



REPORTE DE EVIDENCIAS N°2

OZONOTERAPIA

Abril 2018

IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

Grupo elaborador

- Raúl Timaná Ruiz, Asesor del IETSI, EsSalud
- Lourdes Carrera Acosta, Equipo Técnico del IETSI, EsSalud

Conflicto de intereses.

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés con relación a los temas descritos en el presente documento.

Reporte de Evidencias

Este documento no es una guía de práctica clínica. Es una respuesta rápida a una solicitud de información para los profesionales de la salud, decisores o alta gerencia sobre cuáles son las recomendaciones o evidencia para el manejo de una condición clínica específica. Para ello, hemos definido una pregunta clínica, se ha diseñado una estrategia de búsqueda, se han seleccionado guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos, se ha evaluado la calidad de estas y finalmente se han resumido las recomendaciones. Luego, de acuerdo al tiempo disponible, se ha realizado una breve evaluación con expertos sobre la aplicabilidad de las recomendaciones en nuestro contexto.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, de Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: IETSI. Reporte de Evidencias N°2. Ozonoterapia. Perú, abril 2018.

Datos de contactos

Raúl Timaná Ruiz. Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe. Teléfono: 2656000 – 2349

Reporte de Evidencias:

Ozonoterapia

1. ANTECEDENTES

- Con fecha 10 de abril el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud IETSI-EsSalud recibe la Carta N° 687 – GCPS – EsSalud -2018, en el que la Gerencia Central de Prestaciones de EsSalud solicita, a pedido de la Federación Nacional de personas adultas mayores del Perú (FENAPAM-PERU), informar sobre la evidencia que sustente el uso de ozonoterapia en los ámbitos asistenciales para el tratamiento de enfermedades isquémicas, gastritis, colitis, diabetes mellitus, afecciones del aparato de sostén, VIH/SIDA y cáncer.
- La ozonoterapia es un tratamiento médico que consiste en la administración vía intraarticular o por difusión en una gama de patologías desde inicios de 1990. Su mecanismo de acción consiste en la inactivación de agentes patógenos: bacterias, virus, hongos o protozoos a través de la oxidación de los fosfolípidos localizados en la pared celular o membrana y cápside (en el caso de los virus), asimismo es un catalizador del ciclo de Krebs, estimulando la producción de radicales libres. (1)

2. OBJETIVO

- Identificar y evaluar la evidencia científica disponible sobre la eficacia, seguridad y costo-efectividad de la ozonoterapia en el tratamiento de enfermedades isquémicas, gastritis, colitis, diabetes mellitus, afecciones del aparato de sostén, VIH/SIDA y cáncer.

3. METODOLOGÍA

a) Formulación de la pregunta PICO

Pregunta PICO:

- **Población:** Adultos mayores con las siguientes enfermedades: enfermedades isquémicas (corazón, cerebro, extremidades, retina), enfermedades virales crónicas, gastritis, enfermedades ulcerosas, colitis, diabetes mellitus, déficit inmunológico, infecciones, enfermedades de la piel, VIH/SIDA y cáncer.
- **Intervención:** Ozonoterapia
- **Resultados:** eficacia (por ejemplo: disminución de la mortalidad, progresión de la enfermedad, calidad de vida, etc) y seguridad (por ejemplo, mortalidad, eventos adversos, etc).

b) Revisión de la literatura

2.1 Estrategia de búsqueda

- **Búsqueda de guías de práctica clínica**

Se buscaron guías de práctica clínica en base de datos y los principales repositorios de guías de práctica clínica. Utilizando los siguientes términos: “ozone”, “ozone therapy”, “ozone treatment”, “clinical practice Guidelines” (**Anexo N°1**)

Al no encontrarse ninguna guía de práctica clínica que emitiera una recomendación a favor o en contra de la ozonoterapia, se decidió realizar una búsqueda sistemática en las bases de datos: MEDLINE y Cochrane central. Los términos de búsqueda consignados se encuentran en el **Anexo N°2**.

