

## Reporte de caso

# Colitis eosinofílica tratada con ozonoterapia. A propósito de un caso

**José Ignacio Calvo Sáez**

Especialista en Anestesiología-Reanimación y Terapia del Dolor. Centro de Ozonoterapia. Navarra, Pamplona

**M<sup>a</sup> Angeles Armendariz Mekjavich**

Especialista en Inmunología. Centro de Ozonoterapia. Navarra, Pamplona

**Pilar Anadón Senac**

Especialista en Anestesiología-Reanimación y Terapia del Dolor. Centro de Ozonoterapia. Navarra, Pamplona

---

### Palabras clave

*Colitis Eosinofílica,  
Gastroenteritis  
Eosinofílica,  
Ozonoterapia,  
Insuflación rectal de  
Ozono.*

---

### Resumen

---

La colitis eosinofílica es una variedad de gastroenteritis eosinofílica. Se trata de una enfermedad rara, de etiopatogenia desconocida, que cursa con la presencia de infiltrados eosinofílicos en la pared del tracto gastrointestinal. Su clínica es inespecífica y el diagnóstico viene dado por el resultado anatomopatológico de muestras de biopsia.

Su tratamiento tiene poca evidencia y se basa principalmente en medidas dietéticas y el uso de corticoides. También se están ensayando otros fármacos como estabilizadores de los mastocitos, antihistamínicos, anticuerpos humanos, antagonistas de leucotrienos y anti-IgE pero con datos y eficacia limitados.

Se presenta un caso clínico de colitis eosinofílica tratado con efectividad mediante la insuflación de ozono por vía rectal, por su efecto local antiinflamatorio e inmunomodulador.

.  
...

---

## Keywords

Eosinophilic Colitis,  
Eosinophilic  
Gastroenteritis,  
Ozonotherapy,  
Ozone rectal insufflation

---

## Abstract

*Eosinophilic colitis is a variety of eosinophilic gastroenteritis. It is a rare disease of unknown etiopathogenesis that presents with eosinophilic infiltrates in the wall of the gastrointestinal tract. Its clinical manifestations are non-specific and diagnosis is based on the anatomopathological result of biopsy samples.*

*Treatment has little evidence and is mainly based on dietary measures and the use of corticosteroids. Other drugs such as mast cell stabilizers, antihistamines, human antibodies, leukotriene antagonists and anti-IgE are also being tested but with limited data and efficacy.*

*We present a clinical case of eosinophilic colitis treated effectively by rectal ozone insufflation, due to its local anti-inflammatory and immunomodulatory effect.*

### **Sugerencia sobre cómo citar este artículo:**

Calvo Sáez, Jose Ignacio (2021). Colitis eosinofílica tratada con ozonoterapia. A propósito de un caso. *Ozone Therapy Global Journal* Vol. 11, nº 1, pp 77-87

## Introducción

La colitis eosinofílica está englobada en el espectro de la gastroenteritis eosinofílica (GEE). Se trata de una enfermedad gastrointestinal poco frecuente, que fue descrita por primera vez en 1937 por Kaijser<sup>(1-3)</sup>. Es de etiopatogenia desconocida y cursa con la presencia de infiltrados eosinofílicos en la pared del tracto gastrointestinal, pudiendo afectar a diferentes capas y segmentos de este. Su clínica es inespecífica y depende de la parte del aparato digestivo afectado así como del grado de afectación del mismo, pudiendo incluso llegar a producirse episodios agudos de obstrucción intestinal<sup>(4-6)</sup>.

Se presenta un caso clínico de esta enfermedad tratado mediante la insuflación de ozono por vía rectal con importante mejoría.

### Caso clínico

Se trata de un varón de 59 años diagnosticado previamente de síndrome de intestino irritable en el año 2005 con estudio analítico, gastroscopia con biopsia duodenal y colonoscopia sin hallazgos patológicos. Destacan otros antecedentes como hipotiroidismo autoinmune subclínico desde 2007, hepatitis aguda y déficit de vitamina B12 a los 16 años.

El paciente acudió en 2011 al servicio de Digestivo refiriendo episodios de diarrea intermitente pastosa que en ocasiones eran líquidas sin productos patológicos. Así mismo, también presentaba dolor abdominal continuo difuso. Ha seguido revisiones periódicas desde entonces. En 2011 se le realizó una colonoscopia con tomas de biopsia. Se llegó al diagnóstico anatomopatológico de colitis crónica inespecífica con abundantes eosinófilos en la lámina propia superficial. Se descartaron parásitos en heces. En 2013 se le realizó una nueva colonoscopia con tomas de biopsia que confirmó de nuevo el diagnóstico de colitis con ligero infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y con eosinófilos.

