

Insuflación rectal con ozono en infecciones intestinales

Rectal Insufflation with Ozone in Intestinal Infections

Vivian Borroto Rodríguez^{1*} <http://orcid.org/0000-0001-7651-9835>

Mariano Bueno Cortés^{1,2} <http://orcid.org/0000-0002-7508-0768>

¹Biosalud Day Hospital. Zaragoza, España.

²Bienestar Medical Center. Madrid, España.

RESUMEN

Introducción: Las infecciones intestinales se relacionan con trastornos del sistema inmune y de la microbiota intestinal. Pueden ser recurrentes y producir otras alteraciones intestinales y sistémicas, que empeoran con la terapia antimicrobiana. La ozonoterapia ha sido usada en el tratamiento de infecciones intestinales.

Objetivos: Recopilar información sobre los efectos biológicos, terapéuticos y la seguridad de la administración del ozono por insuflación rectal en el tratamiento de las infecciones intestinales.

Métodos: Para la búsqueda de información se empleó el motor de búsqueda Google Académico. Se consultaron artículos en las bases de datos PubMed y SciELO de la Biblioteca Virtual de Salud. Además, se realizó una búsqueda general en los idiomas español e inglés, a partir de los artículos más relevantes acerca del estudio. Se utilizaron como palabras clave: infecciones, insuflación, microbioma gastrointestinal, ozono como términos más concretos. En el estudio no se aplicó ninguna restricción acerca del ámbito geográfico ni de la edad.

Conclusiones: La aplicación rectal de ozono es segura, tiene acciones biológicas y terapéuticas útiles para tratar las infecciones intestinales. Actúa como inmunomodulador y protector de la microbiota intestinal, lo que permite enfrentar esta problemática de salud desde el punto de vista preventivo, curativo y de rehabilitación de los daños causados, tanto por los gérmenes como por los efectos de los antibióticos.

Palabras clave: infecciones; insuflación; microbioma gastrointestinal; ozono.

ABSTRACT

Introduction: Intestinal infections are related to disorders of the immune system and intestinal microbiota. They can be recurrent and produce other intestinal and systemic alterations, which worsen with antimicrobial therapy. Ozone therapy has been used in the treatment of intestinal infections.

Objectives: To compile information on the biological, therapeutic effects and safety of the administration of ozone by rectal insufflation in the treatment of intestinal infections.

Methods: Google Scholar search engine was used for searching information. Articles were consulted in PubMed and SciELO databases of the Virtual Health Library. In addition, a general search was carried out in Spanish and English, based on the most relevant articles about the study. The keywords used were infections, insufflation, gastrointestinal

microbiome, ozone as more specific terms. No restrictions on geographic area or age were applied in the study.

Conclusions: The rectal application of ozone is safe, it has useful biological and therapeutic actions to treat intestinal infections, acting as an immunomodulator and protector of the intestinal microbiota, which allows us to face this health problem from a preventive, curative and rehabilitation point of view of the damage caused, both by germs and by the effects of antibiotics.

Keywords: infections; insufflation; gastrointestinal microbiome; ozone.

Recibido: 29/01/2023

Aceptado: 03/10/2023

Introducción

Las infecciones gastrointestinales pueden ser causadas por bacterias, virus y parásitos, que provocan inflamación del tubo digestivo. Generalmente se presentan como un proceso agudo que cura espontáneamente en pocos días. Sin embargo, en muchas ocasiones las infecciones intestinales se relacionan con trastornos del sistema inmune y de la microbiota intestinal. Pueden ser recurrentes y producir otras alteraciones intestinales y sistémicas.⁽¹⁾

El intestino humano es un órgano complejo por sus funciones. El microbioma gastrointestinal humano representa un agregado genómico colectivo que forman un ecosistema, con actividad de regulación cualitativa de la microbiota intestinal, y las interacciones a que está sometida por los microorganismos que conviven en ella, los sustratos digestivos, el epitelio de la mucosa intestinal y el sistema inmunológico.⁽²⁾

Las personas mayores tienen un intestino con un perfil diferente de microbiota en comparación con adultos sanos, asociada a la senescencia que involucra: el estilo de vida, cambios de alimentación, menor movilidad, inmunodeficiencia; reducción general de la funcionalidad, morfología intestinal, infecciones recurrentes, hospitalizaciones, uso de medicamentos, entre otros.⁽³⁾

En los ancianos la diversidad de la microbiota intestinal y el transporte de comensales como bacteroides, bifidobacterias y los lactobacilos se encuentran reducidos. Mientras que, los niveles de oportunistas aumentan.⁽⁴⁾

La resistencia a los antibióticos (RA) es un problema de salud pública cada vez más complejo.⁽⁵⁾ La Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró en el año 2015 un plan de acción internacional para combatir este fenómeno,⁽⁶⁾ el cual fue caracterizado como “una amenaza a la medicina moderna y a la sostenibilidad de una respuesta de salud pública mundial, eficaz, ante el reto de las enfermedades infecciosas”.⁽⁷⁾

La resistencia a los antimicrobianos, incluye la resistencia de bacterias, hongos, virus y parásitos a los fármacos o sustancias antimicrobianas usualmente activas para su eliminación. La resistencia a los antibióticos (RA) es un concepto más específico, referido a la resistencia de las bacterias a este tipo de antimicrobiano.⁽⁸⁾

El tracto gastrointestinal es el órgano más susceptible a la administración de antimicrobianos,⁽⁹⁾ donde pueden producir: lesiones histopatológicas, destrucción del tejido epitelial, inflamación y descamación cecal. Pueden inducir diarrea asociada, por alteración de la microbiota intestinal y generar infecciones oportunistas. Lo que causa trastornos inmunitarios de las mucosas y enfermedades diarreicas, además, de la formación de biopelículas.^(10,11)

En un informe publicado en la Consultora en Innovación para la Salud y el Bienestar de las Personas (Hiris), se señalan varios aspectos en relación a la problemática de la resistencia antimicrobiana, dentro de los que se incluyen los siguientes:⁽¹²⁾

- Se estima que las infecciones por bacterias resistentes son responsables de la muerte de aproximadamente 700 000 personas cada año a nivel mundial. Casi cinco millones de muertes han estado asociadas a la resistencia a los antimicrobianos (RAM) en 2019 y 1,27 millones de esas muertes son atribuibles directamente a RAM
- En España, las cifras reflejan unas 3 000 muertes atribuibles a la RAM al año; y cerca de 4 millones de personas padecen infecciones graves por bacterias resistentes a los antibióticos.
- Casi el 40 % de la carga sanitaria de las RAM está causada por bacterias resistentes a los antibióticos de último recurso (como los carbapenémicos o la colistina).
- Se estima que el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias resistentes y la pérdida de productividad de estos enfermos, añade un coste de aproximadamente 1 500 millones de euros cada año en la Unión Europea.
- La reducción del consumo de antibióticos es una condición necesaria pero no suficiente para abordar la problemática de las RAM.
- La problemática de las RAM no está limitada a las bacterias y al uso de antibióticos. De hecho, en los últimos años se ha identificado un aumento de la RAM en *Candida* spp, agente etiológico de candidemia.