Los títulos y resúmenes de las referencias de los artículos seleccionados fueron revisados y extraídos por una persona, teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- a) Tipo de estudio: ensayos clínicos aleatorizados (ECA), revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS).
- b) Participantes: población adulto mayor. Se excluyeron estudios experimentales en animales,
- c) Tipo de intervención: para ser incluida la RS o ECA, debía evaluar la eficacia, seguridad o costo-efectividad de la ozonoterapia aplicada a una de las patologías descritas en la población, en comparación de no tener la alternativa de tratamiento u otro tratamiento.
- d) Idioma: se utilizó como filtro estudios publicados en idioma inglés.

Los ECA fueron evaluadas para riesgo de sesgo usando las herramientas riesgo de sesgo de Cochrane (2), y las revisiones sistemáticas usando la herramienta AMSTAR (3) **Anexo N°3**.

4. RESULTADOS

La estrategia de búsqueda realizada hasta el 14 de abril del 2018 dio como resultados 71 referencias bibliográficas, luego de descartar duplicados. A partir de títulos y resúmenes se seleccionaron 14 referencias de interés potencial y a partir de lectura a texto completo se incluyeron en la revisión 11 referencias: isquemia aguda (1 ECA), úlcera de pie diabético (1 RS), hernia discal (1 RS y 3 ECA) y osteoartritis (2 ECA). No se encontraron guías de práctica clínica o estudios de costo-efectividad de acuerdo a la pregunta PICO. Adicional a ello, se encontraron tres informes de evaluación de tecnología sanitaria.

Se presentaron los resultados agrupados por tópicos

- **Isquemia aguda de miembros inferiores:**

Se encontró un ECA (n=28) Di Paolo (2005) (4) que comparó los siguientes desenlaces respecto a eficacia de la ozonoterapia (administración extracórporea) en comparación con la prostaciclina administrada de forma intravenosa.

 - Regresión de la lesión de la piel y dolor: El estudio reportó que los pacientes tratados con ozono obtuvieron mayor regresión de las lesiones de piel en comparación con los pacientes que fueron tratados con prostaciclina, para medir esta variable utilizaron escala de valoración de lesiones que asigna a las lesiones un puntaje entre 0 y 4. Se observaron diferencias significativa el comparación post-pre tratamiento en el grupo que recibió ozonoterapia ($p < 0.05$), mas no en el grupo que recibió prostaglandinas.
 - Para los desenlaces de mejora en la calidad de vida y vascularización no se encontró diferencias entre ambos grupos.
 - Eventos adversos: no fueron reportados eventos adversos.

Este ECA tiene otras limitaciones, como emplear un tamaño de muestra pequeño y no describir el método de aleatorización, como son dos tratamientos administrados por diferentes vías, la secuencia era conocida previamente por parte del personal, no se puede realizar cegamiento para la administración del tratamiento e interpretación de resultados.

○ **Úlcera de pie diabético:**

Se encontró una revisión sistemática Liu et al (2015) (5) analizó el resultado de 3 ECA (n=212) para los siguientes desenlaces:

- **Eficacia:**
 - **Número de úlceras cicatrizadas:** Los pacientes con pie diabético que recibieron terapia con ozonoterapia tuvieron similar reducción del número de úlcera (39/51=76.4%) en comparación con el grupo que recibió antibióticos (34/49=69.4%) RR = 1.10 IC95% = 0.87 – 1.40.
La calidad de evidencia fue baja, descendió dos niveles por riesgo de sesgo y porque el número total de eventos fue menor a 300.
 - **Reducción en el área de la úlcera:** Los pacientes con pie diabético que recibieron terapia con ozonoterapia tuvieron similar reducción del área de úlcera (MD = -34.66) en comparación con el grupo que recibió antibióticos (MD= -14.12) MD= -20-54 IC95%= -20-61 – -20.47.
 - **La calidad de evidencia para este desenlace fue muy baja, descendió 3 niveles por riesgo de sesgo, heterogeneidad I²= 94%.**
- **Eventos adversos:** Un ECA (n=61) reportó complicaciones como eventos adversos, sin embargo, no se encontraron diferencias entre ambos grupos. RR = 2.27 IC95% = 0.48 – 10.79.