En 2015 presentó *Helicobacter pylori* positivo para lo que se le pautó tratamiento hasta en 3 ocasiones, sin éxito. En la colonoscopia con biopsias que se le practicó, presentó un resultado anatomopatológico de colitis crónica inespecífica con eosinofilia marcada colónica. En la analítica presentaba un nivel de calprotectina fecal de  $< 15 \mu\text{g/g}$ .

En 2016 fue valorado por el Servicio de Alergología con estudio alergológico realizado con distintos alimentos que fue negativo. En 2017 comenzó con ozonoterapia mediante insuflación rectal (IR) y en las posteriores revisiones en el Servicio de Digestivo de ese año, 2018 y 2019, refirió mejoría clínica importante.

En la revisión de 2020, relató encontrarse clínicamente bien. Había sido intervenido de hernia inguinal derecha, y presentaba dolor en fosa ilíaca derecha (FID), relacionando un aumento del dolor anal con el dolor de FID. Realizaba 2-3 deposiciones blandas. Sin supuración. En la analítica que se le practicó en ese momento, el nivel de calprotectina fecal era de  $< 3,8 \mu\text{g/g}$ . En esta revisión comentó que había presentado hacía unos meses fisura anal que fue tratada mediante ozonoterapia por insuflación rectal presentando gran mejoría, coincidiendo con heces más formadas. Había tomado blastoestimulina.

En la exploración física presentaba abdomen normal. Dolor en FID inespecífico. En la inspección anal se objetivó fisura anal. En el tacto rectal presentaba un esfínter anal hipertónico. Se le realizó ecografía que confirmó la presencia a nivel inguinal derecho de una hernia con contenido intestinal, principalmente con maniobras de hiperpresión. Sin hallazgos a nivel inguinal izquierdo.

En enero de 2021, en la última revisión de Digestivo, presentó una inspección anal y tacto rectal sin alteraciones. Se le realizó una colonoscopia con tomas biópsicas y, en colon ascendente proximal, se observó un pólipo sésil de 5 mm (NICE 1) que se resecó con asa fría. En retroversión se observaron hemorroides internas. La anatomía patológica de las biopsias de colon y de íleon no mostraron alteraciones destacables, siendo informadas como normales.

Desde el año 2017 el paciente recibió sesiones pautadas de ozonoterapia mediante insuflación rectal (IR)

Tras la firma del consentimiento informado, se realizaron las IR con ozono medicinal de grado clínico obtenido mediante un Generador de Ozono: Ozonette® de la empresa Sociedad Española de Electromedicina y Calidad, S.A (SEDECAL) a concentraciones de ozono de 20 a 35  $\mu\text{g/mL}$  y se emplearon volúmenes incrementales entre 100 y 200 mL. Se utilizó una cánula rectal y jeringa de irrigación OMNIFIX® de Braun, de 100 mL c/adap. sin látex, libre de ftalatos; oscilando las dosis totales entre 2 mg y 7 mg, dosis de acuerdo con la recomendación de la 3ª edición de la Declaración de Madrid sobre Ozonoterapia ISCO3 (7). Se realizaron 2 sesiones por semana, durante 4 semanas, cada 3 meses. El tratamiento fue muy bien tolerado y el paciente describió mejoría clínica importante en cuanto al dolor y a la diarrea, así como una mejoría subjetiva de la calidad de vida.

## Discusión

Las enfermedades gastrointestinales eosinofílicas son aquellas que afectan al aparato digestivo con inflamación y eosinofilia, en ausencia de otras causas de eosinofilia como reacciones medicamentosas, infecciones por parásitos o enfermedad maligna. Estos trastornos incluyen la esofagitis eosinofílica, la gastritis eosinofílica, la gastroenteritis eosinofílica, la enteritis eosinofílica y la colitis eosinofílica <sup>(8,9)</sup>.

La Fundación Española de Aparato Digestivo define la GEE como un trastorno [inflamatorio](#) en el que los eosinófilos, que son elementos de nuestro sistema inmune mucoso gastrointestinal, invaden las capas del aparato gastrointestinal <sup>(10)</sup>.