Ante esta situación se requieren estrategias terapéuticas más allá del uso de antibióticos, que permitan enfrentar estos problemas de salud. Desde el punto de vista preventivo, curativo y de rehabilitación de los daños causados por los gérmenes y por los antibióticos. Además, pudiera ayudar para el control de la resistencia antimicrobiana.

La ozonoterapia es un método que se utiliza el ozono como agente terapéutico. Puede ser aplicado por diferentes vías, una de las más usadas es la insuflación rectal. Entre 1934 y 1938, en Francia, los doctores Aubourg y Lacoste comenzaron a aplicar el ozono por insuflación rectal, para tratar fístulas. En 1938, Paul Aubourg publica los resultados de 119 casos de infección coliforme, tratada con ozono.⁽¹³⁾

Se ha reportado que la ozonoterapia es efectiva como coadyuvante en el tratamiento de: úlceras pépticas, gastritis, hepatitis, cirrosis hepáticas, colitis ulcerativa idiopática, parasitismo, estreñimiento, dispepsias y el síndrome de malabsorción intestinal.⁽¹⁴⁾

La aplicación de ozono por vía rectal es muy usada en el mundo, por ejemplo, en Cuba cada año se realizan un promedio de 1 250 000 aplicaciones de ozonoterapia. Estas son registradas

en un modelo oficial estadístico en el Ministerio de Salud Pública.⁽¹⁵⁾ Más del 50 % son por vía rectal, la cual se considera efectiva, económica y generalizable en la atención primaria.⁽¹⁶⁾ La ozonoterapia en Cuba está legalizada por resolución del Ministerio de Salud Pública. Definida como el uso terapéutico del ozono y sustancias ozonizadas en dosis reguladas, producidas para uso médico, por equipos generadores de este gas. Está incluida en la práctica clínica y en los planes docentes de la carrera de medicina en todo el territorio nacional.⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ Esta investigación tuvo el objetivo de recopilar información sobre los efectos biológicos, los terapéuticos y la seguridad de la administración del ozono por insuflación rectal en el tratamiento de las infecciones intestinales. Teniendo en cuenta los protocolos terapéuticos para este padecimiento, la ozonoterapia pudiera ser un pilar importante.

Métodos

Con el objetivo de obtener información sobre los efectos biológicos y terapéuticos del ozono aplicado por insuflación rectal; y su seguridad, en el tratamiento de las infecciones intestinales, así como, en la prevención y la rehabilitación de las secuelas de estas enfermedades y sus tratamientos habituales; se realizó una revisión bibliográfica de los artículos publicados disponibles hasta la fecha sobre esta temática.

Se utilizó el buscador Google Académico, que permitió localizar los documentos de carácter académico como artículos, tesis, libros, patentes, documentos relativos a congresos y resúmenes y bases de datos, como son: *Web of Science*, MEDLINE, SciELO, PubMed; todas estas bases de datos ajustadas al ámbito biomédico.

En primer lugar, se realizó una búsqueda general. En función de los hallazgos más relevantes, se efectuaron posteriormente nuevas búsquedas con términos más concretos. Las palabras claves empleadas fueron: infecciones, insuflación, microbioma gastrointestinal, ozono.

Se analizó la literatura recopilada en los idiomas español e inglés. Los criterios de inclusión fueron: aceptar trabajos publicados en cualquier año, que tuvieran una o varias de las palabras clave. Se incluyeron: revisiones, estudios preclínicos y clínicos; que aportaron información sobre los efectos biológicos y terapéuticos del ozono en general. De manera específica, se incluyeron los que trataban sobre la administración del ozono rectal en pacientes con infecciones intestinales. Así como, los que se referían a los efectos de esta vía de aplicación del ozono para la prevención, tratamiento y rehabilitación de los pacientes con esta afección. No se aplicó ninguna restricción de ámbito geográfico, edad, ni campo de investigación. Aunque todos los artículos seleccionados fueron del ámbito de las ciencias y la tecnología.

La búsqueda se realizó entre los días 18 de diciembre de 2022 y el 13 de enero de 2023. El procedimiento fue el siguiente: en primer lugar, se leyeron los títulos y los resúmenes de los artículos para adquirir una idea general de lo que trataban. En segundo lugar, se descartaron aquellos que no respondieron a los criterios establecidos o no se ajustaban a los objetivos buscados. A continuación, se leyeron los artículos seleccionados y se volvió a hacer un descarte; si estos no respondían a las demandas establecidas. Se encontraron 120 resultados iniciales, de los cuales cumplieron con los criterios de selección un total de 53 artículos.

Resultados

Interrelación entre microbioma, infecciones intestinales y antibióticos

La aparición de nuevas cepas resistentes, algunas a antibióticos de último recurso, genera preocupación. La búsqueda de compuestos para reducir la incidencia de infecciones, potenciar la acción farmacológica de los antibióticos y aumentar la susceptibilidad bacteriana, es necesaria.⁽¹⁹⁾

Las comunidades microbianas a nivel del intestino deben estar en equilibrio, la eliminación de una especie clave tiene efectos sobre otras especies. Como es el aumento en las proporciones de algunos taxones similares a la especie afectada y la desaparición de varias especies dependientes de la especie clave. Los efectos de los antibióticos se extienden más allá de las especies bacterianas sensibles a los antimicrobianos, asociado con la propagación de bacterias con genes de resistencia.⁽²⁰⁾

Muchas bacterias, virus, protozoos y hongos son claves en el desarrollo de las enfermedades gastrointestinales. Se mencionan las más frecuentes que son de difícil tratamiento y pueden provocar secuelas a corto, mediano y largo plazo.