○ **Patologías musculoesqueléticas**

- **Lumbalgia por hernia discal.** Se encontró una revisión sistemática: Magalhaes et al (2012) (6) y 4 ensayos clínicos: Melchionda et al (2012) (7), Hashem et al (2014) (8), Perri et al (2016) (9) y Abdelraheem et al (2018) (10). El ensayo clínico de Hashemi fue excluido por no contar con grupo control.

La revisión sistemática de Magalhaes (6) (AMSTAR 10/11, anexo 4) incluyó 4 ECA (n=861). El objetivo de esta revisión fue evaluar los resultados terapéuticos de la inyección percutánea de ozono para la lumbalgia secundaria a hernia discal. Los desenlaces empleados son: disminución a corto (2 sem) y largo plazo (28 sem). Se realizó un metaanálisis para evaluar la disminución de dolor total, encontrando que el grupo que fue tratado con ozono tuvo mayor disminución del dolor en comparación del grupo control (OR = 2.66; IC95% = 1.94 - 3.63).

El ECA de Melchionda (7) (n=30) evalúa la disminución de dolor en el seguimiento a las 2, 8 y 25 semanas en comparación a la administración de AINES y analgésicos, sin embargo, este ECA tiene algunas limitaciones metodológicas: no reporta el método de aleatorización y el tipo de cegamiento.

El ECA de Perri (9) (n=517), en él se compara la disminución del dolor, el grado de degeneración del disco lumbar entre el grupo que recibió ozono frente al grupo que recibió esteroides, evaluando su seguimiento a los 2, 4 y 6 meses, siendo:

- Disminución del dolor, a los 6 meses de tratamiento el grupo que recibió ozonoterapia vía intradiscal tuvo mayor disminución del dolor (106/257=41.2%) en comparación del grupo que recibió esteroides (81/260=31.5%) ($p<0.05$).
- Efectos adversos; no se reportaron reacciones alérgicas, fluctuaciones de la presión inducida por medicamentos, infecciones o déficit neurológicos no fueron reportados.

Existe riesgo de sesgo porque a pesar que se describe que cada participante fue asignado a un grupo de forma aleatoria, no describe el método de aleatorización.

El ensayo clínico de Abdelraheem (10) (n=60) comparó dos dosis diferentes de tratamiento para la lumbalgia. El grupo A recibió 40ug/mL y el grupo B recibió 30ug/mL. No se encontraron diferencias en la disminución del dolor entre ambos grupos, pero si diferencias respecto a la medición basal comparada con la del tratamiento posterior a los 6 meses ($p<0.001$). Este estudio presenta algunas limitaciones al no presentar un grupo control, haber realizado el cegamiento solo para la interpretación de resultados y no para la administración de tratamiento.

El ensayo evalúa desenlaces intermedios como dolor o permanencia temporal del dolor, hubiera sido importante se puedan evaluar desenlaces de mayor jerarquía como regresión de enfermedad, calidad de vida, capacidad funcional entre otros.

- **Osteoartritis** Se encontró 2 ECA: Lopes de Jesús (11) (2017) y Giombini (12) (2016), este último fue excluido por tener como comparación al ácido hialurónico y no al gold estándar o placebo.

El ECA de Lopes de Jesús (n=98), comparó las inyecciones intraarticulares de ozono frente al placebo luego de 4 semanas (MD = 3.85 IC95% = 0.90 – 6.81), 8 semanas (MD = 4.05 IC95% = 1.10 – 7.00) y 16 semanas (MD = 4.39 IC95% = 1.44 – 7.) de tratamiento, encontrado diferencias significativas en la evaluación del dolor en comparación a la medición basal ($p<0.05$).

Respecto a los efectos adversos, se reportaron un total de tres: dos en el grupo placebo y uno en el grupo que recibió tratamiento con ozono relacionados a la administración del medicamento.