Esta infiltración eosinofílica es más frecuente en estómago y/o duodeno, pero también puede ocurrir en esófago, intestino y colon <sup>(11)</sup>. Se trata de una enfermedad benigna y rara, con una incidencia estimada de 1-30/100.000 <sup>(2)</sup>; de etiología desconocida y que tiene una mayor incidencia entre los 30 y los 50 años <sup>(1,11)</sup>.

Se piensa que lo que desencadena este proceso puede ser un componente alérgico poligénico, donde los principales protagonistas son los eosinófilos que por causas que aún se desconocen, se activan e invaden el estómago y/o el intestino delgado y/o grueso, en una, dos o sus tres capas, involucrando mecanismos con respuestas de tipo Th2 retardadas y mediadas por IgE y citoquinas. En estudios preclínicos se han identificado citoquinas, destacando la IL-5 y las quimiocinas eotaxinas y mastocitos <sup>(6,8,12)</sup>.

Cuando el número de eosinófilos aumenta, como sucede en estos desordenes gastrointestinales eosinofílicos, estos contribuyen al daño tisular a través de sus funciones proinflamatorias y además liberan mediadores proinflamatorios que estimulan los linfocitos T y la activación de células endoteliales <sup>(13)</sup>.

Se produce una respuesta inflamatoria y una sintomatología según la zona predominantemente afectada por la infiltración. Los pacientes pueden referir dolor abdominal, náuseas, vómitos, saciedad precoz, diarrea, presencia de sangre en heces, pérdida de peso y, en el caso de los niños, retraso en el desarrollo ponderal y en la estatura <sup>(14)</sup>.

Si la afectación llega a la capa muscular del aparato digestivo, pueden también existir síntomas que asemejan una [obstrucción intestinal](#) <sup>(12)</sup>. El diagnóstico de la GEE se basa en biopsias con presencia de infiltración eosinofílica (>20-30 eosinófilos por campo de alta resolución) que pueden afectar a distintos segmentos y a varias capas de la pared gastrointestinal, en ausencia de otras causas conocidas de eosinofilia <sup>(6,10,15)</sup>.

Los hallazgos de la endoscopia suelen ser inespecíficos, el diagnóstico definitivo se obtiene de la anatomía patológica <sup>(4,16)</sup>, que demuestra la presencia de los infiltrados eosinófilos. Conviene considerar que pacientes con afectación de las capas muscular o serosa del estómago o intestino, pueden tener biopsias de la mucosa normales.

Los estudios de imagen con contraste oral (tránsitos gastrointestinales, tomografía computarizada o resonancia magnética) pueden tener resultados muy variables e inespecíficos, pudiendo llegar a objetivar estenosis o nodularidad del tubo digestivo. Estos hallazgos no son suficientes para el diagnóstico por sí solos, ya que no son exclusivos de esta enfermedad <sup>(12,14)</sup>.

Existe poca evidencia científica para el tratamiento de la GEE. Habitualmente se empieza por un tratamiento dietético (si hay síntomas o presencia de malabsorción, inicialmente puede probarse con una dieta de eliminación en la que se prohíben tomar determinados alimentos cuyo potencial alergénico podría influir en el desarrollo de la enfermedad). Estas dietas deberían mantenerse al menos 4-6 semanas y, si dan resultado, intentar una reintroducción progresiva de los alimentos eliminados. Suelen precisar suplementos vitamínicos y de calcio con vitamina D.

En general el tratamiento dietético suele ser poco aceptado y precisa de una gran motivación por parte del paciente <sup>(11)</sup>. Aunque la hipersensibilidad a los alimentos juega un papel importante en esta enfermedad, no hay evidencia de la utilización de los test de alergias alimentarias para guiar el tratamiento de estos pacientes.

Cuando las medidas dietéticas no consiguen mejorar los síntomas, o en los casos moderados o graves, puede iniciarse un tratamiento con [corticoides](#) buscando la mínima dosis que consiga mejorar los síntomas. Esta mejoría suele ocurrir en las primeras dos semanas de tratamiento, aunque algunos pacientes pueden precisar tratamientos más prolongados <sup>(11)</sup>.

Se ha descrito el uso de otros fármacos estabilizadores de los mastocitos y antihistamínicos para el control de los síntomas de la GEE, sin embargo, su uso es más limitado, hay poca experiencia comunicada y en algunos casos la eficacia está en entredicho <sup>(14,15)</sup>. También se ha ensayado la eficacia de medicamentos basados en anticuerpos humanos, antagonistas de leucotrienos y anti-IgE, pero los datos y la eficacia son limitados <sup>(11)</sup>.