Clostridioides difficile (*Clostridium difficile*): es un bacilo grampositivo formador de esporas y anaerobio. Causa hasta unos 25 % de los casos de diarrea relacionadas con antibióticos; generalmente contraída en hospitales o centros de atención sanitaria, como: los ancianos y los pacientes inmunodeficientes. Estos son los grupos de mayor riesgo. Casi todos los antibióticos se han asociado a un mayor riesgo, incluso aquellos usados para tratar la misma infección (metronidazol y vancomicina); pero de especial riesgo son las penicilinas de amplio espectro, las cefalosporinas, la clindamicina y las fluorquinolonas.⁽²¹⁾

El riesgo de desarrollar una infección por *Clostridioides difficile* es de 8 veces más durante el tratamiento antibiótico; hasta 4 semanas después y de 3 veces más en los siguientes 2 meses después de la antibioterapia.⁽²²⁾

Otros factores de riesgo para la infección son: las enfermedades intestinales inflamatorias, las cirugías digestivas, las inmunodeficiencias; especialmente las secundarias a neoplasias, la insuficiencia renal crónica, los trasplantados, el uso de laxantes y de medicamentos inhibidores de la bomba de protones. Los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) suelen reunir varios de estos factores.⁽²³⁾

Klebsiella pneumoniae: Generalmente coloniza el tracto intestinal como parte de la flora normal. La mayoría de las infecciones por *K. pneumoniae* son causadas por cepas colonizadoras endógenas y pueden producir: bacteriemia, neumonía, infección del tracto urinario, absceso hepático piógeno y meningitis.⁽²⁴⁾

Candida albicans: forma parte de la flora normal de los individuos sanos y no provoca efectos nocivos para la salud; sin embargo, si el sistema inmunológico del huésped está comprometido, pueden causar candidiasis vulvovaginal oral o intestinal.⁽²⁵⁾

Aspergillus: Es un hongo filamentoso, es poco probable que produzca infección en la población sana. Las micosis invasivas por este germen son frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos.⁽²⁶⁾

Giardia duodenalis (syn. *G. lamblia*, *G. intestinalis*): Es un protozoo enteropatógeno ubicuo. La infección puede ser asintomática o manifestarse como diarrea persistente y síndrome de malabsorción.⁽²⁷⁾ Causa disbiosis sistémica de bacterias digestivas aeróbicas y

anaeróbicas. Afecta la arquitectura del biofilm de la microbiota digestivo, altera la capa de moco, daña la fisiología y la supervivencia del epitelio del huésped. Además, favorece el crecimiento de bacterias anaerobias como *Prevotella*, altera la biosíntesis de vitamina B12, que puede afectar el crecimiento y desarrollo de los niños.^(28,29,30)

Se ha observado resistencia a los nitroimidazoles como metronidazol o tinidazol como sustancias de primera línea, pero también benzimidazoles como albendazol y mebendazol, el nitrofurano furazolidona, la tiazolida nitazoxanida y el aminoglucósido paromomicina.⁽³¹⁾

Cryptosporidium parvum. Es un parásito intestinal que provoca un cuadro generalmente leve en personas sanas, pero puede ser grave e incluso mortal en personas con sistema inmunitario débil.⁽³²⁾

Mecanismos generales de acción de la insuflación rectal con ozono y sus efectos en infecciones intestinales y en el sistema inmunitario

El ozono médico tiene un efecto bactericida, antiviral y fungicida, aplicado por vía externa; no irrita ni destruye los tejidos protectores del ser humano y de los animales, porque poseen un potente sistema antioxidante de defensa; a diferencia de los microorganismos.

También se ha demostrado su actividad desinfectante potente *in vitro*.⁽³³⁾ Por otra parte, cuando se aplica por vía interna, los patógenos son protegidos normalmente por el plasma y la actividad antioxidante celular. Sin embargo, el ozono puede ser útil en enfermedades infecciosas por otros mecanismos auxiliares.

La administración del ozono gas a dosis controladas, por vía sistémica, influye en el sistema de defensa no específico del organismo. Desempeña una función esencial en la activación de la fagocitosis, el reforzamiento de la síntesis de citocinas e interferones, el factor de necrosis tumoral, las interleucinas y otros componentes de la inmunidad celular y humoral.

El ozono incrementa la capacidad de fagocitosis de los leucocitos y la activación de los fibroblastos; con lo que se crea un medio propicio para erradicar la infección.⁽³⁴⁾

El ozono por vía rectal se disuelve en el moco rectal. Produce productos de oxidación de lípidos que son adsorbidos por las células rectales y van al sistema sanguíneo. No provoca daños en los tejidos ni toxicidad sistémica, después de su aplicación repetida en diferentes rangos de dosis. No es un irritante rectal, ni tiene efectos mutagénicos o teratogénicos.⁽³⁵⁾ Por lo que se considera una vía segura de administración del ozono.

En dosis terapéuticas el ozono actúa como un biorregulador. A través de los metabolitos intermediarios del ozono; peróxido de hidrógeno (H₂O₂), y 4-hidroxynonenal (4-HNE), se induce transducción de señales. La oxidación de residuos de glutatión o cisteína y la activación de los correspondientes factores nucleares, regula los sistemas antioxidantes; a través del señalizador Nrf2 y genera una inmunomodulación vía NFκB.⁽³⁶⁾

Mediante la insuflación rectal se puede inducir un efecto inmunomodulador local y sistémico. Al estimular la síntesis de citocinas y la absorción de muramildipéptido (MDP) y lipopolisacáridos (LPS); derivados de las bacterias de la flora intestinal que tienen actividad inmunoayudante.