Evaluación de tecnologías sanitarias

- Vidal Serrano et al (2008), este estudio evalúa la efectividad clínica de las intervenciones con ozono y concluye que debido a la baja calidad de los estudios obliga a considerar los resultados con cautela y que la evidencia disponible no permite demostrar la efectividad del ozono (12).
- Mengarelli et al (2015). Este informe de respuesta rápida fue realizado por el Instituto de Efectividad Clínica y políticas en salud (IECS-Argentina) con el objetivo de evaluar la ozonoterapia como tratamiento para la discopatía lumbar. Ellos concluyen que aún existen

pocos estudios de baja calidad metodológica y sugieren la ozonoterapia en combinación con esteroides y anestésico podría tener algún efecto benéfico adicional en la disminución de la lumbalgia en pacientes con discopatía. Sin embargo, hasta el momento ninguna guía de práctica clínica ha considerado su cobertura (13).

- Linertová et al, (2016). El Hospital Negrín realiza una revisión rápida de la ozonoterapia y recomienda débilmente el uso del ozono como una de las alternativas terapéuticas para el tratamiento del dolor lumbar en caso de falta de respuesta a los tratamientos convencionales, haciendo énfasis en que se requiero nuevos ensayos clínicos con mayor tamaño muestral y adecuada aleatorización (14).

5. LIMITACIONES

Este informe es una revisión rápida, no todos los pasos de una revisión sistemática han sido realizados para lograr elaborar una revisión en un corto tiempo. La extracción de datos estuvo orientada a mostrar los resultados existentes en lugar de realizar una valoración crítica de los artículos incluidos. Otra limitación es la búsqueda realizada en idioma inglés y en dos bases de datos.

6. CONCLUSIONES

- La búsqueda científica encontró estudios de ozonoterapia como alternativa de tratamiento para isquemia de miembros inferiores, osteoartritis, ulcera de pie diabético y hernia discal.
- La evidencia que evalúa la ozonoterapia como alternativa de tratamiento es aún escasa y de baja calidad.
- La ozonoterapia no ha demostrado eficacia en el tratamiento de la úlcera del pie diabético, osteoartritis, isquemia aguda de miembros inferiores.
- La evidencia muestra que existe un efecto positivo de la ozonoterapia en la disminución del dolor causado por hernia discal, sin embargo, la mayoría de ensayos clínicos tienen un tamaño de muestra pequeña ($n < 60$) y realizan comparaciones con placebo. Sólo un estudio tuvo como grupo de comparación el uso de esteroides y se observó diferencias en la disminución del dolor a los 6 meses.
- La evidencia encontrada, en su mayoría, evalúa desenlaces intermedios, que generan incertidumbre para emitir una recomendación respecto a cambios permanentes o duraderos en la salud de la gente.

7. RECOMENDACIONES

- Se sugiere ampliar la evaluación respecto a los efectos de la ozonoterapia en Hernia discal, ya que la evidencia, aún con limitaciones, muestra resultados positivos que merecen ser discutidos de manera más rigurosa, sistemática y amplia, incluyendo criterios de factibilidad, aplicabilidad y la opinión de expertos en el tema. Todo ello excede la naturaleza de este documento.