En el caso clínico presentado hemos utilizado como tratamiento ozonoterapia mediante IR. La ozonoterapia es un tratamiento médico complementario que consiste en la administración o aplicación de una mezcla de oxígeno (O<sub>2</sub>) y de ozono (O<sub>3</sub>) con finalidad terapéutica. La proporción de ambos gases es de 95%-99,95% de oxígeno y 0,05%-5% de ozono, siendo generada por un dispositivo médico certificado, como un agente terapéutico. Se emplea bajo un protocolo médico definido para tratar una amplia variedad de enfermedades <sup>(17)</sup>.

El ozono fue descubierto en 1840 por Christian Friedrich Schonbein (1799–1868). Se trata de una molécula gaseosa natural formada por tres átomos de oxígeno, mientras que la molécula de oxígeno, mucho más estable, está compuesta por solo dos átomos <sup>(18)</sup>.

La ozonoterapia se caracteriza por su facilidad de aplicación, buena tolerancia y gran efectividad, sin efectos secundarios relevantes. Siendo utilizada con fines terapéuticos desde finales del siglo XVII <sup>(19)</sup>.

Ya en 1935, Payr y Aubourg (1936) sugirieron insuflar la mezcla de O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub> en el colon-recto. Este sistema ha sido utilizado ampliamente tanto en Europa, como en Rusia, Cuba y otros países, debido a su sencillez, bajo costo y buena aceptación a la medicación rectal, prácticamente libre de riesgos <sup>(20,21)</sup>. En Francia se utilizó la IR entre 1934 y 1938 por los Drs. Aubourg y Lacoste, para tratamiento de fístulas <sup>(19,21)</sup>.

La IR es tanto un método de aplicación local como sistémica del ozono <sup>(20,22)</sup>. Incluso por esta vía se está utilizando ampliamente como tratamiento complementario en la actual pandemia COVID-19 producida por el SARS-cov2 <sup>(23)</sup>. El gas se disuelve rápidamente en el contenido luminal del intestino, en donde la mucosa intestinal está abundantemente cubierta por el glucocáliz y una capa gruesa de agua que contiene mucoproteínas y otros productos de secreción con marcada actividad antioxidante, que reaccionan con el ozono penetrando en la mucosa muscular y pasando a la circulación sistémica a través de venas y capilares linfáticos. El contenido fecal también está presente de una manera variable pudiendo interferir con la absorción del gas <sup>(20)</sup>.

El ozono se disuelve inmediatamente en el agua que recubre el epitelio y reacciona con cualquier biomolécula presente en la película líquida generando peróxido de hidrógeno y productos de la lipoperoxidación, estos últimos son los que se absorben a través de los vasos linfáticos y capilares venosos <sup>(24)</sup>.

Se ha demostrado clínica y experimentalmente el efecto biológico del ozono mediante IR, además los estudios preclínicos manifestaron su baja toxicidad. La IR es la técnica más inofensiva (prácticamente libre de efectos adversos) y la forma más económica de dosificar el ozono <sup>(21)</sup>. Su aplicación médica está establecida y probada como un método terapéutico complementario en el tratamiento de inflamaciones crónicas o enfermedades asociadas con afecciones inflamatorias crónicas. El ozono presenta propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias, bactericidas, antivirales, fungicidas, analgésicas y otras <sup>(19)</sup>.

La IR permite la administración sin peligro de grandes cantidades de ozono médico con eficacia tanto a nivel local (enfermedades de la mucosa intestinal, colitis bacteriana, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, fistulas, abscesos rectales, proctitis, etc.), como a nivel sistémico, incluso en enfermedades isquémicas y demencias <sup>(20)</sup>.

La acción antiinflamatoria del ozono posiblemente se realice a través de la inactivación de mediadores inflamatorios <sup>(19)</sup>, así como a través de una modulación del equilibrio de los factores de transcripción nuclear Nrf2 (factor nuclear relacionado con el factor eritroide 2) y Nf κB (factor nuclear kappa B) regulando la expresión inducible de numerosos genes de enzimas detoxificantes y antioxidantes, mediante su unión a una secuencia específica del ADN conocida como ARE (de sus siglas en inglés: "Antioxidant Response Element") <sup>(24,25)</sup>.

La inmunomodulación producida mediante la ozonoterapia se basa en su participación en vías de señalización intracelular para la activación de linfocitos T <sup>(26)</sup>, posiblemente mediada a través de la activación de calcineurina, que desfosforila el factor de transcripción nuclear de células T activadas (NFAT) y lo transporta al núcleo. El NFAT induciría la transcripción de citocinas, tales como IL-2, TNFα, IL-6 e IFNγ, y elementos de respuesta inmune en el ADN <sup>(24)</sup>.