En condiciones fisiológicas, la absorción diaria de trazas de LPS unidas a proteínas específicas y lipoproteínas, es considerada esencial para el mantenimiento de la respuesta básica de citocinas y el mantenimiento del sistema inmune alerta. La insuflación rectal con ozono, al favorecer el incremento en la absorción de MDP y LPS, facilita la activación de los

linfocitos intrahepáticos y las células de Kupffer (macrófagos). El ozono puede equilibrar la flora bacteriana y permite la inmunoactividad normal.⁽³⁷⁾

Se ha observado que en la mucosa colorrectal de conejos, el ozono se disuelve inmediatamente en el agua y recubre los epitelios, que reacciona con las heces, mucoproteínas y otras biomoléculas presentes, lo que genera H₂O₂ y lipoperóxidos (LPO). A través de la musculatura pasan los LPO, el H₂O₂ y el oxígeno que son absorbidos por la vía linfática y los capilares venosos, pues alcanzan el hígado y entran en la circulación general.⁽³⁸⁾

Además, se han realizado estudios clínicos que demuestran los efectos del ozono por vía rectal, como antiinflamatorio, modulador del estrés oxidativo y del sistema inmune, así como oxigenante y coadyuvante en el tratamiento y prevención de las enfermedades. Por ejemplo: en un trabajo realizado en niños con deficiencia en la inmunidad mediada por fagocitos se observó una mejoría clínica con incremento del número de células con capacidad fagocítica normal, después de recibir ozono por insuflación rectal.⁽³⁹⁾

Además, se realizó un ensayo clínico monocéntrico aleatorizado controlado fase 2 (RPEC 00000236). Donde el grupo experimental recibió 2 ciclos de ozono por insuflación rectal durante 20 días (5 veces por semana durante 4 semanas cada ciclo); con un intervalo de 3 meses entre ciclos, para un total de 40 dosis. Con rangos de dosis ajustados por edad.

Mientras que el grupo control fue tratado con factor de transferencia leucocitaria (Hebertrans®), 1U por m² de superficie corporal por vía subcutánea, una vez por semana durante 12 semanas. Se registraron las concentraciones de inmunoglobulinas séricas y el balance de biomarcadores prooxidantes y antioxidantes; al inicio del tratamiento y un mes después de finalizar el tratamiento. Se exploró la aparición y la gravedad de los síntomas y signos clínicos de las enfermedades asociadas.⁽⁴⁰⁾

Un mes después de finalizar el tratamiento, el 70 % de los pacientes del grupo experimental aumentaron significativamente la IgG ($p = 0,000$) e IgM ($p = 0,033$). También se mostró una disminución de los biomarcadores de prooxidación, la modulación del glutatión y un aumento de las enzimas antioxidantes, con un estrés oxidativo reducido. Ninguno de esto ocurrió en el grupo de control. Se logró una respuesta terapéutica completa en el 85 % de los pacientes del grupo experimental y solo en el 45 % del grupo control.

Se concluyó en ese estudio que la ozonoterapia por insuflación rectal es una opción terapéutica adecuada para el tratamiento del déficit de IgA; porque produce efectos antioxidantes e inmunomoduladores y es factible, segura y mínimamente invasiva.⁽⁴⁰⁾

En otro estudio realizado, se efectuó una evaluación del dolor abdominal causado por disbiosis, usando la escala visual-análoga, según el modelo de Scott y Huskisson. Se probó el uso de agua ozonizada combinado con insuflación rectal de mezcla de oxígeno y ozono, que resultó efectiva para estos pacientes.⁽⁴¹⁾

La flora intestinal favorece el equilibrio del sistema inmunitario, por lo tanto es una protección contra los gérmenes patógenos que pueden colonizar el intestino así como una infección sistémica.

Dentro de los procesos oxidativos se destacan; por la importancia que tienen frente a la infección por aspergillus, aquellos que son mediados por la NADPH-oxidasa. Con la activación de esta enzima se producen diferentes reacciones en cadena que finalizan en la formación de radicales libres con capacidad antimicrobiana.⁽⁴²⁾

La acción de la NADPH-oxidasa acontece especialmente en los neutrófilos y frente a las hifas. La NADPH-oxidasa tiene también otras funciones periféricas, como la inhibición de la respuesta inflamatoria inducida por los componentes de la pared celular del hongo. Además, de la acción de la NADPH-oxidasa, los neutrófilos utilizan otros mecanismos oxidativos para eliminar las partículas fúngicas.

Es interesante destacar que en el 2003 se descubrió que el ozono puede ser generado in vivo en neutrófilos activados. Este descubrimiento es de notable repercusión ya que demuestra que esta sustancia tiene una función fisiológica, no solo como agente bactericida sino que podría formar parte de los mecanismos fisiológicos de amplificación de la inflamación y la activación de genes asociados. El ozono in vivo se forma a partir del oxígeno singlete ($1O_2^*$), reacción que es probablemente catalizada por anticuerpos.⁽⁴³⁾

En un estudio experimental in vivo en ratas se evaluó el efecto de las insuflaciones rectales de ozono médico sobre los marcadores de inflamación en colitis ulcerosa. Un grupo de animales recibió insuflaciones rectales de ozono médico a una dosis de 1,0 mg/L una vez al día en el volumen de 10 mL por 10 días.

Se midió el índice de la actividad de la enfermedad, la intensidad de la fagocitosis de neutrófilos en la sangre, la concentración de interleucina-17 (IL-17) en el suero. Se obtuvo una mejoría clínica de la enfermedad, de la intensidad de la fagocitosis, del índice fagocítico, y la capacidad espontánea e inducida de los neutrófilos, normalización de la reserva funcional de células y el nivel de IL-17 proinflamatoria. Se Demostró de esta manera los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores del ozono en las enfermedades intestinales.⁽⁴⁴⁾

En otro estudio experimental aleatorizado en ratas se midió: el efecto del ozono rectal en la cicatrización histopatológica de la mucosa colónica, el estrés oxidativo tisular y la translocación bacteriana en el modelo de colitis experimental. Se evaluaron tres grupos [grupo 1: grupo simulado, grupo 2: grupo de control, grupo 3: grupo tratado con ozono]. La puntuación microscópica y macroscópica se efectuó histopatológicamente en todos los grupos. Glutación-s-transferasa (GST), Se midieron los niveles de superóxido dismutasa (SOD), glutatión (GSH) y malondialdehído (MDA) en el colon y el tejido hepático.