REFERENCIAS

1. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med.* 2011; 2: 66-70.
2. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj.* 2011;343:d5928.
3. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology.* 2007;7(1):10.
4. Di Paolo N, Bocci V, Salvo DP, Palasciano F, Biagioli M, Meini S, Galli F and Cols. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO) : A controlled trial in patients with peripheral artery disease. *Int J of Artf Organs.* 2005; 28(10): 1038-50.
5. Liu J, Zhang P, Tian J, Li L, Li J, Tian JH, Yang K. Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database of systematic reviews.* 2015; 10: CD008474.
6. Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain physician.* 2012; 15(2): E115-29.
7. Melchionda D, Milillo P, Manente G, Stoppino L, Macarini L. Treatment of radiculopathies: a study of efficacy and tolerability of paravertebral oxygen-ozone injections compared with pharmacological anti-inflammatory treatment. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012; 26(3): 467-74.
8. Perri M, Grattacaso G, Di Tuno V, Marsecano C, Varrasi M, Giordano AV, Splendiani A, Di Cesare E, Masciocchi C, Gallucci M. Indications and efficacy of O₂-O₃ intradiscal versus steroid intraforaminal injection in different types of disco vertebral pathologies: a prospective randomized double-blind trial with 517 patients. *Radiol Med* 2016; 121 (10):463-71.
9. Abdelraheem E, Zariif E, Hassanien M, Wa hba O and Ezzat Shereen. Implication of two different doses of intradiscal ozone-oxygen injection upon the pain alleviation in patients with low back pain: a randomized, singled-blind study. *Pain Physician* 2018; 21:e25-e31.
10. 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=:
11. Giombini A, Menolti F, Di Cesare A, Giovannangeli F, Rizzo M, Molfa S, Martinelli F. Comparison between intrarticular injection of hyaluronic acid oxygen ozone and the combination of both in the treatment of knee osteoarthritis. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016; 30(2): 621-5.
12. Vidal Serrano S, Hermosilla Gago T. Efectividad clinica de las intervenciones con ozono. [Clinical effectiveness of ozone therapies] Seville: Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA). *Informes de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias AETSA 2006/27.* 2008.
13. Mengarelli C, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. Ozonoterapia en el tratamiento de la discopatía lumbar. [Ozone therapy for the treatment of lumbar disc disease] Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness of and Health Policy (IECS). *Informe de Respuesta Rapida No. 403.* 2015
14. Linertova R, Brito N, García L. Ozonoterapia: efectividad, seguridad, coste-efectividad e impacto presupuestario. *Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín.*

ANEXO 1. Plataformas y base de datos de búsqueda de guías de práctica clínica.

N	Buscador o base de datos	Términos de búsqueda
1	Trip database	Ozonotherapy, ozonoterapia Ozone or ozon* and clinical practice guide or guidelines or consensus
2	Canadian Medical Association Infobase: Clinical Practice Guidelines (CPG)	
3	eGuidelines	
4	Guidelines International Network (G-I-N)	
5	National Guideline Clearinghouse (NGC)	
6	National Health and Medical Research Council (NHMRC): Clinical Practice Guidelines	
7	National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE)	
8	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	
9	Standards and Guidelines Evidence (SAGE)	
10	American College of Physicians Clinical Practice Guidelines	
11	Best Practice Guidelines	
12	New Zealand Guidelines Group	
13	CENETEC – Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud – México	
14	Guía Salud. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de España	
15	IETS Colombia	
16	Medline	
17	Epistemonikos GRADE guidelines repository	

ANEXO 2. Estrategia de búsqueda.

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: 14 abril 2018		
Filtros:		
	Descripción	Término
#1	Población	MeSH descriptor: [Gastrointestinal Diseases] explode all trees
#2		MeSH descriptor: [Gastrointestinal Diseases] explode all trees
#3		MeSH descriptor: [Musculoskeletal Diseases] explode all trees
#4		MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees
#5		MeSH descriptor: [Infection] explode all trees
#6		MeSH descriptor: [Infection] explode all trees
#7		MeSH descriptor: [Spine] explode all trees
#8		#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
#9	Intervención	MeSH descriptor: [Ozone] explode all trees
#10		#8 and #9
	Filtros	Clinical Trial, Review, Technology assessments
	Resultados	46

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: 14 abril 2018		
Filtros:		
Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	(((((gastritis[MeSH Terms]) OR ISCHEMIC[Title/Abstract]) OR CHRONIC INFECTION[Title/Abstract]) OR "ulcer"[MeSH Terms]) OR colitis[MeSH Terms]) OR diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR acquired immunodeficiency syndrome virus[MeSH Terms]) OR cancer[MeSH Terms] OR osteoarthritis[MeSH Terms] OR vertebral column[MeSH Terms])
#2	Intervención	((("ozone/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "ozone/therapy"[MeSH Terms])) OR OZON*[Text word])
#3		#1 OR #2
#4	Tipo de estudio	(randomized controlled trial[PT]) OR (controlled clinical trial[PT]) OR (clinical trial[PT]) OR (randomized[TIAB] OR randomised [TIAB]) or (placebo[TIAB] OR "Placebos"[Mesh]) OR (randomly[TIAB]) OR (trial[TIAB]) OR (groups [TIAB])
#5	Final	#3 AND #5
	Filtros	Language (English) Humans
	Resultados	57