De esta manera la ozonoterapia presenta una acción inmunomoduladora a través de la síntesis o liberación de citocinas inmunoestimuladoras o inmunosupresoras que se autorregulan entre sí, actuando beneficiosamente en las enfermedades de tipo inmunoalérgicas <sup>(19)</sup>.

En el caso presentado, la ozonoterapia mediante IR ha podido realizar un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador sobre el componente alérgico con implicación de los linfocitos colaboradores Th2 que posiblemente esté en la base etiopatogénica de la colitis eosinofílica y las GEE.

La calprotectina fecal es un marcador selectivo que ha sido propuesto como biomarcador de inflamación intestinal. Es una proteína con propiedades antimicrobianas que constituye el 60% del total de las proteínas citosólicas de los granulocitos. En el tracto gastrointestinal, las patologías inflamatorias de diversas etiologías provocan un incremento de la permeabilidad de la mucosa que induce la migración de granulocitos y monocitos hacia el lumen intestinal; posteriormente se produce activación y muerte de estas células, liberándose gran cantidad de calprotectina que es excretada en las heces <sup>(27,28)</sup>.

La calprotectina fecal en el paciente del caso clínico, aun no mostrando los valores iniciales elevados, lo cierto es que presentaba valores más bajos tras los tratamientos con ozonoterapia. Esto lo podemos interpretar en el sentido de mejoría de la inflamación.

El paciente también fue diagnosticado de fisura anal que se resolvió mediante IR de ozono, técnica que, como hemos comentado anteriormente, se utiliza ampliamente para el tratamiento de esta patología <sup>(20,21)</sup>.

## **Conclusión**

La colitis eosinofílica es de una enfermedad rara de causa desconocida englobada en las GEE. El diagnóstico se basa en biopsias con presencia de infiltración eosinofílica. Se postula un mecanismo inmunoalérgico mediado por IgE y citoquinas.

La IR de ozono ha resultado efectiva en este caso por su efecto local antiinflamatorio e inmunomodulador. Debiera considerarse su utilización en estos casos tanto por su efectividad como por la prácticamente inexistencia de efectos secundarios.