Se tomaron hemocultivos para la detección de translocación bacteriana. La aplicación de ozono rectal provocó una mejora significativa en la mucosa colónica de ratas con colitis ulcerosa. La disminución de los niveles de MDA en los tejidos y los cambios enzimáticos relacionados con otras reacciones oxidativas, prueban que la ozonoterapia protege la mucosa del colon del estrés oxidativo. Además, mejoró la clasificación histopatológica de muestras de tejido microscópicas y macroscópicas en la mucosa del colon, del grupo tratado con ozono.⁽⁴⁵⁾

Los antifúngicos utilizados en el tratamiento de la candidiasis, aunque efectivos, pueden tener efectos secundarios y altos costo, que no se han reportado con el uso de ozono medicinal. La vagina es una excelente ruta de administración de medicamentos, tanto para efectos locales como sistémicos, aunque la vía rectal es más usada para una mayor absorción sistémica.⁽⁴⁶⁾

Aunque en el estudio que mencionaremos a continuación no fue aplicado el ozono por vía rectal, sino por vía vaginal para el tratamiento de candidiasis, consideramos conveniente citarlo porque demuestra el efecto del ozono para el tratamiento de la cándida.

El experimento se realizó in vitro, cultivando *C. albicans*. Se distribuyó la muestra en 4 grupos: (I) control absoluto grupo (GCA): no sometido a infección por el patógeno. (II) grupo

de control (GC): enviado a *C. albicans* infección, pero no tratada. (III) grupo de ozonoterapia (GO): sometidos a infección y tratados con ozono medicinal terapia. (IV) grupo de lavado (GL): sometido a infección y posteriormente tratado con lavado vaginal. La exposición durante 600 s fue capaz de reducir el número de UFC en un 98,89 % en comparación con GC. La terapia fue capaz de reducir significativamente la infección en el modelo experimental utilizado.⁽⁴⁷⁾

Otra investigación realizada fue la evaluación del efecto de la ozonoterapia combinada (OLEOZON® oral y ozonoterapia rectal) en el síndrome de malabsorción intestinal, secundario a parasitismo intestinal por *Giardia lamblia*. Se tomaron 186 pacientes, se formaron 3 grupos de 62 pacientes cada uno. El primer grupo se trató con metronidazol y vitaminoterapia, el segundo con OLEOZON® oral y vitaminoterapia y el tercero con ozonoterapia combinada y vitaminoterapia.

Los pacientes fueron evaluados clínicamente por drenaje biliar y biopsia de yeyuno al inicio y final del tratamiento. Se alcanzó una mejoría importante en el tercer grupo (66,1 %), de los cuales, los diagnosticados tempranamente, 40,3 % se curaron. Se concluyó que la ozonoterapia combinada fue eficaz en esta patología.⁽⁴⁸⁾

Estudios de seguridad de la vía de aplicación de ozono por insuflación rectal

Existen varios estudios toxicológicos sobre la ozonoterapia, mencionaremos algunos de ellos que se relacionan con el objetivo de esta revisión y respaldan la aplicación segura de la insuflación rectal de ozono.

En un amplio y detallado artículo sobre toxicología, se evaluó la aplicación rectal de ozono y se expusieron los resultados de varios estudios toxicológicos como estudios agudos, subcrónicos, mutagénicos (aberraciones cromosómicas de médula ósea y micronúcleos), teratogénicos y de irritación (a 40 mg/L y 10 mL durante 15 días).⁽⁴⁹⁾

Los resultados de la toxicidad subcrónica del ozono intrarectal, realizada en ratas durante 28 días, no mostraron signos ni síntomas tóxicos relacionados con la aplicación de ozono. Todos los animales eran normales.⁽⁴⁹⁾

Las variables tenidas en cuenta fueron: La variación del peso corporal que no sufrió cambios; Los niveles de la glucosa que están asociados con el funcionamiento hepático y renal fueron normales; el colesterol se mantuvo dentro del rango fisiológico; los niveles de urea en plasma y de proteínas totales se mantuvieron dentro del rango fisiológico. También se realizó una evaluación histológica de pulmón, corazón, hígado, riñones, estómago, bazo, intestinos, cerebro y recto, que demostró la ausencia de lesiones en los órganos estudiados. Se concluyó que la aplicación de ozono por vía rectal durante 28 días no produjo toxicidad en ratas.⁽⁴⁹⁾

Al igual que en el estudio de toxicidad aguda, las observaciones diarias al lado de la jaula no revelaron en el resto de los animales, ningún cambio físico o síntomas tóxicos en las observaciones clínicas.

En conejos el efecto histopatológico de aplicaciones repetidas de ozono rectal en órganos vitales seleccionados como: bazo, riñón, hígado, ovarios, testículos, timo, corazón, pulmón, encéfalo, no reveló ningún cambio morfológico en los exámenes macroscópicos e histológicos en los diferentes grupos experimentales estudiados.

El efecto del ozono sobre el peso de algunos órganos vitales del cuerpo no mostró diferencias significativas con el control con la dosis más alta de ozono, después de los 21 d.⁽⁴⁹⁾

En el estudio histológico se utilizaron las dosis más altas de ozono, no se observaron cambios anatomopatológicos de carácter circulatorio, degenerativo o inflamatorio, en el sitio de aplicación. El epitelio circulatorio estaba intacto. Se demostró que el ozono aplicado por vía rectal no produjo ningún signo clínico de toxicidad, ni alteración del peso corporal, de los parámetros hematológicos, bioquímicos y del examen microscópico.

La evaluación macroscópica del recto no presentó signos de efecto tóxico. No se encontraron cambios patológicos macroscópicos en ningún órgano. En las observaciones microscópicas se reportó: epitelio normal y ausencia de edema, de infiltración leucocitaria y de congestión vascular para todas las muestras analizadas. Se demostró que el ozono no es un irritante rectal tras su aplicación por esta vía a dosis repetidas.⁽⁴⁹⁾

También se expuso en este artículo los resultados del estudio del efecto mutagénicos del ozono por vía rectal, evaluado por su capacidad de inducir micronúcleos en la médula ósea de ratas. No se observaron aberraciones cromosómicas relacionadas con el ozono. El número de eritrocitos policromáticos micronucleados-PCE (índice de genotoxicidad) no sufrieron alteración por el ozono. Se concluyó que la administración de ozono por vía rectal, en las concentraciones estudiadas, no produce efectos clastogénicos ni citotóxicos en la médula ósea de ratas y ratones.⁽⁴⁹⁾

En este amplio estudio de seguridad que hemos expuesto se confirmó lo descrito en otras literaturas donde se ha manifestado que el tratamiento con ozono estimula varias citocinas, entre ellas se encuentra la interleucina 2 (IL-2), una de las principales citocinas del sistema inmunitario. Es segregado por las células T auxiliares y por un proceso de autoestimulación, la IL-2 estimula las células T auxiliares para que produzcan más IL-2, lo que a su vez aumenta la producción de linfocitos T.⁽⁵⁰⁾