Anexo 3. Evaluación de calidad de los estudios

a. Revisiones sistemáticas: Evaluación AMSTAR

Liu et al 2015

Preguntas	Respuestas (marcar una)			
	Sí	No	No se puede responder	No aplicable
1. ¿Se realizó un diseño "a priori"?	X			
2. ¿La selección de estudios y la extracción se realizaron por duplicado?	X			
3. ¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X			
4. ¿Se utilizó el estatus de publicación (es decir, literatura gris) como criterio de inclusión?				X
5. ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	X			
6. ¿Se proporcionaron las características de los estudios incluidos?	X			
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos?	X			
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad científica de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones?	X			
9. ¿Los métodos usados para combinar los resultados de los estudios fueron los apropiados?	X			
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?				X
11. ¿Se incluyeron los conflictos de intereses?	X			
Puntaje total	9			

Magalhaes et al 2012

Preguntas	Respuestas (marcar una)			
	Sí	No	No se puede responder	No aplicable
1. ¿Se realizó un diseño "a priori"?	X			
2. ¿La selección de estudios y la extracción se realizaron por duplicado?	X			
3. ¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X			
4. ¿Se utilizó el estatus de publicación (es decir, literatura gris) como criterio de inclusión?	X			
5. ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	X			
6. ¿Se proporcionaron las características de los estudios incluidos?	X			
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos?	X			
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad científica de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones?	X			
9. ¿Los métodos usados para combinar los resultados de los estudios fueron los apropiados?	X			
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?				X
11. ¿Se incluyeron los conflictos de intereses?	X			
Puntaje total	10			

Di Paolo et al 2005

Sesgo de selección	
Generación de la secuencia de aleatorización	Riesgo no claro
Ocultación de la asignación	Bajo riesgo
Sesgo de realización	
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo no claro
Sesgo de detección	
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste	
Manejo de los datos de resultado incompletos	Bajo riesgo
Sesgo de notificación	
Notificación selectiva de resultados	Bajo riesgo
Otros sesgos	
Otros sesgos	Bajo riesgo

Mechionda et al 2012

Sesgo de selección	
Generación de la secuencia de aleatorización	Riesgo elevado
Ocultación de la asignación	Riesgo no claro
Sesgo de realización	
Cegamiento de los participantes y del personal	Alto riesgo
Sesgo de detección	
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Alto riesgo
Sesgo de desgaste	
Manejo de los datos de resultado incompletos	Bajo riesgo
Sesgo de notificación	
Notificación selectiva de resultados	Bajo riesgo
Otros sesgos	
Otros sesgos	Bajo riesgo

Perri et al 2016

Sesgo de selección	
Generación de la secuencia de aleatorización	Riesgo no claro
Ocultación de la asignación	Riesgo no claro
Sesgo de realización	
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo no claro
Sesgo de detección	
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste	
Manejo de los datos de resultado incompletos	Bajo riesgo
Sesgo de notificación	
Notificación selectiva de resultados	Bajo riesgo
Otros sesgos	
Otros sesgos	Bajo riesgo

Abdelraheem et al (2018)

Sesgo de selección	
Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Riesgo no claro
Sesgo de realización	
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo no claro
Sesgo de detección	
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Alto riesgo
Sesgo de desgaste	
Manejo de los datos de resultado incompletos	Bajo riesgo
Sesgo de notificación	
Notificación selectiva de resultados	Bajo riesgo
Otros sesgos	
Otros sesgos	Bajo riesgo

Lopes de Jesus et al 2017

Sesgo de selección	
Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Bajo riesgo
Sesgo de realización	
Cegamiento de los participantes y del personal	Bajo riesgo
Sesgo de detección	
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste	
Manejo de los datos de resultado incompletos	Bajo riesgo
Sesgo de notificación	
Notificación selectiva de resultados	Riesgo intermedio
Otros sesgos	
Otros sesgos	Bajo riesgo