## Referencias Bibliográficas

1. Muñoz-Guzmán M, Hernández-Suyo A, Deriaz-Alvarez J, Rodríguez-Hurtado D. Gastroenteritis eosinofílica. A propósito de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Peru.* 2017;37(2):177-81.
2. Abassa K-K, Lin X-Y, Xuan J-Y, Zhou H-X, Guo Y-W. Diagnosis of eosinophilic gastroenteritis is easily missed. *World J Gastroenterol.* 2017;23(19):3556-64.
3. Hennessey-Calderón DC, Severiche-Bueno DF, Severiche-Hernández DL. Colitis eosinofílica como causa de diarrea crónica. *Acta Médica Colomb.* 21 de enero de 2019;44(1):47-50.
4. Álvarez García JF, Sánchez Sánchez MT, Chiquero Palomo M, Costo Campoamor A, Saponi Cortés JM, Pérez Reyes F, et al. Gastroenteritis eosinofílica: a propósito de dos casos. *An Med Interna.* septiembre de 2004;21(9):447-9.
5. De la Serna Higuera C de la, Rodríguez Gómez SJ, Martín Arribas MI, Martínez Moreno J, Pérez Villoria A. Gastroenteritis eosinofílica: espectro clínico de una misma entidad. *An Med Interna.* julio de 2002;19(7):361-4.
6. A Caunedo-Álvarez. Gastroenteritis eosinofílica: aspectos clínicos y terapéuticos. | RAPD Online | SAPD [Internet]. *Revista Andaluza de Patología Digestiva.* 2012 [citado 11 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.sapd.es/revista/2012/35/4/03>
7. AEPROMO. Declaración de Madrid sobre Ozonoterapia ISCO3, 3ª edición, 2020, 103 páginas [Internet]. AEPROMO. Disponible en: <https://aepromo.org/declaracion-de-madrid-sobre-ozonoterapia-isco3-3a-edicion-2020-103-paginas/>
8. Rothenberg, Marc E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol.* 1 de enero de 2004;113(1):11-28.
9. Zhang M, Li Y. Eosinophilic gastroenteritis: A state-of-the-art review: Eosinophilic gastroenteritis. *J Gastroenterol Hepatol.* enero de 2017;32(1):64-72.
10. Fundación Española del Aparato Digestivo. Gastroenteritis Eosinofílica [Internet]. *Saludigestivo.* [citado 11 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.saludigestivo.es/buscador-general/>
11. Gonsalves N. Eosinophilic gastroenteritis - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 21 de febrero de 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/eosinophilic-gastroenteritis?search=gastroenteritis%20eosinof%C3%ADlica&source=search\\_result&selectedTitle=1~51&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/eosinophilic-gastroenteritis?search=gastroenteritis%20eosinof%C3%ADlica&source=search_result&selectedTitle=1~51&usage_type=default&display_rank=1)
12. Aláez-Chillarón AB, Pérez-Merino E, Kilmurray L, Martín-Vieira FJ, Mojtar F, Moreno-Manso I. Enteritis eosinofílica, una causa poco frecuente de intervención quirúrgica urgente. *Gastroenterol Hepatol.* junio de 2014;37(6):354-6.
13. Membreño L, Howell A, Espinoza A. ENTERITIS EOSINOFÍLICA COMO CAUSA DE ABDOMEN AGUDO. *Rev Fac Cienc Méd Hondur.* junio de 2015;47-53.
14. Ingle SB, Hinge CR. Eosinophilic gastroenteritis: An unusual type of gastroenteritis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(31):5061-6.
15. Lucendo A. Gastroenteritis eosinofílica [Internet]. Orphanet. 2014 [citado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=833&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Gas troenteritis-eosinof-lica&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Gastroenteritis-eosinof-lica&title=Gastroenteritis%20eosinof%EDlica&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=833&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Gas troenteritis-eosinof-lica&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Gastroenteritis-eosinof-lica&title=Gastroenteritis%20eosinof%EDlica&search=Disease_Search_Simple)
16. Sánchez R, Zavala G, Lee B, Molina N. Colitis eosinofílica: reporte de un caso clínico. *Acta Gastroenterológica Latinoam.* 2018;48(3):159-62.
17. Comité Científico Internacional de Ozonoterapia. ISCO3/MET/00/23 Rectal Insufflation. 2017.
18. Bocci V. *Ozone: A new medical drug.* Second Edition. Netherlands: Springer; 2011.
19. Scwhartz A, Martínez-Sánchez G. La ozonoterapia y su fundamentación científica. *Rev Esp Ozonoterapia.* 2012;2(1):163-98.
20. Bocci V. Rectal Insufflation of O2-O3 (RI). En Bocci V Ed. *Oxygen-Ozone Therapy: A Critical Evaluation.* Dordrecht: Springer Netherlands. 2002; p. 213-22

21. Martínez-Sánchez G, Re L. Rectal Administration and its Application in Ozonotherapy. *Int J Ozone Therapy*. 2012;11(1):41-9.
22. Viebahn R, Leon OS, Fahmy Z. Ozone in Medicine: Clinical Evaluation and Evidence Classification of the Systemic Ozone Applications, Major Autohemotherapy and Rectal Insufflation, According to the Requirements for Evidence-Based Medicine. *Ozone Sci Eng*. 2016;38:322-45.
23. Fernández-Cuadros ME, Albaladejo-Florín MJ, Álava-Rabasa S, Gallego-Galiana J, Pérez-Cruz GF, Usandizaga-Elio I, et al. Compassionate Use of Rectal Ozone (O<sub>3</sub>) in Severe COVID-19 Pneumonia: a Case-Control Study. *SN Compr Clin Med* [Internet]. 22 de marzo de 2021 [citado 18 de abril de 2021]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s42399-021-00849-9>
24. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res*. 2011;1(1):29.
25. 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*. julio de 2013;46(1):106-12.
26. Díaz-Luis J, Menéndez-Cepero S, Macías-Abraham C, Fariñas-Rodríguez L. Systemic Ozone Therapy by Rectal Insufflation for Immunoglobulin A Deficiency. *MEDICC Rev*. 2018;20(1):29-35.
27. Rodríguez-Moranta F, Lobatón T, Rodríguez-Alonso L, Guardiola J. Calprotectina fecal en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias. *Gastroenterol Hepatol*. junio de 2013;36(6):400-6.
28. Bonnín Tomàs A, Vila Vidal M, Rosell Camps A. Calprotectina fecal como marcador diferencial entre patología gastrointestinal orgánica y funcional. *Rev Esp Enfermedades Dig*. diciembre de 2007;99(12):689-693.