 7.63 Mediana 41.5, En el grupo de control MD 39.30 ± 6.88 Mediana 41.5. Se realizo comparacion mediante U de Mann Whitney P=0.038.			 MUY BAJA	CRÍTICO	


CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. Alto riesgo de sesgo por preocupaciones en el ocultamiento de la asignación, diferencias entre los grupos en la medición de desenlace, exclusión de un paciente luego de la aleatorización
b. Limitado tamaño de muestra, IC cruza línea de no efecto.
c. Limitado tamaño de muestra

Referencia: Daif ET. Role of intra-articular ozone gas injection in the management of internal derangement of the temporomandibular joint. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet]. 2012;113(6):e10–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.08.006>

Pregunta: Ozonoterapia inyectada comparado con AINE +relajante muscular para Disfunción temporomandibular

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Función clínica (seguimiento: 2 semanas; evaluado con : Índice de Helkimo)									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Los autores concluyen que los pacientes que fueron tratados con inyecciones de gas ozono en sus articulaciones tuvieron un mejor resultado clínico que aquellos quienes recibieron medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y relajantes musculares. No realizan comparación estadística entre los grupos.	 MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. No se encontro protocolo, alto riesgo de sesgos en estudio por estudio abierto, preocupaciones en el ocultameinto de la asignación, no es posible evaluar características basales.
b. Tamaño de muestra limitado


Caries

Referencia Yazioğlu O, Ulukapi H. The investigation of non-invasive techniques for treating early approximal carious lesions: An in vivo study. Int Dent J. 2014;64(1):1-11


Pregunta: Gas ozonizado + higiene oral comparado con ningún tratamiento + higiene oral para Caries aproximal no cavitada

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Gas ozonizado + higiene oral	ningun tratamiento + higiene oral	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Progresión clínica (seguimiento: 18 meses ; evaluado con : Sistema de puntuación visual (criterios modificados Ekstrand))

1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	En la comparación entre los grupos reportan diferencias entre los grupos (P= 0.001)				CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	--	--	---	---------

Progresión radiológica (seguimiento: 18 meses ; evaluado con : Sistema de puntaje de Stenlund)

1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	En la comparación entre los grupos reportan que no hubo diferencias (P= 0.095)				CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	--	---	---------

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media. Explicaciones

a. Riesgo alto de sesgo por alto riesgo en aleatorización, ocultamiento de la asignación, y algunas preocupaciones en el reporte de resultados.


b. Limitado tamaño de muestra.

Referencia: Holmes J. Clinical reversal of root caries using ozone, double-blind, randomised, controlled 18-month trial. Gerodontology. 2003;20(2):106-14.


Pregunta: HealOzone comparado con Placebo para Caries primaria de raíz no cavitada

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HealOzone	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Gravedad clínica (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Índice de gravedad clínica)

1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	En el grupo de ozono a los 12 meses, dos PRCL se mantuvieron correosos, en comparación con 85 (98%) que se habían endurecido, mientras que en el grupo control 21 (24%) de los PRCL progresaron de mancha a blandos, es decir, empeoraron, 65 PRCL (75%) todavía estaban correosos, y uno permaneció duro (p <0.01).				CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	--	---	---------

Gravedad clínica (seguimiento: 18 meses ; evaluado con : Índice de gravedad clínica)

1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	A los 18 meses, 87 (100%) de los PRCL tratados con ozono se habían detenido, mientras que, en el grupo de control, 32 lesiones (37%) de los PRCL habían empeorado de correosas a suaves (p <0.01), 54 (62%) PRCL permaneció correoso y solo uno de los PRCL de control se había revertido (p <0.01).				CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	--	---	---------

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media. Explicaciones

a. No se encontró protocolo, no hay claridad en la medición de los desenlaces, falta de información en el plan de análisis.

b. Tamaño de muestra limitado para múltiples mediciones del desenlace

Condiciones dermatológicas

Pregunta: Ozono (agua y aceite de ozono) comparado con clorhidrato de naftifina y crema de ketoconazol en Tinea Pedis

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ozono (agua y aceite de ozono)	clorhidrato de naftifina y crema de ketoconazol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	1/30 (3.3%)	6/30 (20.0%)	RR 0.1667 (0.0213 a 1.3020)	167 menos por 1000 (de 196 menos a 60 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media.

Explicaciones

- a. El protocolo no fue registrado. No oculta la secuencia de aleatorización. No tiene la tabla uno para mirar las características basales de los pacientes. No es ciego. Y no se discuten estas limitaciones. No tienen calculo del tamaño de muestra.
b. Tiene 60 participantes en total. No tiene explicación del calculo del tamaño de meustran. No presenta intervalos de confianza.

Pregunta: Ozono tópico OLEOZON comparado con ketoconazole 2% para Onicomycosis

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ozono tópico OLEOZON	ketoconazole 2%	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	181/200 (90.5%)	27/200 (13.5%)	RR 6.7037 (4.7067 a 9.5481)	770 más por 1000 (de 500 más a 1000 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media.

Explicaciones

- a. falta información sobre como generaron la secuencia de aleatorización y como la ocultaron. El articulo dice que es enmascarado, pero no indica si los enmascarados son los pacientes o los que administran la información. No indica ni da información si hicieron un análisis por intención de tratar.