Estas interacciones permiten el aumento y la proliferación de los linfocitos en el tejido linfóide, como se vio en este estudio, aun cuando se terminó el tratamiento con ozono. Se ha informado que el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y las interleucinas IL-2, IL-4 e IL-5 regulan la proliferación, diferenciación y maduración de células madre comprometidas, responsables de la producción de glóbulos blancos.⁽⁵¹⁾

En otro estudio realizado se evaluaron los efectos de la aplicación de ozono (O₃) rectal en caballos sanos mediante evaluación física y de laboratorio, y la producción de especies reactivas de oxígeno. Dieciséis caballos sanos fueron separados en dos grupos: un grupo control y un grupo estudio tratado con O₃.

Los animales del grupo estudio recibieron 1L de una mezcla de oxígeno y O₃ por vía rectal. La dosis inicial fue de 10 µg/mL para las dos primeras aplicaciones, 15 µg/mL para las siguientes dos aplicaciones y 20 µg/mL para las siguientes seis aplicaciones. Los animales del grupo control recibieron 1L de oxígeno por vía rectal. En los animales tratados con ozono no se detectaron variaciones en el examen físico, ni mostraron cambios en los resultados de la evaluación bioquímica, ni en las concentraciones de fibrinógeno o la producción de especies reactivas del oxígeno.

La aplicación rectal de O₃ en equinos es segura; no conduce a alteraciones perjudiciales clínicas y de laboratorios. Puede mejorar la oxigenación y el metabolismo de los tejidos, así como modular la producción de especies reactivas del oxígeno.⁽⁵²⁾

En una investigación efectuada se seleccionaron 13 cepas bacterianas clínicas 6 Gram positivas y 7 Gram negativas, con diferente susceptibilidad a antibióticos y quimioterapéuticos, en su mayoría, multirresistentes. Estas fueron aisladas durante investigaciones clínicas microbiológicas de rutina de diferentes especímenes (muestras de orina, esputo, aspirados traqueales, hisopos de heridas) de pacientes hospitalizados. Los aislamientos de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* fueron resistentes a la metilina. Las cepas de enterococos mostraron resistencia a los betalactámicos. Las cefalosporinas, el imipenem y el trimetoprim/sulfametoxazol. El aislamiento de *S. agalactiae* fue resistente a clindamicina, eritromicina y tetraciclina; mientras que *C. striatum* fue resistente a penicilina, ciprofloxacina, gentamicina, tetraciclina y clindamicina.⁽⁵³⁾

Dentro de los bacilos gramnegativos, *Escherichia coli* fue resistente a la ampicilina, amoxicilina-clavulanato, cefuroxima y ticarcilina-clavulanato. Las tres cepas de *K. pneumoniae* eran productoras de carbapenemasas; la cepa clínica aislada del aspirado traqueal era una *K. pneumoniae* extremadamente resistente a los medicamentos (XDR) como *Acinetobacter baumannii*. Estos XDR *K pneumoniae/A baumannii* poseía cinco determinantes de resistencia que contribuyen a la alta resistencia a β -lactámicos, combinaciones de β -lactámicos/inhibidores, aminoglucósidos, quinolonas, carbapenémicos, cloroanfenicol y fosfomicina.

El aislado de *Proteus mirabilis* fue resistente a la ampicilina, cefuroxima, ciprofloxacina, colistina, fosfomicina, gentamicina, levofloxacina, norfloxacina, piperacilina y tobramicina. *Pseudomonas aeruginosa* fue resistente a la levofloxacina, la piperacilina, la piperacilina-tazobactam y el clavulanato de ticarcilina.⁽⁵³⁾

Se realizó una determinación de la actividad antimicrobiana de todas las cepas. Se ozonizó un mililitro de suspensiones de células bacterianas estandarizadas con una densidad de $1,5 \times 10^8$ unidades formadoras de colonias a una mezcla de 40 $\mu\text{g/mL}$ de ozono. La cantidad total de la mezcla de ozono fue de 100 cc por lo que la concentración total añadida fue de 4000 μg . El tiempo de exposición fue de 40 min en función de la vida media (20 min) del ozono disuelto en agua (pH 7) a una temperatura de 20°C.

Todas las células de las cepas clínicas de las suspensiones de *S. aureus*, *S. epidermidis*, *C. striatum* y *Enterococcus faecium* fueron destruidas por completo. *Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* y las tres cepas clínicas de *K. pneumoniae* se eliminaron con una eficacia ligeramente menor. El tratamiento de bacterias Gram positivas y Gram negativas con la mezcla de ozono-oxígeno eliminó a los patógenos y no generó ninguna resistencia antimicrobiana, contrario a los antibióticos que sí la producen.⁽⁵³⁾

Es interesante conocer que, en otra investigación preclínica se determinó que las insuflaciones de ozono rectal y oral previnieron una enterocolitis inducida por clindamicina fatal en hámsters.⁽⁵⁴⁾

Se concluye Según la bibliografía revisada, el ozono aplicado por vía rectal es una terapia segura que actúa como inmunomodulador y como protector de la microbiota intestinal, lo que permite enfrentar esta problemática de salud, desde el punto de vista preventivo, curativo y de

rehabilitación de los daños causados tanto por los gérmenes como por los efectos de los antibióticos, y que, además, pudiera ayudar para el control de la resistencia antimicrobiana.

Referencias bibliográficas

1. Arce-Hernández W. Disbiosis intestinal: alteración de la relación mutualista entre microbiota y sistema inmune. *Acta Académica*. 2020 [acceso 13/01/2023];67:171-82. Disponible en: <http://revista.uaca.ac.cr/index.php/actas/article/view/913>
2. Guillot CC. Microbiota intestinal y salud infantil. *Rev Cubana Pediatr*. 2017 [acceso 13/01/2023];90(1). Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/320/176>
3. Mitchell EL, Davis AT, Brass K, Dendinger M, Barner R, Gharaibeh R, *et al*. Reduced intestinal motility, mucosal barrier function, and inflammation in aged monkeys. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(4):354-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12603-016-0725-y>
4. Rea MC, O'Sullivan O, Shanahan F, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, *et al*. Clostridium difficile carriage in elderly subjects and associated changes in the intestinal microbiota. *J Clin Microbiol*. 2012;50(3):867-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.05176-11>
5. Berendonk TU, Manaia CM, Merlin C, Fatta-Kassinos D, Cytryn E, Walsh F, *et al*. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):310-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3439>
6. Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos. 2016 [acceso 13/01/2023]. Disponible en: <http://www.Who.Int/Antimicrobial-Resistance/Global-Action-Plan/Es/>.
7. Bloom G, Merrett GB, Wilkinson A, Lin V, Paulin S. Antimicrobial resistance and universal health coverage. *BMJ Glob Health*. 2017;2(4):e000518. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2017-000518>
8. Barrantes K, Chacón L, Arias M. El impacto de la resistencia a los antibióticos en el desarrollo sostenible. *Población y Salud en Mesoamérica*. 2022;19(2). DOI: <http://dx.doi.org/10.15517/psm.v19i2.47590>
9. Duan H, Yu L, Tian F, Zhai Q, Fan L, Chen W. Antibiotic-induced gut dysbiosis and barrier disruption and the potential protective strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(6):1427-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2020.1843396>
10. Larcombe S, Hutton ML, Lyras D. Involvement of bacteria other than Clostridium difficile in antibiotic-associated diarrhea. *Trends Microbiol*. 2016;24(6):463-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.02.001>
11. Moreno X, Armas A, Panizo MM, Garcés MF. Formación de biopelículas por Klebsiella pneumoniae aislada en heces de pacientes con trastorno del espectro autista. *RVSM*. 2019 [acceso 13/01/2023];40:12-8. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_vm/article/view/20382/0.
12. Cantón R, Lifschitz E, Aranz JM, Ferrer R, Ramírez P, Salavert M, *et al*. Informe sobre Resistencia Antimicrobiana. *Hiris Innovation Technologies*. 2022 [acceso 13/01/2023]. Disponible en: <http://www.hiris.care/site/wp-content/uploads/informe-HIRIS-RAM-FINAL.pdf>

13. Aubourg P. L'ozone medical: Production, posologie, modes d'applications cliniques. Bull Med Soc Med Paris. 1938 [acceso 13/01/2023];52:745-9. Disponible en: http://ozoneinmedicine.com/articles_med.html
14. Borroto Rodríguez V. Prescripción en ozonoterapia. pp 68-76. En: Manual de ozonoterapia para médicos. Borroto- Rodríguez V. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2021; [acceso 13/01/2023] p 193. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/manual_ozonoterapia_medicos/manual_ozonoterapia_medicos.pdf.
15. Borroto-Rodríguez V, Hernández L, Peña C. Resultados y proyecciones del Centro Nacional de Medicina Natural y Tradicional para la extensión de la ozonoterapia a la atención primaria de salud y servicios de oncología en el Sistema Nacional de Salud. Contribuciones al desarrollo de la hidrología médica. La Habana: 2010.
16. ISCO3. ISCO3/MET/00/23 Rectal Insufflation. En: Borroto-Rodríguez V, Martínez-Sánchez. [acceso 05/02/2017]. p 9. Disponible en: <https://isco3.org/officialdocs/>
17. Borroto-Rodríguez V. En: Manual de ozonoterapia para médicos. Borroto-Rodríguez V. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2021 [acceso 05/02/2017], 193 p. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/manual_ozonoterapia_medicos/manual_ozonoterapia_medicos.pdf.
18. Ministerio de Justicia de La República de Cuba. Gaceta Oficial No. 17. Extraordinaria de 20 de mayo de 2015. Resolución No. 381. [acceso 05/02/2017]. Disponible en: <http://www.gacetaoficial.cu/>
19. García Balda HA, Palacios M. Resistencia antimicrobiana en el contexto actual. Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS. 2022 [acceso 13/01/2023];4(3):610-21. Disponible en: <http://www.editorialalema.org/index.php/pentaciencias/article/view/142>
20. Moreno X. Disbiosis en la microbiota intestinal. Revista GEN. 2022 [acceso 13/01/2023];76(1):17-23. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/366015727_Disbiosis_en_la_microbiota_intestinal
21. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile Infection. N Engl J Med. 2015;373(3):287-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1506004>
22. Czepiel J, Kędzierska J, Biesiada G, Birczyńska M, Perucki W, Nowak P, *et al.* Epidemiology of Clostridium difficile infection: results of a hospital-based study in Krakow, Poland. Epidemiol Infect. 2015;143(15):3235-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268815000552>
23. Zilberberg MD, Nathanson BH, Sadigov S, Higgins TL, Kollef MH, Shorr AF. Epidemiology and outcomes of clostridium difficile-associated disease among patients on prolonged acute mechanical ventilation. Chest. 2009;136(3):752-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0596>
24. Juan C-H, Chou S-H, Chen I-R, Yang C-I, Lin Y-T, Chen L. Intestinal colonisation with hypervirulent or third-generation cephalosporin-resistant Klebsiella pneumoniae strains upon hospital admission in a general ward in Taiwan. Int J Antimicrob Agents. 2022;60(2):106624. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106624>

25. Swidergall M, LeibundGut-Landmann S. Immunosurveillance of *Candida albicans* commensalism by the adaptive immune system. *Mucosal Immunol.* 2022;15(5):829-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41385-022-00536-5>
26. García-Vidal C, Salavert Lletí M. Inmunopatología de las micosis invasivas por hongos filamentosos. *Rev Iberoam Micol.* 2014 [acceso 13/01/2023];31(4):219-28. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-pdf-S1130140614000734>
27. Vargas E, Duque Beltrán S, Arévalo Jamaica A, Quintero Vargas FL. Vigilancia tecnológica e inteligencia competitiva de un desarrollo tecnológico para la detección de giardias, una innovación en salud. *Rev Panam Salud Pública.* 2018;42. DOI: <http://dx.doi.org/10.26633/rpsp.2018.82>
28. Barash, NR, Maloney JG, Singer SM, Dawson SC. *Giardia* Alters Commensal Microbial Diversity throughout the Murine Gut. *Infection and immunity.* 2017;85(6):e00948-16. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.00948-16>
29. Allain T, Chaouch S, Thomas M, Vallée I, Buret AG, Langella P, *et al.* Bile-Salt-hydrolases from the probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* La1 mediate anti-giardial activity *in vitro* and *in vivo*. *Front Microbiol.* 2017;8:2707. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2017.02707>
30. Fekete E, Allain T, Siddiq A, Sosnowski O, Buret AG. *Giardia* spp. and the Gut Microbiota: Dangerous Liaisons. *Front Microbiol.* 2020;11:618106. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2020.618106>
31. Loderstädt U, Frickmann H. Antimicrobial resistance of the enteric protozoon *Giardia duodenalis* - A narrative review. *Eur J Microbiol Immunol.* 2021;11(2):29-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/1886.2021.00009>
32. Certad G, Viscogliosi E, Chabé M, Cacciò SM. Pathogenic mechanisms of *Cryptosporidium* and *Giardia*. *Trends Parasitol.* 2017;33(7):561-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2017.02.006>
33. Borroto Rodríguez V, Jiménez Tapia V, Gil del Valle L, Gravier Hernández R. Mecanismos de acción y efectos terapéuticos del ozono médico. En: Borroto Rodríguez V. *Manual de ozonoterapia para médicos.* La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2021. p 26-43. [acceso 13/01/2023]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/manual_ozonoterapia_medicos/manual_ozonoterapia_medicos.pdf
34. Viebahn-Hänsler R, León Fernández 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(5):322-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/01919512.2016.1191992>
35. Menéndez S, González R, Ledea OE, Hernández F, León OS, Díaz M. Aspectos básicos y aplicaciones clínicas. Ciudad de La Habana: Editorial CENIC. 2008;10-320.
36. Pecorelli A, Bocci V, Acquaviva A, Belmonte G, Gardi C, Virgili F, *et al.* NRF2 activation is involved in ozonated human serum upregulation of HO-1 in endothelial cells.

- Toxicol Appl Pharmacol. 2013;267(1):30-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2012.12.001>
37. Díaz J, Sardiñas G, Menéndez S, Macías C. Efecto inmunomodulador de la ozonoterapia en niños con deficiencia en la inmunidad mediada por fagocitos. MEDICIEGO. 2012 [acceso 13/01/2023];18(1). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2012/mdc121h.pdf>
38. Artis AS, Aydogan S, Sahin MG. The effects of colorectally insufflated oxygen-ozone on red blood cell rheology in rabbits. Clin Hemorheol Microcirc. 2010;45(2-4):329-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-2010-1316>
39. Díaz J, Macías C, Menéndez S. Efecto modulador de la ozonoterapia sobre la actividad del sistema inmune. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2013 [acceso 01/01/2023];29(2):143-53. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000200005&lng=es&tlng=es.
40. Díaz J, Menéndez S, Macías C, Fariñas-Rodríguez L. Systemic ozone therapy by rectal insufflation for immunoglobulin A deficiency. MEDICC Rev. 2018;20(1):29. DOI: <http://dx.doi.org/10.37757/MR2018.V20.N1.7>
41. Loprete F, Vaiano F. The use of ozonated water and rectal insufflation in patients with intestinal dysbiosis. Ozone Ther. 2017;2(3). DOI: <http://dx.doi.org/10.4081/ozone.2017.7304>
42. Zarembek KA, Sugui JA, Chang YC, Kwon-Chung KJ, Gallin JI. Human polymorphonuclear leukocytes inhibit *Aspergillus fumigatus* conidial growth by lactoferrin-mediated iron depletion. J Immunol. 2007;178(10):6367-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.178.10.6367>
43. Lerner RA, Eschenmoser A. Ozone in biology. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(6):3013-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0730791100>
44. Davydova EV, Osikov MV, Kaygorodtseva NV. Effect of local ozone therapy on inflammatory markers in experimental ulcerative colitis. Bull Sib Med. 2022;21(1):47-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-47-53>
45. Bostancı M, Avcı O, Taş A, Koç T, Gürsoy S, Siliğ Y. The effect of rectal ozone use on bacterial translocation and oxidative stress in experimental colitis model. Experimed. 2022 [acceso 01/01/2023]; 12(2):66-73. Disponible en: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/2368347>
46. Lowry M. Rectal drug administration in adults: how, when, why. Nursing Times. 2016 [acceso 13/01/2023];112(8):12-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27071237/>
47. Pilatti CM, Franzese DB, Rangel DEN, Loth EA, Genske RD, Cecatto V, *et al.* Effects of ozone therapy in an experimental murine model of *Candida albicans* vulvovaginitis. Res Soc Dev. 2022;11(5):e45511528354. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i5.28354>
48. Méndez Pérez NI, Calunga Fernández JL, Menéndez Cepero S. Ozonoterapia en el síndrome de malabsorción intestinal secundario a parasitismo por *Giardias lamblia*: estudio preliminar. Rev Cuba Investig Bioméd. 2003 [acceso 13/01/2023];22(3):145-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002003000300001&lng=es&tlng=es.

49. Menéndez-Cepero S, Zamora Z, Hernandez F. Importance of the toxicological tests in the application and safety of ozone therapy. *J Ozone Ther.* 2018;2(3). DOI: <http://dx.doi.org/10.7203/jo3t.2.3.2018.10009>
50. Re L. Molecular aspects and new biochemical pathways underlying ozone effects. *Clin Exp Pharmacol.* 2018;08(02). DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1459.1000248>
51. Ganong WF. *Review of Medical Physiology.* New York: McGraw Hill; 2001. p. 870. Disponible en: file:///C:/Users/Vivian/Downloads/10.3109_9781420073188_previewpdf.pdf
52. Jaramillo FM, Vendruscolo CP, Fülber J, Seidel SRT, Barbosa AP, Baccarin RYA. Effects of transrectal medicinal ozone in horses - clinical and laboratory aspects. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2020;72(1):56-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4162-11155>
53. Giuliani G, Ricevuti G, Galoforo A, Franzini M. Microbiological aspects of ozone: bactericidal activity and antibiotic/antimicrobial resistance in bacterial strains treated with ozone. *Ozone Ther.* 2018;3(3). DOI: <http://dx.doi.org/10.4081/ozone.2018.7971>
54. Schulz S. The role of ozone/oxygen in clindamycin-associated enterocolitis in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus sungorus*). *Lab Anim.* 1986;20(1):41-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1258/002367786781062160>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.